

Воспроизведенные лекарственные препараты прямого противовирусного действия для терапии гепатита С: особенности исследований биоэквивалентности

Н.Н. Ерёмченко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>, Eremenkonn2014@gmail.com

Н.Е. Уварова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>, uvarova@expmed.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, serebrova@expmed.ru

Е.Ю. Демченкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@expmed.ru

Е.В. Ших², <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. В последнее десятилетие подходы к терапии хронического вирусного гепатита С (ВГС) претерпели существенные изменения. Новая стратегия ВОЗ направлена на элиминацию ВГС к 2030 г. путем сокращения числа новых случаев инфицирования и смертности за счет упрощения терапии гепатита С. Разработка лекарственных препаратов для терапии пациентов с хроническим ВГС имеет ряд особенностей, что требует соблюдения специальных рекомендаций по проведению исследований биоэквивалентности.

Цель. Провести анализ руководящих документов и протоколов исследований биоэквивалентности препаратов для терапии ВГС.

Материалы и методы. Был использован информационно-аналитический метод для оценки рекомендаций к проведению исследований биоэквивалентности препаратов для терапии ВГС по данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США, Европейского агентства по лекарственным средствам, ВОЗ. Отдельно был проведен анализ разрешенных клинических исследований по данным ГРЛС МЗ РФ.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного исследования было отмечено, что для руководств ВОЗ по проведению биоэквивалентности препаратов для терапии ВГС, общим является выработка единых принципов планирования и проведения исследований. Отдельное внимание уделяется предпочтительному дизайну исследования. Также необходимо анализировать данные о вариабельности фармакокинетических параметров изучаемого вещества, которые используются для расчета необходимого количества добровольцев для включения в исследование.

Выводы. Находящиеся в разработке препараты прямого противовирусного действия для терапии ВГС, для которых в настоящее время проводятся клинические исследования биоэквивалентности в РФ, охватывают большой перечень МНН. Выход на фармацевтический рынок новых воспроизведенных препаратов позволит улучшить доступ пациентам к эффективному лечению гепатита С. Для качественного проведения исследования биоэквивалентности необходимы всестороннее ознакомление с руководствами по нозологии, критическая оценка и анализ информации, что позволит выбрать соответствующий дизайн исследования и корректно спланировать его проведение.

Ключевые слова: руководство ВОЗ, ингибиторы протеазы вируса гепатита С, дизайн исследования, фармакокинетика, вариабельность, добровольцы

Для цитирования: Ерёмченко Н.Н., Уварова Н.Е., Сереброва С.Ю., Демченкова Е.Ю., Ших Е.В. Воспроизведенные лекарственные препараты прямого противовирусного действия для терапии гепатита С: особенности исследований биоэквивалентности. *Медицинский совет.* 2023;17(8):158–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Generic drugs of direct antiviral action for the treatment of hepatitis C: features of bioequivalence studies

Natalia N. Eremenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>, Eremenkonn2014@gmail.com

Natalia E. Uvarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>, uvarova@expmed.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, serebrova@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@expmed.ru

Evgenia V. Shikh², <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. In the last decade, approaches to the treatment of chronic viral hepatitis C (HCV) have undergone significant changes. The new WHO strategy aims to eliminate HCV by 2030 by reducing the number of new infections and deaths by simplifying hepatitis C therapy. The development of drugs for the treatment of patients with chronic HCV has a number of features, which requires compliance with special recommendations for conducting clinical bioequivalence studies.

Aim. The study was to analyze the guidelines and protocols of bioequivalence studies of drugs for HCV therapy.

Materials and methods. An information and analytical method was used to evaluate recommendations for conducting bioequivalence studies of HCV drugs according to the US Food and Drug Administration, the European Medicines Agency, and WHO. Separately, an analysis of permitted clinical trials was carried out according to the data of the GRLS of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results and discussions. According to the results of the study, it was noted that for the WHO guidelines on the bioequivalence of drugs for HCV therapy, it is common to develop common principles for planning and conducting research. Special attention is paid to the preferred design of the study. It is also necessary to analyze data on the variability of the pharmacokinetic parameters of the substance under study, which are used to calculate the required number of volunteers to be included in the study.

Conclusions. Direct antiviral drugs under development for HCV therapy, for which clinical bioequivalence studies are currently being conducted in the Russian Federation, cover a large list of INN. The entry of new reproduced drugs into the pharmaceutical market will improve patients' access to effective treatment of hepatitis C. In order to conduct a high-quality bioequivalence study, it is necessary to thoroughly familiarize yourself with nosology manuals, critical assessment and analysis of information, which will allow you to choose the appropriate design of the study and correctly plan its conduct.

Keywords: WHO guidelines, hepatitis C virus protease inhibitors, study design, pharmacokinetics, variability, volunteers

For citation: Eremenko N.N., Uvarova N.E., Serebrova S.Yu., Demchenkova E.Yu., Shikh E.V. Generic drugs of direct antiviral action for the treatment of hepatitis C: features of bioequivalence studies. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(8):158–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-143>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Во время совместного симпозиума Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейской Ассоциации по изучению печени (EASL) и Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) на Международном конгрессе по заболеваниям печени EASL¹ в 2022 г. было выпущено обновленное руководство ВОЗ по инфекции гепатита С. Данное руководство направлено на упрощение терапии вирусного гепатита С (ВГС) для преодоления барьеров в доступе к тестированию и лечению. По данным на 2019 г., 58 млн человек живут с хронической инфекцией гепатита С, что приводит к ежегодной смерти около 400 000 человек². В 2016 г. ВОЗ поставила цели по ликвидации ВГС как угрозы общественному здравоохранению к 2030 г.³ [1–3]. Несмотря на то что в нескольких странах-лидерах был достигнут значительный прогресс, во многих странах остается серьезный пробел в тестировании и терапии ВГС. В 2019 г. из 58 млн человек с хроническим гепатитом С он был диагностирован только в 21%, и только 13% получали лечение⁴ [4]. Для следования новой глобальной стратегии ВОЗ необходимо сделать лечение более доступным для большего числа нуждающихся⁵.

В соответствии с национальным и международным опытом и протоколами лечения пациентов с ВГС только противовирусная терапия может привести к излечению от данного заболевания, повлиять на качество и продолжительность жизни пациента, на эпидемиологическую значимость пациента с ВГС как источника инфекции [5–16].

В настоящее время зарегистрирован ряд новых лекарственных препаратов (ЛП) прямого противовирусного действия (ПППД) – ингибиторы протеазы вируса гепатита С⁶.

ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса гепатита С, второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» – NS3/NS4A, «-асвир» – NS5A, «-бувир» – NS5B. Это ЛП с международными непатентованными наименованиями (МНН): софосбувир, даклатавир, нарлапревир, симепревир, асунапревир, препарат, который представляет собой набор таблеток дасабувир; омбитаcвир + паритапревир + ритонавир, фиксированные комбинации – grazопревир + элбасвир, глекапревир + пибрентасвир, велпатасвир + софосбувир, ледипасвир + софосбувир. Преимуществом данного класса ЛП, в отличие от противовирусной терапии пэгинтерфероном и рибавирином, являются форма приема (таблетки или капсулы), высокая эффективность и хорошая переносимость. Данные препараты применяются для лечения хронического гепатита С только в комбинации: либо с рибавирином, либо с другим препаратом – ингибитором протеазы вируса гепатита С.

Высокая стоимость специфической терапии ВГС ПППД делает ее недоступной для более чем 90% нуждающихся. Регистр пациентов с ВГС на сегодняшний день охватывает не всех пациентов с диагностируемым гепатитом С, высокая стоимость лабораторного обследования и лечения являются серьезными барьерами для оказания качественной медицинской помощи данной категории пациентов.

Согласно экспертным оценкам, цена отсутствия лечения гепатита С в России в 2–3 раза превышает стоимость его элиминации⁷. Несмотря на то что в России зарегистрировано большинство современных ЛП для терапии ВГС, лечение ежегодно получает не более 2–3% пациентов⁸ [17].

Проблема доступности ЛП для лечения ВГС существует давно [17, 18]. Широкий доступ к данной терапии может быть обеспечен выводом на рынок воспроизведенных ЛП. Разработка воспроизведенных ПППД для

¹ <https://www.who.int/news/item/24-06-2022-who-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-c-infection>.

² <https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/awards/>.

³ <https://www.who.int/news/item/24-06-2022-who-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-c-infection>.

⁴ <https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/awards/>.

⁵ Глобальные стратегии сектора здравоохранения соответственно по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. Режим доступа: 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.

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru>.

⁷ Куликов А.Ю. *Экономить, нельзя, инвестировать! Где поставить запятую*. XI Всероссийский конгресс пациентов, Москва, 27 ноября 2020. Режим доступа: <https://congress-vsp.ru/media/g5qcysgl/kulikovayuekonomit-nelzya-investirovat-gdepstavitzapayatu.pdf>.

⁸ ИТРС. Анализ закупок препаратов для лечения гепатита С в России в 2020 году. Режим доступа: <https://itpcru.org/wp-content/uploads/2021/07/otchet-monitoring-goszakupok-ls-dlya-vgs-v-rf-2020-god.pdf>.

терапии ВГС является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность ЛП в РФ, а также значительно более эффективно лечить ВГС.

Регистрация генериков ПППД для терапии ВГС проводится по результатам исследований биоэквивалентности. При планировании и проведении исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС необходимо учитывать ряд особенностей, которые позволят корректно оценить и сопоставить фармакокинетическую эквивалентность оригинальному препарату и обеспечить безопасность добровольцев, участвующих в данных исследованиях.

Цель работы – анализ существующих препаратспецифичных руководящих документов и протоколов исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС, одобренных в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе был использован информационно-аналитический метод для оценки имеющихся рекомендаций к проведению исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС по данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США FDA (Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Поиск выполнялся по запросам на официальных сайтах вышеуказанных регуляторных органов: FDA – <https://www.fda.gov>; EMA – <https://www.ema.europa.eu/en>; ВОЗ – <https://www.who.int>. Критерии поиска: «гепатит С», «биоэквивалентность», «софосбувир», «ледипасвир», «велпатасвир», «даклатасвир», «глекапревир + пибрентасвир», «гразопревир + элбасвир», «дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир».

Для оценки ряда исследований биоэквивалентности был проведен поиск разрешенных клинических исследований в базе данных ГРЛС МЗ РФ по тем же ключевым словам, что перечислены выше. Отдельно обращалось внимание на дополнительную оценку параметров безопасности добровольцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС

1. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности софосбувира. В мае 2021 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП софосбувира⁹. В декабре 2022 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП софосбувира¹⁰.

2. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации ледипасвира + софосбувира. В 2015 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП софосбувира + ледипасвира¹¹.

⁹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_204671.pdf.

¹⁰ Notes on the Design of Bioequivalence Study: Sofosbuvir, Guidance Document December 2022. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Sofosbuvir_December2022.pdf.

¹¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ledipasvir;%20Sofosbuvir_draft_Oral%20tab_RLD%20205834_RC09-15.pdf

В мае 2021 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН ледипасвир + софосбувир¹².

3. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации велпатасвира + софосбувира. В 2017 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН велпатасвир + софосбувир. В мае 2021 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН велпатасвир + софосбувир¹³.

4. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности даклатасвира. В мае 2021 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН даклатасвир¹⁴. В 2018 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН даклатасвир¹⁵.

5. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации глекапревира + пибрентасвира. В 2018 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН глекапревир/пибрентасвир¹⁶. В январе 2023 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН глекапревир/пибрентасвир для лекарственных форм с немедленным высвобождением¹⁷.

6. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации гразопревир + элбасвир. В 2016 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН гразопревир + элбасвир¹⁸.

7. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации дасабувира, омбитасвира + паритапревира + ритонавира. В 2017 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП дасабувира, омбитасвира + паритапревира + ритонавира¹⁹.

Для всех руководств, опубликованных ВОЗ, по проведению биоэквивалентности общим является выработка единых принципов планирования и проведения исследований биоэквивалентности. В ряде случаев допускаются отклонения от вышеперечисленных руководств, если они обоснованы надежными научными данными. В данных руководствах отражены особенности фармакокинетики изучаемых препаратов, а именно ожидаемая скорость и степень всасывания при пероральном приеме; время достижения максимальной концентрации; зависимость всасывания от приема пищи; наличие или отсутствие линейной зависимости параметров фармакокинетики

¹² Notes on the Design of Bioequivalence Study: Sofosbuvir/Ledipasvir, 2021. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/138_BE_sofosbuvir-ledipasvir_May2021.pdf.

¹³ Notes on the design of bioequivalence study: Sofosbuvir/Velpatasvir. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_sofos-velpa_May2021.pdf.

¹⁴ Notes on the Design of Bioequivalence Study: Daclatasvir, Guidance Document 14 May 2021. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/134_BE_daclatasvir_May2021_0.pdf.

¹⁵ Draft Guidance on Daclatasvir Dihydrochloride. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Daclatasvir%20dihydrochloride_oral%20tablet_NDA%20206843_RV11-17.pdf.

¹⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Glecaprevir%20Pibrentasvir%20Oral%20Tablet%20NDA%20209394%20RC%202009-2018.pdf.

¹⁷ Notes on the Design of Bioequivalence Study: Glecaprevir/Pibrentasvir, Guidance Document 23 January 2023. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Glecaprevir_Pibrentasvir_January2023.pdf.

¹⁸ Draft Guidance on Elbasvir; Grazoprevir. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Elbasvir;%20Grazoprevir_%20Oral%20Tablet_%20RLD%20208261_%20RC09-16.pdf.

¹⁹ Draft Guidance on Ombitasvir; Paritaprevir; Ritonavir; and Dasabuvir Sodium. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ombitasvir_paritaprevir_ritonavir_dasabuvir_oral%20tablet_206619_RC09-15.pdf.

от применяемой дозы; значение периода полувыведения. Знания данных параметров помогут корректно спланировать время и количество точек забора крови. Отдельное внимание уделяется выбору предпочтительного дизайна исследования (простой перекрестный или повторный, репликативный) и обобщенным данным о вариабельности фармакокинетических параметров. Данный показатель используется для расчета необходимого количества добровольцев для включения в исследование. Согласно всем вышеперечисленным руководствам, для исследований биоэквивалентности ПППД следует привлекать здоровых взрослых испытуемых. Нет необходимости включать пациентов в исследование биоэквивалентности.

Оценка параметров безопасности добровольцев подробно не рассматривается в вышеперечисленных руководствах, однако существуют нормативно-правовые акты, в том числе ICH Good Clinical Practice (ICH GCP), общие руководства официальных регуляторов EMA и FDA,

Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Решение от 3 ноября 2016 г. № 79, в которых освещены общие принципы проведения клинических исследований, в том числе оценка безопасности. Согласно Руководству FDA²⁰, в исследованиях биоэквивалентности препаратов, содержащих софосбувир, дополнительно в критерии не включения необходимо вносить: подтвержденный положительный результат на предшествующую инфекцию вируса гепатита В (ВГВ), измерение HBSAg и Anti-HBcor IgM.

Одобрённые клинические исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для терапии гепатита С, согласно portalу ГРЛС МЗ РФ²¹ по данным на март 2023 представлены в табл. 1.

²⁰ Draft Guidance on Sofosbuvir May 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_204671.pdf.

²¹ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

● **Таблица 1.** Одобрённые клинические исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов прямого противовирусного действия для терапии гепатита С, согласно portalу ГРЛС МЗ РФ по данным на март 2023 г.*

● **Table 1.** Approved clinical trials of bioequivalence of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C, according to the national register of authorised medicines (GRLS) of the Ministry of Health of the Russian Federation, as of March 2023

Год	Международное непатентованное наименование	Дизайн исследования биоэквивалентности	Количество добровольцев	Прием пищи	Страна, разработка
2017	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	37	Натощак	Россия
2017	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	60	После еды	Россия
2018	Софосбувир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	54	После еды	Россия
2020	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Трехпериодное с репликативным дизайном	40	После еды	Марокко
2020	Софосбувир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	54	После еды	Россия
2022	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	40	После еды	Россия
2020	Софосбувир + даклатасвир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	50	Натощак	Марокко
2023	Ледипасвир + софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	32	Натощак	Россия
2023	Велпатасвир + софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	66	Натощак	Россия
2018	Даклатасвир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	26	Натощак	Россия
2020	Даклатасвир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	26	Натощак	Россия
2022	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	88	После еды	Россия
2023	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	40	После еды	Россия
2023	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	32	После еды	Россия
2023	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	56	После еды	Россия
2023	Гразопревир + элбасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	28	Натощак	Россия
2023	Дасабувир, омбитасвир + паритапревир+ ритонавир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	54	После еды	Россия

* <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

Как видно в *табл. 1*, в настоящее время в РФ проводятся клинические исследования биоэквивалентности большинства ПППД для терапии ВГС.

Дизайн исследования. Согласно данным *табл. 1* чаще всего разработчиками выбирался дизайн исследования либо четырехпериодный репликативный, либо адаптивный. Выбор дизайна исследования биоэквивалентности основан на фармакокинетических свойствах изучаемых препаратов. Репликативный, или повторный, дизайн используется для веществ с высоковариабельными фармакокинетическими параметрами (вариабельность превышает 30%). Наличие высокой вариабельности подтверждается ссылками на релевантные литературные источники и/или результаты проведенных исследований биоэквивалентности, доказывающих, что ЛП может обладать высокой вариабельностью по скорости и (или) степени абсорбции. Согласно данным портала ГРЛС МЗ РФ (по данным на март 2023 г.), разработчики выбирали репликативный дизайн для изучения ЛП с МНН софосбувир, ледипасвир + софосбувир, велпатасвир + софосбувир, grazoprevir + элбасвир, дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир. Адаптивный или двухэтапный дизайн в исследованиях биоэквивалентности выбирается в случае отсутствия данных по вариабельности фармакокинетических параметров изучаемого МНН в изучаемой лекарственной форме. Согласно данным портала ГРЛС МЗ РФ (по данным на март 2023 г.), проводится несколько исследований биоэквивалентности ЛП глекапревир + пибрентасвир с использованием адаптивного дизайна.

Выбор препарата сравнения. Согласно требованиям правил проведения исследования биоэквивалентности

в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС)²², в качестве препарата сравнения должен быть выбран оригинальный ЛП, зарегистрированный в ЕАЭС или в государстве, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в ЕАЭС.

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы оригинальные ЛП многих ПППД для терапии хронического гепатита С, которые и были выбраны в качестве препаратов сравнения в анализируемых исследованиях. Информация о зарегистрированных в РФ оригинальных ПППД для терапии гепатита С и их воспроизведенных ЛП, информация по показаниям к применению и возможность применения у детей, представлена в *табл. 2–6*. Информация о ЛП, которые находятся в разработке и/или на этапе проведения клинических исследований, размещена в *табл. 1*.

Ряд ПППД на сегодняшний день не имеют воспроизведенных препаратов. Их разработка и выход на фармацевтический рынок весьма актуальны. Так, на сегодняшний день в РФ зарегистрирован только оригинальный препарат глекапревир + пибрентасвир – Мавирет®, в 2 лекарственных формах – гранулы, покрытые оболочкой, и таблетки, покрытые пленочной оболочкой (*табл. 4*); только оригинальный препарат grazoprevir + элбасвир – Зепатир®, в лекарственной форме – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 + 50 мг (*табл. 5*); только оригинальный препарат дасабувира, омбитасвира + паритапревир + ритонавира, Викеира Пак® в лекарственной форме таблеток (*табл. 6*).

²² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85.

● **Таблица 2.** Лекарственные препараты с МНН *софосбувир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*
● **Table 2.** Drugs containing INN *Sofosbuvir* authorised in the Russian Federation according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Совальди®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	«Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед», Великобритания	Лечение хронического гепатита С в комбинации с другими лекарственными препаратами у взрослых и детей с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
Воспроизведенные препараты:				
Софосбувир-ТЛ	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	АО «Р-Фарм», Россия	Лечение хронического гепатита С в комбинации с другими лекарственными препаратами у взрослых и детей с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
Софбувир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	АО «Фармасинтез», Россия	Лечение хронического гепатита С в комбинации с другими лекарственными препаратами у взрослых и детей с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
В составе оригинальных комбинированных препаратов:				
Гарвони®, ледипасвир + софосбувир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг + 400 мг	«Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед», Великобритания	Лечение хронического гепатита С у взрослых и подростков с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
Эпклюза®, велпатасвир + софосбувир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 400 мг	«Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед», Великобритания	Лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет и старше или с массой тела менее 30 кг с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6	Возможно применение с 12 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

Популяция добровольцев. Согласно ряду нормативных документов, исследования биоэквивалентности проводятся с участием здоровых добровольцев, если параметры безопасности изучаемого препарата допускают это. В анализируемых протоколах (табл. 1) в качестве выбора исследуемой популяции для ПППД были выбраны здоровые добровольцы, что полностью согласуется

с руководствами по проведению биоэквивалентности данных препаратов.

Обоснование размера выборки. Залогом качественно проведенного клинического исследования является достаточное количество добровольцев, включенных в исследование. В планируемое исследование должны быть включены добровольцы в количестве, достаточном для

● **Таблица 3.** Лекарственные препараты с МНН *даклатасвир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 3.** Drugs containing INN *Daclatasvir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Даклинза®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг	«Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.»	Лечение хронического гепатита С у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами	Возможно применение с 18 лет
Воспроизведенные препараты:				
Даклавизар	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг	АО «Фармстандарт»	Лечение хронического гепатита С у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами	Возможно применение с 18 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 4.** Лекарственный препарат с МНН (группировочное наименование) *глекапревир + пибрентасвир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 4.** Drugs containing INN (generic name) *Glecaprevir + Pibrentasvir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Мавирет®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 400 мг	ООО «ЭббВи»	Лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет или у детей до 12 лет с массой тела от 45 кг	Возможно применение с 12 лет
	Гранулы, покрытые пленочной оболочкой (ДЛЯ ДЕТЕЙ), 50 мг + 20 мг		Лечение хронического гепатита С у детей с 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг	Возможно применение с 3 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 5.** Лекарственный препарат с МНН (группировочным наименованием) *гразопревир + элбасвир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 5.** Drugs containing INN (generic name) *Grazoprevir + Elbasvir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Зепатир®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 + 50 мг	ООО «МСД Фармасьюткалс», Россия	Лечение хронического гепатита С генотипов 1, 3 или 4 у взрослых пациентов	Возможно применение с 18 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 6.** Лекарственный препарат с МНН (группировочным наименованием) *дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 6.** Drugs containing INN (generic name) *Dasabuvir, Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Викейра Пак	Набор таблеток, содержащий: дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг; омбитасвир, 12,5 мг + паритапревир, 75 мг + ритонавир, 50 мг – таблетки, покрытые пленочной оболочкой	ООО «ЭббВи»	Лечение хронического гепатита С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него	Возможно применение с 18 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

обеспечения статистической мощности результатов исследования. Мощность статистического теста, применяемого для проверки гипотезы о биоэквивалентности, должна быть на уровне не менее 80%. Группа субъектов для проведения исследования биоэквивалентности должна быть подобрана таким образом, чтобы можно было обнаружить клинически значимые различия между ЛП, обусловленные различиями в их производстве и (или) качестве. Некорректный расчет может привести к существенному увеличению размера выборки и в результате воздействию препарата подвергнется большее количество здоровых добровольцев, чем необходимо в соответствии с принятыми методологическими подходами по оценке биоэквивалентности.

В литературных источниках опубликованы значения о внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров большинства ПППД. Результаты были получены в клинических исследованиях биоэквивалентности различных дизайнов, а также в исследованиях оригинальных ЛП при их разработке. Данные значения о внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров представлены в *табл. 7*.

Согласно информации о количестве добровольцев в *табл. 1*, в исследовании биоэквивалентности ПППД

были включены добровольцы в различном количестве от 26 до 88 человек.

Прием пищи. Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности ЕАЭС²³, если в общей характеристике референтного ЛП его рекомендуется применять натощак или независимо от приема пищи, то исследование биоэквивалентности проводят натощак. Если согласно общей характеристике референтного ЛП его следует применять исключительно после еды, то исследование биоэквивалентности проводят после приема пищи. Так, в изученных протоколах натощак препараты принимались в 62 исследованиях, после еды – в 24, что соответствовало информации общей характеристики выбранных референтных ЛП.

Забор крови для определения концентрации. Схема отбора проб определяется формой кривой «концентрация – время». Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 3 – для фазы первоначального возрастания

²³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85.

● **Таблица 7.** Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) препаратов прямого противовирусного действия

● **Table 7.** Value of the intra-individual coefficient of variation [CV (intra)] of direct-acting antivirals

МНН / группировочное наименование	Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности CV _{intra} , %		Источники
	C _{max}	AUC _{0-t}	
Софосбувир	54%	10%	Руководство ВОЗ ^a Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Sofosbuvir</i> , Guidance Document 16 December 2022
Софосбувир + даклатасвир	Софосбувир 54%, даклатасвир 17–20%	Софосбувир 10%, даклатасвир –	Руководство ВОЗ ^b Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Daclatasvir/Sofosbuvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Ледипасвир + софосбувир	Софосбувир 54%, ледипасвир 45%	Софосбувир 10%, ледипасвир –	Руководство ВОЗ ^c Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Ledipasvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Велпатасвир + софосбувир	Софосбувир 54%, велпатасвир 44–70%	Софосбувир 10%, велпатасвир – 44–70%	Руководство ВОЗ ^d Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Velpatasvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Даклатасвир	17–20%		Руководство ВОЗ ^e Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Daclatasvir/Sofosbuvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Глекапревир + пибрентасвир	40–54%	40–54%	Руководство ВОЗ ^f Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Glecaprevir/Pibrentasvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Гразопревир + элбасвир	Указаны различные значения у здоровых добровольцев и пациентов, в зависимости от дизайна исследования и приема пищи		Есть данные из данных оригинального препарата – Product Assessment Report ^g
Дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир	Указаны различные значения у здоровых добровольцев и пациентов, в зависимости от дизайна исследования и приема пищи		Есть данные из данных оригинального препарата – Product Assessment Report ^h

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация, AUC_{0-t} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», «–» – данные не указаны.

^a https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Sofosbuvir_December2022.pdf;

^b https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Daclatasvir_Sofosbuvir_January2023.pdf;

^c https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Ledipasvir_January2023.pdf;

^d https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Velpatasvir_January2023.pdf;

^e https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Daclatasvir_Sofosbuvir_January2023.pdf;

^f https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Glecaprevir_Pibrentasvir_January2023.pdf;

^g https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/maviret-epar-public-assessment-report_en.pdf;

^h https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_en.pdf.

концентрации и не менее 5 – для фазы ее снижения. Кроме того, забор крови должен быть интенсивным вблизи предполагаемого времени достижения максимальной концентрации. Для характеристики фармакокинетики препаратов с немедленным высвобождением нет необходимости брать образцы крови по истечении 72 часов.

Биоаналитический метод. Для определения концентрации лекарственных веществ в плазме крови должен быть выбран биоаналитический метод, обеспечивающий возможность получения достоверных данных о концентрации лекарственного вещества, в том числе чувствительным для определения концентраций, составляющих 5% от C_{max} в большинстве профилей каждого препарата.

Статистический анализ. Данные по изучаемым препаратам должны соответствовать следующим стандартам биоэквивалентности:

■ При изучении ЛП с использованием простого перекрестного дизайна исследования с однократным приемом каждого из препаратов – 90% доверительный интервал для отношений геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого препарата и препарата сравнения должен находиться в пределах 80,00–125,00%.

■ При изучении ЛП с использованием репликативно-го (повторного) дизайна исследования с повторным приемом препаратов, при подтверждении высокой вариабельности препарата сравнения (по значениям C_{max} $CV_{intra} > 30\%$), заявитель может расширить 90% доверительный интервал до максимальных значений 69,84–143,19%, однако отношения геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого препарата и препарата сравнения должны находиться в пределах 80,00–125,00%.

■ При изучении ЛП с использованием адаптивно-го (двухэтапного) дизайна исследования с однократным приемом каждого из препаратов, в зависимости от полученных результатов значения мощности, возможно использовать 90% или 94,12% доверительный интервал отношений геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого препарата и препарата сравнения, который должен находиться в пределах 80,00–125,00%.

Расчетные значения отношений геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемых препаратов и препаратов сравнения, а также значения доверительных интервалов в проводимых исследованиях биоэквивалентности ПППД будут доступны после завершения исследований. Главное значение для оценки биоэквивалентности имеет минимизация риска ложноположительного признания биоэквивалентности. Статистический анализ исследования биоэквивалентности должен подтвердить маловероятность клинически значимого различия между биодоступностью исследуемого и референтного ЛП. При выполнении стандартов биоэквивалентности, когда доверительный интервал находится в принятых границах признания биоэквивалентности, исследуемый ЛП признается биоэквивалентным референтному ЛП.

Оценка параметров безопасности добровольцев. Исследования сравнительной фармакокинетики относятся к нетерапевтическим клиническим исследованиям, поэтому не имеют непосредственной пользы для

здоровья субъектов. Добровольцы, принимающие участие в исследованиях, получают денежную компенсацию за причиненные неудобства и достоверную информацию о состоянии своего здоровья (в рамках проведенных обследований).

Описание источников риска и дискомфорта, связанных с ЛП. Критерии включения/невключения выбираются так, чтобы снизить риски развития нежелательных явлений для добровольцев. Соответствие субъектов условиям отбора необходимо подтверждать лабораторными исследованиями, анамнезом и медицинским осмотром. В зависимости от профиля безопасности ЛП до, во время и по окончании исследования необходимо проводить специальные исследования и принять соответствующие меры предосторожности. Пол субъектов не имеет значения, однако необходимо учитывать риск для женщин детородного возраста. Субъекты, по возможности, должны быть некурящими; алкоголизм и наркомания (в том числе в анамнезе) являются критериями для их не включения в исследование. В некоторых случаях из соображений безопасности или в силу фармакокинетических особенностей необходимо предусмотреть фенотипирование и (или) генотипирование субъектов.

Описание прочих источников риска и дискомфорта, не связанных с ЛП. Пункция вен и/или катетеризация вен для осуществления забора крови может быть болезненной и в редких случаях приводит к тромбозам или тромбозам и/или повреждению периферических нервов. Дискомфорт может быть вызван процедурами исследования, такими как электрокардиография, физикальный осмотр, измерение массы тела и роста, измерение показателей жизненно важных функций организма (АД, пульс, ЧДД, температура тела), проведение теста на запрещенные препараты и наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе, забор образцов (крови, мочи) и т.п. Изменение привычного образа жизни (включая прием пищи, употребление жидкостей, физические нагрузки, организацию распорядка дня, обязательное использование барьерных методов контрацепции) до, во время и после исследования, а также пребывание в стационаре, могут вызывать дополнительные неудобства для субъектов. Как правило, отсутствует какой-либо риск, связанный с процедурами исследования, которые требуются по условиям исследования, для здоровых субъектов, за исключением маловероятного, но возможного риска инфицирования во время забора крови для исследования. Этот риск должен быть исключен квалифицированным выполнением процедуры с соблюдением правил асептики и антисептики, а также профессионализмом сотрудников медицинского центра, принимающих участие в исследовании.

Существует вероятность заражения COVID-19 (новая коронавирусная инфекция) при посещении исследовательского центра или в условиях стационара при прохождении процедур исследования. В связи с этим необходимо применять следующие меры, направленные на организацию условий, не допускающих дальнейшего распространения COVID-19 и для минимизации рисков для участников исследования:

- для уменьшения числа социальных контактов участников исследования, а также для надежного соблюдения мер профилактики распространения инфекции необходимо предусмотреть возможность разделения каждой исследуемой группы на подгруппы в рамках госпитализаций, что позволит сократить количество субъектов, присутствующих в исследовательском центре одновременно;
- использование альтернативных методов по оценке безопасности исследуемых препаратов (телефонный контакт в конце исследования вместо заключительного визита безопасности) так же позволит уменьшить число очных контактов между участниками исследования и снизит нагрузку на исследовательский центр;
- часть мониторинговых визитов может быть проведена в рамках удаленного мониторинга.

Помимо описанных выше аспектов, клинические исследования должны проводиться с использованием мер, направленных на обеспечение максимально возможной личной защиты как субъектов исследования, так и персонала, участвующего в исследовании. Эти меры должны включать в себя контроль соблюдения социального дистанцирования и использования средств индивидуальной защиты, проведение дополнительной беседы с субъектами исследования о мерах профилактики во время пандемии.

Выводы

На сегодняшний день разработка ПППД является актуальной и необходимой. Для регистрации воспроизведенных препаратов в странах ЕАЭС необходимо проведение исследования биоэквивалентности согласно нормативным требованиям и руководствам²⁴. Для качественного

проведения исследования биоэквивалентности необходимо корректно спланировать его проведение и выбрать соответствующий дизайн исследования. Для выбора дизайна исследования необходимы всестороннее ознакомление с литературой по имеющейся проблематике и нозологии, ее критическая оценка и анализ. Неправильное планирование исследований биоэквивалентности ведет к снижению эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падению доверия к воспроизведенным препаратам и повышению затрат на лекарственную терапию. Разработке руководств по поведению клинических исследований биоэквивалентности уделяется много внимания среди ряда официальных регуляторов. За 2 последних года ВОЗ разработала и опубликовала перечень руководств по проведению биоэквивалентности ПППД для терапии хронического гепатита С. Следуя информации из них, возможно грамотно спланировать исследования для качественного его проведения. Находящиеся в разработке ПППД, для которых в настоящее время проводятся клинические исследования биоэквивалентности в РФ, охватывают большой перечень ПППД, а именно софосбувир, ледипасвир, велпатасвир, даклатасвир, глекапревир / пибрентасвир, гразопревир + элбасвир, дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир, часть из которых внесена в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛПД²⁵. Выход на фармацевтический рынок воспроизведенных препаратов перечисленных МНН позволит улучшить доступ пациентам к эффективному лечению гепатита С.

Поступила / Received 29.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2023
Принята в печать / Accepted 14.04.2023

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»; решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁵ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 24.12.2022) Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/.

Список литературы / References

- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):325–336. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6).
- Negro F., Weis N., Lazarus J. Программное заявление Европейской Ассоциации по изучению болезней печени (EASL) о ликвидации гепатита С. Режим доступа: https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL_Policy_Statement_on_Hepatitis_C_Elimination_June2019_RU.pdf.
- Cooke G.S., Andrieux-Meyer I., Applegate T.L., Atun R., Burry J.R., Cheinquer H. et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(2):135–184. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30270-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30270-X).
- Tang W., Tao Y., Fajardo E., Reipold E.I., Chou R., Tucker J.D., Easterbrook P. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care HCV Viral Load Assays for HCV Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1255. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051255>.
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Жаркова М.С. и др. Хронический вирусный гепатит С (2021). Клинические рекомендации. Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvgv-u-vzroslykh_14028/. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Bogomolov P.O., Volchkova E.V., Dmitriev A.S., Zharkova M.S. et al. *Chronic hepatitis C infection (2021). Clinical guidelines*. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvgv-u-vzroslykh_14028/.
- EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
- Salari N., Kazemian N., Hemati N., Ammari-Allahyari M., Mohammadi M., Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2022;46:102255. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102255>.
- Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., Diallo A., Hezode C. et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10179):1453–1464. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1).
- An J., Park D.A., Ko M.J., Ahn S.B., Yoo J.J., Jun D.W., Yim S.Y. Direct-Acting Antivirals for HCV Treatment in Decompensated Liver Cirrhosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2022;12(9):1517. <https://doi.org/10.3390/jpm12091517>.
- Majumdar A., Kitson M.T., Roberts S.K. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment pharmacol Ther*. 2016;43(12):1276–1292. <https://doi.org/10.1111/apt.13633>.
- Юшук Н.Д., Климова Е.А. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;2(2):86–95. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00039>.
- Yushchuk N.D., Klimova E.A. Treatment of chronic hepatitis C in Russia: modern possibilities and the immediate prospects. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;2(2):86–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00039>.
- Martinello M., Orkin C., Cooke G., Bhagani S., Gane E., Kulasegaram R. et al. Short-Duration Pan-Genotypic Therapy With Glecaprevir/Pibrentasvir for 6 Weeks Among People With Recent Hepatitis C Viral Infection. *Hepatology*. 2020;72(1):7–18. <https://doi.org/10.1002/hep.31003>.
- Chappell C.A., Krans E.E., Bunge K., Macio I., Bogen D., Scarsi K.K. et al. A Phase 1 study of ledipasvir/sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington), March 4–7, 2019. Available at: https://natap.org/2019/CROI/croi_69.htm.

14. Da B.L., Lourdasamy V., Kushner T., Dieterich D., Saberi B. Efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in direct-acting antiviral experienced patients with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(6):859–861. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001786>.
15. El-Serag H.B., Christie I.C., Puenpatom A., Castillo D., Kanwal F., Kramer J.R. The effects of sustained virological response to direct-acting anti-viral therapy on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(11):1442–1447. <https://doi.org/10.1111/apt.15240>.
16. Hajarizadeh B., Cunningham E.B., Reid H., Law M., Dore G.J., Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(11):754–767. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30304-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30304-2).
17. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Сиукаева Д.Д., Цитлионек Е.А., Лисаченко В.О., Гринюк А.С. Многовекторный анализ рынка лекарственных средств, применяемых для терапии гепатита С. *Формулы Фармации*. 2020;2(4):8–17. <https://doi.org/10.17816/phf49892>.
18. Жданов К.В., Козлов К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения. *Вич-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(2):77–83. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-2-77-83>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова, Е.В. Ших

Написание текста – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова

Сбор и обработка материала – Е.Ю. Демченкова, С.Ю. Сереброва

Обзор литературы – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова

Анализ материала – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова, Е.Ю. Демченкова, С.Ю. Сереброва

Редактирование – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова, Е.Ю. Демченкова, С.Ю. Сереброва

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Ших

Contribution of authors:

Study concept and design – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova, Evgenia V. Shikh

Text development – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova

Collection and processing of material – Elena Yu. Demchenkova, Svetlana Yu. Serebrova

Literature review – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova

Material analysis – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova, Elena Yu. Demchenkova, Svetlana Yu. Serebrova

Editing – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova, Elena Yu. Demchenkova, Svetlana Yu. Serebrova

Approval of the final version of the article – Evgenia V. Shikh

Информация об авторах:

Ерёменко Наталья Николаевна, к.м.н., доцент, Главный эксперт Управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Eremenkonn2014@gmail.com

Уварова Наталья Евгеньевна, главный эксперт Управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; Uvarova@expmed.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; serebrova@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ведущий аналитик Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; demchenkova@expmed.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Information about the authors:

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Expert of the Administration No. 1 on the Effectiveness and Safety of Medicines, Centre for Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Eremenkonn2014@gmail.com

Natalia E. Uvarova, Chief Expert of the Administration No. 1 on the Effectiveness and Safety of Medicines, Centre for Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Uvarova@expmed.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; serebrova@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; demchenkova@expmed.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Director of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru