

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМ. П.Л. ШУПИКА  
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ  
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ  
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІА  
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІА ПО ВИВЧЕННЮ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ  
АСОЦІАЦІА ПЕДІАТРІВ–ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ ТА НУТРИЦІОЛОГІВ УКРАЇНИ  
ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІА «ЗУПИНИМО ГЕПАТИТ»  
МІЖНАРОДНИЙ БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД «АЛ'ЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я»  
ФУНДАЦІА АНТИСНІД США В УКРАЇНІ

**ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В (ХРОНІЧНИЙ)**  
**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**Склад  
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Інфекційні хвороби»;
Крамарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Андрейчин Михайло Антонович	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, президент всеукраїнської асоціації інфекціоністів;
Барнард Тетяна Петрівна	менеджер програми лікування вірусного гепатиту С Міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я»;
Безродна Олександра Вікторівна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Березенко Валентина Сергіївна	завідувач відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н., ст.н.с.;
Бойко Валентина Олександрівна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Бреднева Лариса Юріївна	лікар-інфекціоніст комунальної установи «Центральна міська лікарня №1» м. Житомира;
Гаврилова Ольга Валеріївна	голова Всеукраїнської громадської організації «Зупинимо гепатит»;
Герасун Борис Абрамович	професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н.;
Гетьман Лариса Іванівна	заступник директора з питань організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, Державної установи «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України»;
Голуб Оксана	директор Комунального закладу Київської обласної ради «Київський

Борисівна	обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом»;
Демчишина Ірина Вікторівна	завідувач лабораторією вірусології та СНІД, референс-лабораторії МОЗ з діагностики грипу та ГРВІ Центральної Санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України;
Денисова Маргарита Федорівна	завідувач відділення проблем захворювань органів травлення у дітей Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н., професор;
Діба Марина Борисівна	старший науковий співробітник відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, к.мед.н.;
Дубинська Галина Михайлівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Вищого навчального державного закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.мед.н., професор;
Євтушенко Віталій В'ячеславович	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, к.мед.н.;
Єгорова Тетяна Андріївна	головний позаштатний спеціаліст за напрямом «Інфекційні захворювання» Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради, к.мед.н.;
Зайцев Ігор Анатолійович	професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.мед.н.;
Коваль Дмитро Михайлович	директор Всеукраїнської громадської організації «Зупинимо гепатит»;
Корчинський Микола Чеславович	доцент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, к.мед.н.;
Кулеш Олена Валеріївна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Лопатіна Ярослава Володимирівна	директор клінічних програм представництва Фондації АНТИСНІД США в Україні;
Майстат Людмила Віталіївна	старший менеджер програм вірусних гепатитів Міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;
Мостовенко Раїса Василівна	завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», к.мед.н.;

Незгода Ірина Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Патратій Марина Володимирівна	доцент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації за фахом «Гастроентерологія»;
Пришляк Олександра Ярославівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Рябоконт Олена В'ячеславівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Запорізького державного медичного університету, д.мед.н., професор;
Самогальська Олена Євгенівна	завідувач кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;
Сергеева Тетяна Анатоліївна	завідувач лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», д.мед.н.;
Федорченко Сергій Валерійович	завідувач відділу ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського», д.мед.н., ст.н.с.;
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;
Чернишова Людмила Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча імунологія»;
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст

## МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;

Швець Світлана Вікторівна	асистент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н.;
Шевченко Тетяна Миколаївна	завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Шкурба Андрій Вікторович	професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор;
Шостакович- Корецька Людмила Романівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д.мед.н., професор;
Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Юрченко Олександр Володимирович	головний лікар Київської міської клінічної лікарні №5, головний позаштатний консультант Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради з питань організації надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим та хворим на СНІД;
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

**Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

### Рецензенти

Козько Володимир Миколайович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Мороз Лариса Василівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету, д.мед.н., професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік**

## ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ .....	11
1 Синтез настанови .....	13
2 Вступ .....	16
3 Розробка настанови .....	21
3.1 Що таке клінічна настанова NICE? .....	21
3.2 Сфера охоплення .....	21
3.3 Хто розробляв цю настанову? .....	22
3.4 Що охоплює дана настанова .....	22
3.5 Що дана настанова не охоплює? .....	23
3.6 Взаємозв'язок між настановою та іншими настановами NICE .....	23
4 Методи .....	24
4.1 Розробка питань для обговорення і результати .....	24
4.2 Пошук доказів .....	26
4.2.1 пошук клінічної літератури .....	26
4.2.2 Пошук економічної літератури в охороні здоров'я .....	26
4.3 Докази практичної клінічної ефективності .....	26
4.3.1 Критерії включення/виключення .....	28
4.3.2 Методи об'єднання клінічних досліджень .....	29
4.3.3 Тип досліджень .....	33
4.3.4 Вид аналізу .....	33
4.3.5 Оцінка якості доказів за результатами .....	34
4.3.6 Класифікація якості клінічних доказів .....	35
4.3.7 Ризик систематичної помилки .....	35
4.3.8 Невідповідність даних .....	38
4.3.9 Опосередкованість .....	38
4.3.10 Відсутність кучності даних розподілу (ВКДР) .....	39
4.3.11 Оцінка клінічного значення .....	40
4.3.12 Доказові дані .....	40
4.4 Доказові дані витрати – практична ефективність .....	40
4.4.1 Огляд літератури .....	40
4.4.2 Проведення нового медичного економічного аналізу .....	42
4.4.3 Критерії вартість – практична ефективність .....	43
4.5 Розробка рекомендацій .....	43
4.5.1 Науково-дослідні рекомендації .....	44
4.5.2 Процес перевірки .....	44
4.5.3 Оновлення настанови .....	44
4.5.4 Відмова від відповідальності .....	44
4.5.5 Фінансування .....	44
5 Резюме настанови .....	46
5.1 Основні пріоритети щодо впровадження .....	46
5.2 Повний список рекомендацій .....	47
5.2.1 Інформація для пацієнтів .....	47
5.2.2 Оцінка та направлення в закладах первинної медичної допомоги .....	48
5.2.3 Оцінка хвороби печінки на рівні спеціалізованої медичної допомоги .....	49
5.2.4 Дослідження генотипу .....	50
5.2.5 Порогові значення для лікування .....	50
5.2.6 Противірусне лікування .....	51
5.2.7 Моніторинг .....	56
5.2.8 Обстеження на ГЦК у дорослих з хронічним гепатитом В .....	59
5.3 Основні рекомендації досліджень .....	60
5.4 Алгоритми .....	61

6 Інформація для пацієнтів .....	66
6.1 Вступ .....	66
6.2 Питання для обговорення:.....	66
6.3 Клінічні дані .....	67
6.3.1 Резюме характеристик включених досліджень .....	67
6.3.2 Інформаційні потреби людей з інфекцією ХГВ та осіб, які здійснюють догляд, щодо переваг та ризиків різних варіантів лікування.....	67
6.4 Економічні дані .....	69
6.5 Доказові дані.....	69
6.5.1 Клінічні доказові дані .....	69
6.5.2 Економічні доказові дані .....	70
6.6 Рекомендації та посилання на докази .....	70
7 Оцінка та направлення .....	72
7.1 Вступ .....	72
7.2 Питання для обговорення:.....	72
7.3 Клінічні дані .....	73
7.3.1 Зведена характеристика включених досліджень у дорослих з хронічним гепатитом В.....	73
7.3.2 Резюме результатів, які були виявлені серед дорослих пацієнтів з ХГВ ....	73
7.4 Економічні дані .....	75
7.5 Доказові дані.....	75
7.5.1 Клінічні доказові дані .....	75
7.5.2 Економічні доказові дані .....	75
7.6 Рекомендації та посилання на докази .....	75
8 Оцінка стану печінки на рівні спеціалізованої медичної допомоги .....	78
8.1 Вступ .....	78
8.2 Питання для обговорення:.....	79
8.3 Клінічні дані .....	81
8.3.1 Зведені характеристики включених досліджень серед дорослих з ХГВ .....	82
8.3.2 Зведена характеристика включених досліджень у дітей з хронічним гепатитом В.....	89
8.3.3 Зведені результати серед дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом В.....	90
8.3.4 Зведені результати досліджень у дітей з хронічним гепатитом В.....	98
8.3.5 Резюме доказів для показників досліджень: ФіброТест, транзиторна еластографія та APRI і у дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом В .....	100
8.4 Економічні дані .....	102
8.5 Доказові дані.....	103
8.5.1 Клінічні доказові дані .....	103
8.5.2 Економічні доказові дані .....	104
8.6 Рекомендації та посилання на докази .....	104
9 Генотипування .....	111
9.1 Вступ .....	111
9.2 Питання для обговорення:.....	111
9.3 Клінічні дані відповіді пацієнтів з ХГВ на протівірусне лікування відповідно до генотипу.....	112
9.3.1 Пацієнти з хронічним гепатитом В на Пег-ІФН $\alpha$ .....	113
9.3.2 НВеАg-негативні пацієнти з ХГВ, які лікуються Пег-ІФН ( $\alpha$ -2a і $\alpha$ -2b) ...	118
9.3.3 Пацієнти з ХГВ на ламівудині і адефовірі .....	120
9.3.4 НВеАg-позитивні пацієнти з ХГВ, які отримували лікування ламівудином .....	122
9.3.5 Пацієнти з ХГВ, які отримували лікування адефовіром .....	123
9.4 Економічні дані .....	124



9.5 Доказові дані.....	127
9.5.1 Клінічні доказові дані .....	127
9.5.2 Дані економічної оцінки: .....	128
9.6 Рекомендації та посилання на докази .....	128
10 Порогові значення для лікування.....	130
10.1 Вступ .....	130
10.2 Питання для обговорення:.....	131
10.3 Клінічні дані .....	132
10.3.1 Дорослі з ХГВ у фазі імунної толерантності (HBeAg-позитивні, нормальний рівень АЛТ, високі рівні ДНК ВГВ, результати біопсії печінки без відхилень).....	132
10.3.2 Дорослі з ХГВ в неактивній фазі носійства (фаза імунного контролю) (HBeAg-негативні, АЛТ нормальний, низький рівень ДНК ВГВ, нормально біопсія печінки).....	133
10.3.3 Дорослі з ХГВ в імунно-активній фазі (HBeAg-позитивні, підвищений рівень або коливання рівня АЛТ, рівень ДНК ВГВ помірний, біопсія печінки – активне запалення) .....	137
10.3.4 Дорослі з ХГВ у фазі імунної елімінації (HBeAg-негативний, АЛТ підвищена або її коливання, рівень ДНК ВГВ помірний, біопсія печінки – активне запалення) .....	138
10.3.5 Зведені результати включених досліджень у змішаних HBeAg дорослих пацієнтів з інфекцією ХГВ .....	142
10.3.6 Зведені результати у дорослих зі змішаною HBeAg-позитивністю ХГВ .....	143
10.3.7 Зведені результати у дітей з ХГВ .....	146
10.4 Зведена таблиця даних.....	146
10.5 Економічні дані .....	149
10.6 Доказові дані.....	149
10.6.1 Клінічні доказові дані .....	149
10.6.2 Економічні доказові дані .....	150
10.7 Рекомендації та посилання на докази .....	150
11 Противірусне лікування .....	153
11.1 Фармакологічні методи лікування .....	153
11.1.1 Вступ.....	153
11.1.2 Огляд доказів .....	154
11.1.3 Противірусна монотерапія, комбіноване лікування та ступінчасті терапії у дорослих з ХГВ .....	155
11.1.4 Питання для обговорення: .....	160
11.1.5 Питання для обговорення: .....	272
11.1.6 Клінічні доказові дані .....	319
11.1.7 Економічні доказові дані .....	330
11.1.8 Економічне моделювання в охороні здоров'я .....	330
11.1.9 Звіт мережевого метааналізу .....	336
11.1.10 Рекомендації та посилання на докази.....	338
11.2 Декомпенсація функції печінки.....	368
11.2.1 Вступ.....	368
11.2.2 Питання для обговорення: .....	369
11.2.3 Клінічні дані.....	372
11.2.4 Економічні дані.....	389
11.2.5 Доказові дані.....	393
11.2.6 Рекомендації та посилання на докази.....	397
11.3 Вагітність .....	400
11.3.1 Вступ.....	400

11.3.2 Питання для обговорення:.....	401
11.3.3 Клінічні дані.....	402
11.3.4 Економічні дані.....	414
11.3.5 Доказові дані.....	415
11.3.6 Рекомендації та посилання на докази.....	417
11.4 Профілактичне лікування.....	420
11.4.1 Вступ.....	420
11.4.2 Питання, яке розглядається:.....	420
11.4.3 Клінічні дані.....	421
11.4.4 Економічні дані.....	438
11.4.5 Клінічні доказові дані.....	439
11.4.6 Рекомендації та посилання на докази.....	441
12 Моніторинг та спостереження.....	445
12.1 Моніторинг.....	445
12.1.1 Вступ.....	445
12.1.2 Питання для обговорення:.....	446
12.1.3 Клінічні дані.....	446
12.1.4 Економічні дані.....	498
12.1.5 Доказові дані.....	500
12.1.6 Рекомендації та посилання на докази.....	503
12.2 Спостережне дослідження на ГЦК.....	517
12.2.1 Вступ.....	517
12.2.2 Питання для обговорення:.....	517
12.2.3 Клінічні дані.....	517
12.2.4 Економічні дані.....	526
12.2.5 Доказові дані.....	528
12.2.6 Рекомендації та посилання на докази.....	528
13. Глосарій.....	533
14. Бібліографія.....	548

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

APRI	Індекс співвідношення Аспартатамінотрансферази до кількості тромбоцитів
AUC	Площа під ROC-кривою
HBeAg	Е-антиген вірусу гепатиту В
HBsAg	Поверхневий антиген гепатиту В
LGE	Кількість копій еквівалента, виражена в значенні логарифма з основою 10 (англ. Logarithm genome equivalent)
MELD	Шкала виживаності (англ. Model for End-stage Liver Disease score)
NCGC	Національний центр клінічних настанов (англ. National Clinical Guideline Centre)
NHS	Національна система охорони здоров'я Великої Британії
PEIU	Міжнародна одиниця протеїнових еквівалентів (англ. Protein equivalents international units)
QALY	Роки життя, скориговані за якістю
ROC	Характеристична крива. Графік залежності чутливості від частоти хибно-позитивних результатів
АДФ	Адефовір
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
Анти-HBc IgM	Антитіла класу М (IgM) до ядерного антигену гепатиту В
Анти-HBe	Антитіла до е-антигену гепатиту В
Анти-HBs	Антитіла до поверхневого антигену гепатиту В
Анти-ВГА	Антитіла IgG до вірусу гепатиту А
Анти-ВГС	Антитіла до вірусу гепатиту С
Анти-ВІЛ	Антитіла до ВІЛ
АСП	Аспартатамінотрансфераза
АФП	α-фетопротеїн сироватки
ВВ	Вірусологічна відповідь
ВГД	Вірус гепатиту дельта; вірусний гепатит дельта
ВГВ	Вірус гепатиту В; вірусний гепатит В
ВГС	Вірус гепатиту С; вірусний гепатит С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВКДР	Відсутність кучності даних розподілу
ВМН	Верхня межа норми
ВНЛ	Вибірка з наміром лікуватися – сукупність пацієнтів, які розпочали лікування (англ. intention-to-treat – ІТТ)
ВНЛ-аналіз	Аналіз вибірки, що була сформована за критерієм наміру лікуватися
ВР	Відносний ризик; співвідношення ризиків
ГГТ	Гамма-глутамілтрансфераза
ГРН	Група розробників настанови
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ДІ	Довірчий інтервал
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕМТ	Емтрицитабін
ЕТВ	Ентекавір
ІК	Індекс гістологічної активності (англ. HAI – Histology Activity Index), за автором – індекс Кноделя (ІК)
ІМТ	Індекс маси тіла
ІФН	Інтерферон

КЕДВ	Коефіцієнт ефективності додаткових витрат (англ. ICER – Incremental cost-effectiveness ratio)
КП+/- ЛАМ МЗВ	Коефіцієнт правдоподібності позитивного/негативного результату Ламівудин Мінімально значуща відмінність – середня зона, обмежена клінічно значущими результатами (користь/шкода)
ММА	Мережеві метааналізи
МО	Міжнародні одиниці
НА	Нуклеоз(т)идний аналог
НПЛ	Найкраще підтримуюче лікування
НПЦ	Негативна прогностична цінність
ОМТ	Оцінка медичних технологій
Пег-ІФН	Пегільований інтерферон
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ППЦ	Позитивна прогностична цінність
РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
СВ	Стандартне відхилення
СВВ	Стійка вірусологічна відповідь
СР	Середня різниця (англ. mean difference – MD)
СТВ	Стійка відповідь (англ. Sustained response – SR)
СШ	Співвідношення шансів
ТАЛ	Трансартеріальна ліполізація
ТБВ	Телбівудин
ТГСК	Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТЕ	Транзиторна еластографа
ТНФ	Тенофовір
ХГВ	Хронічний гепатит В
ХТ	Хіміотерапія
ЧВВ	Часткова вірусологічна відповідь

## 1 СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Вірусний гепатит В – це важлива соціально значима інфекція як в Україні, так і у всьому світі. За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та рівнем захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології. До зазначеної групи належить близько 30 % усіх інфекційних захворювань, окрім грипу та гострих інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів.

За оцінкою експертів ВООЗ, вірусним гепатитом В у світі інфіковано 1 млрд. людей, на хронічну форму страждає близько 400 млн. осіб, щороку від 500 до 700 тис. осіб помирають від зазначеної інфекції. Хронічні вірусні гепатити В і С зумовлюють 57 % випадків цирозу печінки і 78 % випадків первинного раку печінки.

Внаслідок надзвичайної контагіозності вірусного гепатиту В рівень інфікованості ним у рази перевищує показники інфікованості ВІЛ-інфекцією, тому кількість хворих на вірусні гепатити у світі щонайменше в 14–15 разів перевищує кількість хворих на ВІЛ (у тому числі і на коінфекцію ВІЛ та вірусні гепатити). При вірусному гепатиті В епідемічний процес у переважній більшості випадків має прихований характер, у зв'язку з чим офіційна статистика не відображає реальну ситуацію в країні.

З огляду на дану проблему постановою Кабінету міністрів України 29 квітня 2013 року була затверджена «Державна цільова соціальна програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року». Дана програма має на меті забезпечення доступу широких верств населення до профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів В і С в Україні для стабілізації епідемічної ситуації, зниження рівня захворюваності, інвалідності і смертності, збільшення тривалості і підвищення якості життя хворих. Одну з провідних ролей в реалізації даної програми відіграє обізнаність з даною проблемою громадськості та лікарів зокрема. В даний час квінтесенцією якісних наукових даних про стан клінічної проблеми в світі є клінічні настанови, що створюються за відповідною методологією. Україна належить до країн, які адаптують існуючі настанови, а не створюють їх з нуля. Методика розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини затверджена наказом МОЗ України від 28.09.2012 №751 та зареєстрована в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313. Відповідно до цього проекти медико-технологічних документів, розроблених мультидисциплінарною робочою групою, впродовж місяця проходять етап громадського обговорення. Після цього опрацьовуються всі пропозиції та зауваження до проектів і робоча група передає пакет документів на затвердження в МОЗ України.

Дана Адаптована клінічна настанова (АКН) висвітлює сучасні проблеми, пов'язані з вірусним гепатитом В. Вона є орієнтиром на сучасні методи скринінга, діагностики та лікування. Завдяки інформації, представленій в настанові, можна вбачати можливості удосконалення української медицини та планувати дослідження, які зменшать прогалини наукових даних щодо цієї нозології.

За прототип АКН «**Вірусний гепатит В (хронічний)**» взято клінічну настанову «**Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults**» (2013) –

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg165/documents/hepatitis-b-full-version2>

Окрім цієї настанови мультидисциплінарна робоча група виявила інші актуальні настанови, які висвітлюють інші питання ведення пацієнтів з ВГВ. Так в основу АКН «**Вірусний гепатит В позиція ВООЗ**» було покладено прототип «GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION (2015)»

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf). Дана настанова зосереджує увагу на перевагах застосуванні нуклеоз(т)идних аналогів для лікування ВГВ і не торкається питань лікування інтерферонами. В основу АКН «**Лікування хронічного**

гепатиту В у дітей» було покладено сучасний європейський документ «Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines.» ([http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)00346-2/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)00346-2/fulltext)). Ця настанова висвітлює питання ВГВ в дитячому віці, зосереджується на особливостях діагностики та лікування дітей з ВГВ.

Запропонована АКН не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень АКН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

Дана клінічна настанова носить рекомендаційний характер.

### **Розробки настанови**

Aftab Ala	Consultant Gastroenterologist and Hepatologist, Frimley Park Hospital NHS Foundation Trust, Surrey
Elizabeth Boxall	Virologist and Consultant Clinical Scientist
Steven Bradley	Patient/Carer member, Essex (resigned January 2012)
Geoffrey Dusheiko	Professor of Medicine, UCL Division of Liver and Digestive Health and Royal Free Hospital, University College London Medical School
Patrick Kennedy	Senior Lecturer and Consultant Hepatologist, Barts and the London NHS Trust
Emily JAM	Patient/Carer member, Cheshire
Alan Mitchell	General Practitioner and Clinical Director, Renfrewshire Community Health Partnership and East Renfrewshire Community Health and Care Partnership
Angela Narbey	Nurse consultant, liver disease, Queen Elizabeth Hospital, Woolwich
Howard Thomas (GDG Chair)	Emeritus Professor, Department of Hepatology and Gastroenterology Division of Medicine, Imperial College, London
Gareth Tudor-Williams	Reader in Paediatric Infectious Diseases, Imperial College, London
Francisco Javier Vilar	Consultant in Infectious Diseases, North Manchester General Hospital – Pennine Acute Hospitals
Sarah Wise	Patient/Carer member, Southampton (resigned September 2012)

### **Експерти та координатори**

Ashley Brown	Consultant Hepatologist, Imperial College, London
Joyeta Das	Lead Pharmacist, Hepatology Imperial College Healthcare NHS Trust
Nadia Permalloo	Regional antenatal screening coordinator, London –hosted by Inner North West London NHS for the National Screening Committee

### **Члени технічної команди NCGC**

Sarah Bermingham	NCGC Health Economist (from February 2012 until August 2012)
Grant Hill-Cawthorne	Clinical Advisor (NHS Medical Director's Clinical Fellow Scheme secondment to NICE 5 September 2011 – 31 August 2012)
Elisabetta Fenu	NCGC Health Economics Lead (from February 2013)
Ralph Hughes	NCGC Health Economist (from August 2012 until January 2013)
Amy Kelsey	NCGC Project Manager

Rosa Lau	NCGC Research Fellow (until September 2012)
Gill Ritchie	NCGC Operations Director, Guideline Lead
Grammati Sarri	NCGC Senior Research Fellow ( until July 2012)
Laura Sawyer	NCGC Senior Health Economist (until February 2012)
Maggie Westby	NCGC Clinical Effectiveness Lead (from September 2012)
Richard Whittome	NCGC Information Scientist (until February 2013)

### **Подяки**

В розробці даної настанови допомагали:

- Alexander Allan (NCGC Information Scientist)
- Natalie Boileau (NICE Senior Guidelines Coordinator)
- Sarah Chalmers Page (NICE Patient and Public Involvement Project Manager)
- Elaine Clysdale (NICE Guidelines Coordinator)
- Sarah Dunsdon (NICE Guidelines Commissioning Manager)
- Andrew Gyton (NICE Senior Guidelines Coordinator)
- Barbara Meredith (NICE Patient and Public Involvement Project Manager)
- Jacoby Patterson (NCGC Consultant Reviewer)
- Mark Perry (NCGC Research Fellow)
- Anna Poppa (NICE Senior Medical Editor)
- Silvia Rabar (NCGC Senior Project Manager/Research Fellow)
- Sharangini Rajesh (NCGC Research Fellow)
- Jaymeeni Solanki (NCGC Project Coordinator)
- David Wonderling (NCGC Head of Health Economics)

## 2 ВСТУП

Хронічний гепатит В охоплює спектр хвороб, які, як правило, характеризуються наявністю поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) у крові або сироватці впродовж понад 6 місяців. У деяких людей хронічний вірусний гепатит В (ХГВ) є неактивним і не представляє серйозних проблем для здоров'я, але інші можуть прогресувати в фіброз печінки, цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному (ГЦК). Прогресування хвороби печінки асоціюється з рівнями ДНК вірусу гепатиту В (ВГВ) в крові. Без протівірусного лікування 5-річна кумулятивна частота цирозу коливається від 8% до 20%. Люди з цирозом стикаються зі значним ризиком розвитку декомпенсації хвороби печінки, якщо вони залишаються без лікування. П'ятирічна виживаність людей з нелікованим декомпенсованим цирозом може бути на рівні 15%. Відповідно до наявності або відсутності е-антигену гепатиту В (HBeAg), ХГВ можна розділити на HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний. Наявність HBeAg зазвичай асоціюється з більш високим рівнем реплікації вірусу, а отже, і збільшеною хворобливістю.

Метою лікування хронічного гепатиту В є запобігання цирозу, ГЦК і печінкової недостатності. У клінічній практиці непрямі маркери використовуються для контролю прогресування і відповіді на лікування і включають нормалізацію рівнів сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ), зниження показників запалення без погіршення або поліпшення фіброзу при біопсії печінки, зниження сироваткового ДНК ВГВ до такого рівня, коли неможливо його виявити доступними тест-системами (негативний рівень), втрату HBeAg і сероконверсію до появи HBe-антитіл (анти-HBe), втрату HBsAg і сероконверсію до появи HBs-антитіл (анти-HBs).

Протівірусне лікування пригнічує реплікацію ВГВ та зменшує запалення і фіброз печінки, тим самим знижуючи імовірність розвитку серйозного хвороби. З моменту впровадження ефективного лікування у вигляді  $\alpha$ -інтерферону кілька нуклеозидних та нуклеотидних аналогів були схвалені для застосування у дорослих з ХГВ разом з пегільованим  $\alpha$ -інтерфероном (Пег-ІФН). За наявності декількох варіантів лікування, які ефективні і безпечні, ключовими питаннями є такі: які пацієнти повинні негайно отримувати лікування, в якій послідовності і які комбінації лікарських схем слід використовувати, які пацієнти можуть спостерігатися із затримкою лікування.

Ця настанова розглядає наступне:

- інформаційні потреби людей з ХГВ та осіб, які здійснюють догляд;
- коли повинні оцінюватися діти, молодь та дорослі з ХГВ;
- оцінка стану печінки, у тому числі використання неінвазивних тестів і тестування генотипу;
- критерії для включення на протівірусне лікування;
- ефективність, безпечність та вартість – практична клінічна ефективність наявних в даний час методів лікування;
- вибір першої лінії терапії;
- вирішення питань неефективності лікування або резистентності до ліків;
- яка роль комбінованого лікування;
- коли можна припинити лікування;
- ведення вагітних і матерів-годувальниць, профілактика вертикальної трансмісії;
- профілактичне лікування під час імуносупресивної терапії;
- моніторинг відповіді на лікування, тяжкості фіброзу і розвитку ГЦК.

Показники спонтанної мутації ДНК ВГВ високі. Використання нуклеозидних та нуклеотидних аналогів (НА) при лікуванні ВГВ є причиною появи мутацій в гені полімерази, що є причиною резистентності або зниження чутливості до препаратів. Відносний ризик резистентності до ліків необхідно враховувати при розгляді лікування НА, в тому числі рівень перехресної резистентності між різними агентами.

На рис. 1 представлений перебіг хронічної інфекції ВГВ у людей, які не зазнають медичного втручання. Фаза імунної толерантності спостерігається при HBeAg-позитивному

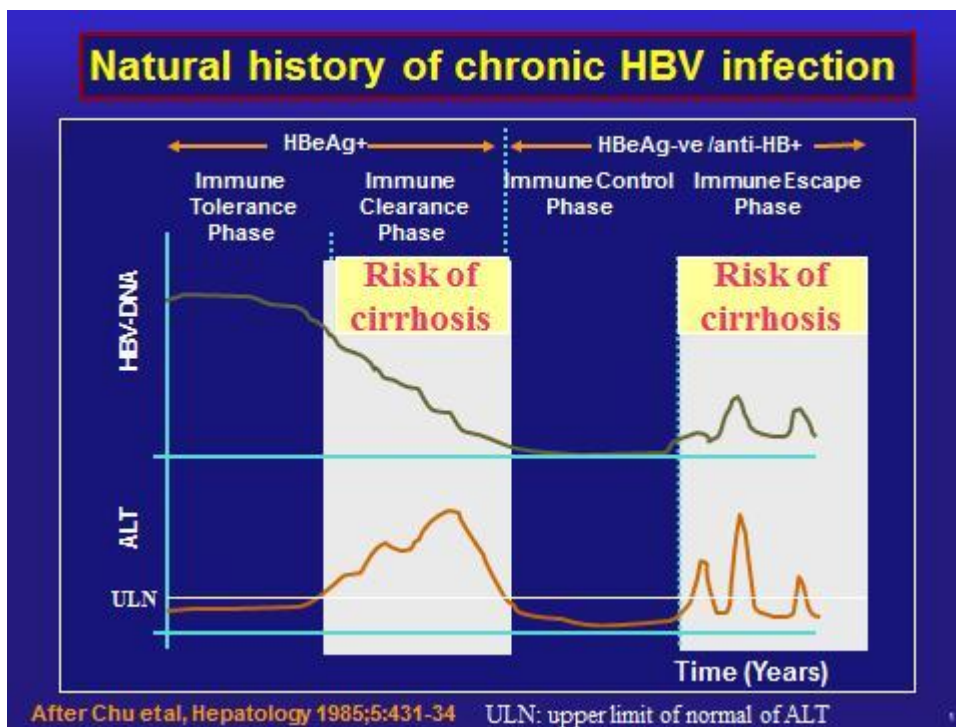


гепатиті і характеризується високим рівнем реплікації ВГВ з нормальним рівнем АЛТ і обмеженим некротичним запаленням печінки. Оскільки існує мінімальна імунна відповідь на вірус, навряд чи станеться спонтанна втрата HBeAg. Ця фаза зазвичай спостерігається у дітей. За нею йде або фаза імунного кліренсу, або фаза імунної реактивності, в якій імунна система розпізнає і починає позбуватися вірусу. Рівень АЛТ, як правило, підвищений або коливається, існує високий ризик фіброзу печінки. Як правило, це буває на початковому етапі у людей, інфікованих вірусом гепатиту В. Вона триває від декількох тижнів до декількох років і закінчується сероконверсією.

З втратою HBeAg людина може увійти у фазу імунного контролю з дуже низькими або такими, що неможливо виявити сучасними тест-системами рівнями ДНК ВГВ, нормальним рівнем АЛТ та мінімальним прогресуванням фіброзу. Проте, у деяких людей може відбуватися підвищення рівня ДНК ВГВ незважаючи на відсутність (за даними обстеження) HBeAg. Це викликано віріонами, які не експресують HBeAg через генетичні мутації. Ця фаза, що характеризується відсутністю імунної відповіді, може призвести до активного некротичного запалення і прогресування фіброзу.

**Коментар робочої групи:** при отриманні результату ПЛР-дослідження слід розуміти, що негативний результат слід інтерпретувати як відсутність ДНК збудника у зразку, відібраному для аналізу, АБО як таку концентрацію ДНК збудника, що неможливо виявити тест-системою – тобто нижня межа чутливості тест-системи вища ніж концентрація збудника. В настанові використані терміни «негативний рівень ДНК» – концентрація ДНК нижче нижньої межі чутливості тест-системи або відсутність ДНК збудника в зразку, відібраному для аналізу, та «позитивний рівень ДНК» – така концентрація ДНК збудника, що можна визначити тест-системою.

**Рис. 1:** Chu С.М. та ін. Перебіг хронічного гепатиту В у людей, які не зазнають медичного втручання (Тайвань): дослідження ДНК вірусу гепатиту В в сироватці крові. *Hepatology* 5 (3), 431-434, 1985.



За останнє десятиліття був досягнутий істотний прогрес у лікуванні ХГВ, але належний час початку лікування залишається предметом дискусій. Сучасне лікування є ефективним щодо супресії реплікації ВГВ, але воно не призводить до елімінації вірусу, вимагає тривалого, а можливо і довічного лікування.

Настанова припускає, що ті, хто призначають лікування, будуть використовувати інструкції до лікарського засобу для прийняття поінформованого рішення окремими пацієнтами.

Ця настанова рекомендує деякі препарати за показаннями, для яких вони не мають дозволу у Великій Британії на дату публікації, якщо є вагомні докази на підтримку такого застосування. Той, хто призначає препарат, повинен слідувати відповідним професійним настановам, беручи на себе повну відповідальність за прийняття рішення. Пацієнт (або той, хто уповноважений давати згоду від його імені) повинен дати поінформовану згоду, яка має бути задокументована. Див. «Належна практика Генеральної медичної ради у призначенні ліків – Настанова для лікарів для отримання додаткової інформації». Якщо були зроблені рекомендації для застосування ліків поза їх ліцензованими показаннями («не за прямим призначенням»), ці препарати позначаються виноскою в рекомендаціях.

## **EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION, 2012**

### **СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ**

#### **Епідеміологія й економічні втрати**

Серологічні ознаки перенесеної чи наявної HBV-інфекції визначаються приблизно в УЗ усього населення Землі, причому 350–400 млн. людей є хронічними носіями поверхневого антигену HBV (HBsAg). Спектр проявів хронічної HBV-інфекції та варіанти її природного перебігу надзвичайно різноманітні: від безсимптомного носійства до прогресуючого хронічного гепатиту В (ХГВ), який може призвести до цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2–4]. Щороку від термінальних уражень печінки чи ГЦК, пов'язаних із HBV, гинуть 0,5–1 млн. людей; 5–10% трансплантацій печінки проводять через наслідки HBV-інфекції [5–8]. Конституціональні фактори, властивості вірусного

агента, коінфекція вірусом гепатиту С (HCV), вірусом гепатиту D (HDV) чи вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), а також інші супутні фактори, такі як зловживання алкоголем і ожиріння, можуть впливати як на природний перебіг хвороби, так і на ефективність противірусного лікування [2-8]. Виділяють два варіанти ХГВ залежно від статусу е-антигену вірусу гепатиту В: HBeAg-позитивний і HBeAg-негативний. Протягом останнього десятиліття спостерігається збільшення кількості пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ унаслідок старіння HBV-інфікованої популяції та переважання специфічних генотипів HBV. Це призвело до превалювання такої форми хвороби в багатьох регіонах світу, зокрема в Європі [4, 9, 10]. Прогресування хвороби і летальні наслідки при ХГВ пов'язані з реплікацією вірусу, яка зберігається, що може призводити до цирозу і ГЦК. У довготривалих дослідженнях було показано, що кумулятивна частота розвитку цирозу печінки протягом 5 років після встановлення діагнозу ХГВ становить від 8 до 20 %.

У хворих із компенсованим цирозом печінки 5-річна кумулятивна частота печінкової недостатності за відсутності лікування сягає 20 % [2-4, 11-13]. Прогноз у пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки, яких не лікували, несприятливий: 5-річне виживання становить 14-35% [2-4, 12]. У всьому світі останнім часом зростає захворюваність на ГЦК, здебільшого за рахунок персистоючої HBV- і/або HCV-інфекції. Натепер ГЦК посідає 5-е місце за поширеністю і становить біля 5% у структурі всіх онкологічних хвороб. Захворюваність на ГЦК у пацієнтів із ХГВ висока і становить 2-5% у хворих зі сформованим цирозом печінки [13]. Проте показники захворюваності очевидно варіюють залежно від регіону і залежать від стадії ураження печінки та дії канцерогенів довкілля, таких як афлатоксин. Нині у зв'язку з міграцією населення помітні зміни показників поширеності та захворюваності на HBV-інфекцію як у європейських країнах, так і у всьому світі. Аби уникнути збитків від захворювання, необхідно залучити потужні ресурси систем охорони здоров'я у всіх країнах світу.

### **Природний перебіг хронічного гепатиту В**

Характер патологічного процесу при ХГВ безперервно змінюється з часом. Його природний перебіг умовно можна розділити на п'ять фаз, які не завжди розвиваються послідовно.

(1) Фаза імунної толерантності характеризується виявленням у сироватці HBeAg, високим рівнем реплікації вірусу (показником цього служить високий рівень ДНК HBV у сироватці), нормальною чи трохи підвищеною активністю амінотрансфераз, відсутністю чи слабкою вираженістю запально-некротичних змін печінки, відсутністю чи повільним прогресуванням фіброзу [2, 3, 6, 8]. Ступінь спонтанної елімінації HBeAg протягом цієї фази надзвичайно низький. Ця фаза частіше виявляється і розвивається довше в людей, інфікованих перинатально чи в перші роки життя. Виражена віремія, характерна для таких пацієнтів, зумовлює їхню високу контагіозність.

(2) Фаза імунної реактивності характеризується виявленням у сироватці HBeAg, менш вираженим рівнем реплікації вірусу (показником чого служить нижчий рівень ДНК HBV у сироватці), підвищеною чи періодично підвищеною активністю амінотрансфераз, помірною чи надмірною вираженістю запально-некротичного процесу в печінці, а також швидшим прогресуванням фіброзу порівняно з попередньою фазою [2-4, 6, 8]. Ця фаза може розпочатися через кілька років після фази імунної толерантності; найчастіше вона виникає в осіб, інфікованих у зрілому віці, з паралельним розвитком специфічного імунітету до HBV-інфекції. Тривалість цієї фази може становити від кількох тижнів до кількох років. Частота спонтанного зникнення HBeAg зростає. Ця фаза завершується сероконверсією з появою антитіл до HBeAg.

(3) Сероконверсія від HBeAg до анти-HBe може призвести до розвитку фази неактивного носійства. Вона характеризується низьким чи невизначеним рівнем ДНК HBV у сироватці та нормальною активністю амінотрансфераз. Необхідне спостереження не менше 1-го року з визначенням кожні 3-4 міс. активності аланінамінотрансферази (АЛТ) і рівня ДНК HBV у сироватці для підтвердження

неактивного носійства. Активність АЛТ має залишатися в межах норми (<40 МО/мл) [14], а рівень ДНК HBV має бути нижче 2000 МО/мл. Проте в деяких пацієнтів із безсимптомним носійством рівень ДНК HBV може бути понад 2000 МО/мл (зазвичай нижче 20 000 МО/мл) за стійко нормальної активності АЛТ [14–17]. При рівні ДНК HBV <2 000 МО/мл і підвищеній активності АЛТ рекомендується біопсія печінки для оцінки причини порушення її функції. Завдяки здатності імунної системи контролювати інфекцію ця фаза характеризується сприятливим довготривалим прогнозом. У більшості таких пацієнтів ризик цирозу чи ГЦК дуже низький [18–20]. Елімінація HBsAg і сероконверсія до анти-HBs можуть відбуватися спонтанно в 1–3% випадків за рік, при цьому зазвичай протягом кількох попередніх років ДНК HBV у сироватці не виявляють [15]. Однак можливий і розвиток ХГВ, частіше HBeAg-негативного [21]. Отже, носії HBV потребують довічного медичного нагляду з визначенням активності АЛТ кожні 6 міс. після першого року і з періодичним визначенням рівня ДНК HBV [14]. Активніший нагляд необхідний у разі первинного рівня ДНК HBV у сироватці понад 2 000 МО/мл. У цих пацієнтів доцільна неінвазивна оцінка вираженості фіброзу печінки і навіть біопсія печінки [14]. За неактивного носійства рівень HBsAg у сироватці менше 1000 МО/мл, але такий же рівень може іноді визначатися і при ХГВ [22].

(4) HBeAg-негативний ХГВ може розвиватися після сероконверсії від HBeAg до анти-HBe під час імуноактивної фази або після кількох років чи десятиліть неактивного носійства. Цей стан становить собою пізню імуноактивну фазу за природного перебігу хронічної HBV-інфекції. Вона характеризується періодичною реактивацією вірусу з мінливим рівнем ДНК HBV і амінотрансфераз, а також активним гепатитом [4, 23–25]. Такі пацієнти належать до HBeAg-негативних. Це пов'язано із заміною нуклеотидів у перед'ядерній (precore) ділянці геному і/або основному ядерному (core) промоторі HBV, що унеможливує чи мінімізує експресію HBeAg. Тривалі спонтанні ремісії при HBeAg-негативному ХГВ спостерігаються рідко [4, 23]. Однак у деяких випадках складно диференціювати істинних неактивних носіїв HBV від пацієнтів із активним HBeAg-негативним ХГВ у фазі спонтанної ремісії. У першій групі пацієнтів прогноз сприятливий і ризик ускладнень дуже низький, натомість у другій наявні активне захворювання печінки з високим ризиком прогресування у виражений печінковий фіброз і цироз із подальшим розвитком ускладнень, таких як декомпенсація цирозу і ГЦК. За всіма пацієнтами слід ретельно наглядати як мінімум протягом року, зокрема, як уже зазначалося, за неактивного носійства визначати АЛТ кожні 3–4 міс. і рівень ДНК HBV, що зазвичай дозволяє виявити зміни активності процесу в пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ [23].

(5) У HBsAg-негативній фазі, яка розвивається після елімінації HBsAg, може зберігатися низький рівень реплікації HBV із можливістю визначення ДНК HBV у біоптатах печінки [26]. Зазвичай ДНК HBV у сироватці не виявляється, при цьому виявляються анти-HBc і, можливо, анти-HBs. У разі елімінації HBsAg перед розвитком цирозу печінки прогноз покращується, при цьому ризик цирозу, декомпенсації та ГЦК знижується. Клінічне значення латентної HBV-інфекції (виявлення ДНК HBV у біоптатах печінки за низького рівня [<200 МО/мл] ДНК HBV у сироватці) не з'ясовано [26]. Імуносупресія в таких пацієнтів може призвести до реактивації HBV [27, 28]. У разі розвитку цирозу печінки перед спонтанним чи пов'язаним із лікуванням зникненням HBsAg зберігається високий ризик ГЦК [29–31], тому необхідний тривалий нагляд для своєчасного виявлення ГЦК (С2), хоча економічна ефективність такого підходу не з'ясована.

## **NICE CG 165 «HEPATITIS B (CHRONIC) DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS», 2013**

### **3 РОЗРОБКА НАСТАНОВИ**

#### **3.1 Що таке клінічна настанова NICE?**

Клінічні настанови NICE – це рекомендації з надання медичної допомоги особам в конкретних клінічних станах або обставинах в рамках NHS – від профілактики і самопомоги в закладах первинної та вторинної медичної допомоги до більш спеціалізованих послуг. Ми формуємо наші клінічні настанови на основі найкращих наявних доказів досліджень з метою поліпшення якості медичної допомоги. Ми використовуємо попередньо визначені і систематичні методи виявлення та оцінки доказів, що відносяться до конкретних питань огляду.

Клінічні настанови NICE можуть:

- дати людям рекомендації з лікування та медичної допомоги працівниками охорони здоров'я;
- бути використані для розробки стандартів для оцінки клінічної практики окремих спеціалістів охорони здоров'я;
- бути використані в навчанні та підготовці фахівців в області охорони здоров'я;
- допомогти пацієнтам приймати поінформовані рішення;<sup>44</sup>
- поліпшити комунікацію між пацієнтом і медичним працівником.

У той час, як настанови допомагають медичним працівникам в їх практиці, вони не замінюють їх знань та навичок.

Ми розробляємо настанови, використовуючи наступні кроки:

1. Тема настанови подається до NICE від Департаменту охорони здоров'я.
2. Зацікавлені сторони реєструють зацікавленість у настанові і консультуються впродовж усього процесу розробки.
3. Рамки настанов розглядаються Національним центром клінічних настанов (NCGC).
4. NCGC затверджує групу з розробки настанови.
5. Проект настанови готується після того, як група оцінює наявні докази і дає рекомендації.
6. За проектом настанови проводяться консультації.
7. Готується остаточна настанова.

NCGC і NICE готують низку версій цієї настанови:

- повна настанова містить всі рекомендації, а також відомості про методи, що використовуються і лежать в основі доказів;
- настанова NICE, що представляє усі рекомендації;
- інформація для громадськості («інформація для пацієнтів») написана мовою, зрозумілою для людей без спеціальних медичних знань.

Ця версія є повною версією. Інші версії можуть бути завантажені з сайту NICE [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

#### **3.2 Сфера охоплення**

NICE отримав завдання щодо цієї настанови від Міністерства охорони здоров'я. Розробити настанову було доручено NCGC.

Завданням для цієї настанови є:

Розробити клінічну настанову з оцінки та ведення гепатиту В, яка включатиме розгляд таких питань:

- Які пацієнти з гепатитом В повинні направлятися на консультацію до спеціаліста?
- Як повинні оцінюватися такі пацієнти?
- Які пацієнти повинні отримувати противірусне лікування?

- Які види лікування найбільш економічно ефективні для яких груп пацієнтів?

### 3.3 Хто розробляв цю настанову?

Цю настанову розробляла мультидисциплінарна група з розробки настанови (ГРН), яка включала професійних членів групи та представників споживачів від основних зацікавлених сторін, (див. розділ про членство в групі з розробки настанови і подяки).

Національний інститут здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE) фінансував Національний центр клінічних Настанов (NCGC) і, таким чином, підтримував розробку даної настанови. ГРН була скликана NCGC під головуванням професора Говарда Томаса відповідно до керівництва Національного інституту здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE).

Група зустрічалася кожні 5-6 тижнів під час розробки настанови. На початку процесу розробки настанови всі члени ГРН заявили про інтереси, в тому числі консультації, оплачувані роботи, частку участі, стипендії та підтримку медичної галузі. На всіх наступних засіданнях ГРН члени оголосили про виникаючі конфлікти інтересів, які також були записані (Додаток В).

Члени групи повинні були частково чи повністю не брати участі в дискусії, якщо їхні задекларовані інтереси свідчили про конфлікт інтересів. Деталі задекларованих інтересів і вжитих дій наведені у Додатку В.

Персонал NCGC забезпечив методичну підтримку і керівництво в процесі розробки. Команда, яка працювала над настановою, включала менеджера проекту, тих, хто проводив огляди, економістів у сфері охорони здоров'я і науковців. Вони проводили систематичні пошуки літератури, оцінювали докази, проводили метааналізи та аналізи вартість – практичної клінічної ефективності в разі потреби і розробляли проект настанови у співпраці з ГРН.

### 3.4 Що охоплює дана настанова

#### Групи, які будуть охоплені

Діти, молодь та дорослі з ХГВ, в тому числі:

- люди з поєднаною інфекцією гепатиту С або вірусом гепатиту дельта (D);
- люди з ослабленим імунітетом (наприклад, ті, хто лікується від раку), які є носіями або були раніше інфіковані, для яких профілактичне лікування може бути корисним;
- вагітні та іатері-годувальниці;
- люди з цирозом, у тому числі з декомпенсацією печінки.

#### Ключові питання, які будуть охоплені

Виявлення та оцінка ХГВ:

- заклад охорони здоров'я для проведення тестів перед лікуванням;
- критерії для направлення;
- лабораторні тести для визначення тяжкості некро-запальної активності;
- діагностика супутніх інфекцій, вірусів гепатиту С і гепатиту D.

#### Фармакологічне лікування

- Послідовне і комбіноване лікування.

#### Етапи моніторингу стану

- строки і частота спостереження.
- Інформація для пацієнтів.

Зверніть увагу, що рекомендації настанови зазвичай стосуються ліцензованих показань; тільки у виняткових випадках, якщо це явно підтверджується доказами, препарати використовуються поза показаннями, зазначеними в інструкції до медичного препарату (ліцензійні показання). Настанова припускає, що ті, хто призначає лікування, будуть користуватися інструкціями до лікарських засобів для прийняття разом з пацієнтом поінформованого рішення.

Для отримання додаткової інформації зверніться до Додатку А і перегляньте питання у розділі 3.1.

### **3.5 Що дана настанова не охоплює?**

#### **Групи, які не будуть охоплені**

- Люди, які мали пересадку печінки.
- Люди з гострим гепатитом В.
- Люди з ко-інфекцією з ВІЛ.

#### **Ключові питання, які не будуть охоплені**

- Первинна профілактика гепатиту В, в тому числі щеплення.
- Виявлення випадку.
- Ознаки та симптоми гепатиту В з цирозом.
- Немедикаментозне ведення ХГВ.
- Ко-інфекція ХГВ з ВІЛ або вірусами гепатиту А або Е.
- Настанови з практики для інфікованих медичних працівників.
- Трансплантація печінки.
- Гострий гепатит В.

### **3.6 Взаємозв'язок між настановою та іншими настановами NICE**

#### **Оцінки медичних технологій, які мають бути оновлені даною настановою:**

- 1.2–1.4 Адефовір і Пег-ІФН  $\alpha$ -2а для лікування хронічного гепатиту В. Настанова 96 з оцінки технології NICE (2006). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/TA96](http://www.nice.org.uk/guidance/TA96)

#### **Оцінки медичних технологій, які мають бути включені до цієї настанови:**

- Тенофовір для лікування хронічного гепатиту В. Настанова 173 з оцінки технології NICE (2009). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/TA173](http://www.nice.org.uk/guidance/TA173)
- Телбівудін для лікування хронічного гепатиту В. Настанова 154 з оцінки технології NICE (2008). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/TA154](http://www.nice.org.uk/guidance/TA154)
- Ентекавір для лікування хронічного гепатиту В. Настанова 153 з оцінки технології NICE (2008). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/TA153](http://www.nice.org.uk/guidance/TA153)
- 1.1 Адефовір і Пег-ІФН  $\alpha$ -2а для лікування хронічного гепатиту В. Настанова 96 з оцінки технології NICE (2006). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/TA96](http://www.nice.org.uk/guidance/TA96)

#### **Пов'язані клінічні настанови NICE:**

- Порушення, пов'язані з вживанням алкоголю. Клінічна настанова 115 NICE (2011). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/CG115](http://www.nice.org.uk/guidance/CG115).
- Дотримання лікування. Клінічна настанова NICE 76 (2009). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/CG76](http://www.nice.org.uk/guidance/CG76).
- Клінічна настанова NICE 43 з ожиріння (2006). Доступна з [www.nice.org.uk/guidance/CG43](http://www.nice.org.uk/guidance/CG43),
- Досвід пацієнтів у закладах NHS для дорослих. КН 138 (2012), який є в наявності [www.nice.org.uk/guidance/CG138](http://www.nice.org.uk/guidance/CG138).
- Допологове спостереження . КН NICE 62 (2008).

#### **Настанови NICE, пов'язані з охороною громадського здоров'я:**

- Збільшення використання тестів серед чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками. КН NICE 34 (2011). Доступна з: [www.nice.org.uk/guidance/PH34](http://www.nice.org.uk/guidance/PH34)
- Збільшення використання тестів серед чорношкірих африканців в Англії. КН NICE 33 (2011). Доступна з: [www.nice.org.uk/guidance/PH33](http://www.nice.org.uk/guidance/PH33)
- Гепатит В і С: шляхи сприяння і пропонування тестування людям з підвищеним ризик інфекції. КН NICE 43 (2012), є у наявності: [www.nice.org.uk/guidance/PH43](http://www.nice.org.uk/guidance/PH43)
- Зниження відмінностей у показниках імунізації. КН NICE 21 (2009). Доступна з: [www.nice.org.uk/guidance/PH21](http://www.nice.org.uk/guidance/PH21).
- Турбота про дітей та молодь. КН NICE 28 (2010). Доступна з: [www.nice.org.uk/guidance/PH28](http://www.nice.org.uk/guidance/PH28).

## Настанови NICE, які в даний час знаходяться у стадії розробки

- КН NICE Гепатит С. Дата публікації повинна бути підтверджена.

*Коментар робочої групи: адефовіру дизопроксил (АТС код J05AF08) станом на листопад 2014 року в Україні не зареєстрований.*

## 4 МЕТОДИ

У цьому розділі докладно викладені методи, що використовувалися для розгляду доказів і розробки рекомендацій, які представлені в наступних розділах. Ця настанова була розроблена відповідно до методів, викладених у Посібнику NICE з розробки настанов 2009 року.

### 4.1 Розробка питань для обговорення і результати

Питання огляду розроблялися в рамках ПВПР (пацієнт, втручання, порівняння і результат) для огляду втручань в рамках популяції, досліджуваних тестів, стандартів і цільового стану для тестування для діагностичної точності тесту, і застосовуючи популяцію, наявність або відсутність досліджуваних факторів (наприклад, прогностичні фактори) і результати прогностичних оглядів.

Такий процес проведення пошуку літератури, критичний аналіз і синтез доказів сприяв розробці рекомендацій групою з розробки настанови (ГРН). Питання огляду були розроблені технічною групою NCGC і уточнені та оцінені ГРН. Питання ґрунтувалися на ключових клінічних питаннях, визначених у рамках настанови (Додаток А).

Було визначені всього 12 питань для огляду.

Повний пошук літератури, критична оцінки та огляд доказів було завершено з усіх зазначених питань огляду.

Розділ	Тип огляду	Питання огляду	Результати
6	Обсерваційний	В якому закладі охорони здоров'я слід розпочинати проводити діагностичні тести (наприклад, біохімічні показники функцій печінки, HBeAg, кількісний HBsAg, кількісна ДНК ВГВ, анти-ВГС, анти-ВІЛ) перед початком лікування HBsAg-позитивних пацієнтів?	
9	Прогностичний	Які порогові значення (наприклад, рівні ДНК ВГВ, АЛТ) необхідні для того, щоб розпочати лікування після встановлення діагнозу і виконання попередніх обстежень на ВГВ	Показання до лікування ХГВ інфекції (лікування і подальше обстеження), в тому числі кількість людей з істотним фіброзом або запаленням
7	Діагностичний	Що таке діагностична точність неінвазивних методів (наприклад, транзитрна еластографія, сироваткові маркери фіброзу, показник співвідношення аспартатамінотрансферази/кількості тромбоцитів, магнітно-резонансна спектроскопія) для оцінки тяжкості некро-запальної активності і фіброзу печінки?	Критичні результати: • Чутливість (%) і специфічність (%) у попередньо зазначених порогових значеннях. • Площа під ROC-кривою (AUC) – міра точності тесту. Інші результати: • Позитивне/негативне прогностичне значення • Позитивне/негативне співвідношення вірогідності
8	Прогностичний	Чи дозволяє тестування генотипу прийняти краще рішення, на основі якого буде запропоноване противірусне лікування і чи воно є економічно ефективним?	• Післятестова імовірність • Зниження сироваткового ДНК ВГВ (log копії) • Позитивний рівень ДНК ВГВ, HBeAg/сероконверсія • Втрата HBsAg/сероконверсія • Нормалізація АЛТ • Резистентність • Будь-який комбінований результат, в тому числі вищевказані



			результати
10	Інтервенційний	У людей з ХГВ, яка клінічна ефективність та вартість – практична клінічна ефективність фармакологічної комбінованої та монотерапії в досягненні ремісії активності ХГВ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Log зниження ДНК ВГВ</li> <li>• Кількість людей з тривалим негативним ДНК ВГВ в сироватці крові</li> <li>• Кількість людей з нормалізацією АЛТ</li> <li>• Кількість людей з втратою HBeAg та/або сероконверсією</li> <li>• Кількість людей з втратою HBsAg та/або сероконверсією</li> <li>• Резистентність</li> <li>• Оцінка якості життя (EQ-5D, SF-36, специфічні для хвороби печінки)</li> </ul>
10	Інтервенційний	Яка клінічна ефективність та вартість – практична клінічна ефективність противірусного лікування (з метою запобігти рецидиву реактивації і трансплантації печінки) у людей з ХГВ та цирозом, в тому числі з декомпенсацією печінки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Log зниження ДНК ВГВ</li> <li>• Кількість людей з тривалим негативним ДНК ВГВ в сироватці крові</li> <li>• Резистентність</li> <li>• Оцінка якості життя</li> <li>• Декомпенсація печінки та/або трансплантація</li> <li>• ГЦК</li> <li>• Всі причини смерті</li> </ul>
11	Прогностичний	Як часто необхідно проводити моніторинг, аби виявити вірусологічну, серологічну, біохімічну відповідь чи припинення фіброзу (HBeAg і антитіла, HBsAg і антитіла, АЛТ та TE) і резистентність (зростання рівня ДНК ВГВ або вірусологічний прорив) у пацієнтів з ХГВ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вірусологічна відповідь (негативний рівень ДНК ВГВ, вірусний прорив)</li> <li>• серологічна відповідь (втрата HBeAg/сероконверсія, втрата HBsAg/сероконверсія)</li> <li>• біохімічна відповідь (нормалізація АЛТ, загострення АЛТ)</li> <li>• зменшення ступеня фіброзу (гістологічне поліпшення)</li> <li>• частота побічних ефектів</li> <li>• частота резистентності</li> <li>• комбіновані результати, що є наслідком сумачії двох або більше зазначених вище відповідей.</li> </ul>
10	Інтервенційний	Яка клінічна ефективність та вартість – практична клінічна ефективність профілактичного лікування щодо зниження ризику реактивації і тяжкості загострень вірусу гепатиту В у людей з ослабленим імунітетом?	<p>Критичні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• реактивація вірусу (визначається як збільшення ДНК ВГВ);</li> <li>• клінічна реактивація (визначається збільшенням АЛТ);</li> <li>• загальна летальність.</li> </ul> <p>Вторинні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• печінкова недостатність;</li> <li>• розвиток цирозу або ГЦК</li> </ul>
11	Прогностичний	Коли і як часто слід проводити обстеження з метою раннього виявлення ГЦК у пацієнтів з ХГВ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГЦК (підтверджується на КТ, МРТ, біопсії)</li> <li>• стадія раку печінки</li> <li>• Хворобливість (печінкова недостатність термінальної стадії)</li> <li>• Загальна летальність</li> </ul>
10	Інтервенційний	Яка клінічна ефективність вартість – практична клінічна та ефективність фармакологічного або противірусного лікування у вагітних/матерів-годувальниць з ХГВ, щоб знизити ризик вертикальної трансмісії?	<p>Критичні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• новонароджені (0-9 місяців) та малюки (9-15 місяців) позитивність ДНК ВГВ;</li> <li>• новонароджені (0-9 місяців) та малюки (9-15 перших місяців) HBeAg серопозитивність;</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• новонароджені (0-9 місяців) та малюки (9-15 перших місяців) HBsAg серопозитивність.</li> <li>Вторинні результати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• зниження материнського ДНК ВГВ;</li> <li>• вроджені аномалії;</li> <li>• Несприятливі події</li> <li>• Резистентність</li> </ul> </li> </ul>
5	Якісний/обсерваційний	Які інформаційні потреби у пацієнтів з ХГВ та в осіб, які здійснюють догляд?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розуміння або задоволеність пацієнта</li> <li>• Якість життя</li> </ul>

Окрім того, ГРН попросила технічну команду виконати додатковий огляд *in vivo/in vitro* порівняння ефективності ТНФ, одного з противірусних типів лікування, у двох різних популяцій з інфекцією ХГВ нуклеоз(т)ид-наївних (дикого типу або немає мутації) і резистентних до ламівудину, щоб повідомити про мережевий метааналіз (більш докладно див. протокол ММА (Додаток J).

**Коментар робочої групи:** в даній настанові терміни, другою частиною яких є «-наївних» чи «-наївні», використовуються на позначення пацієнтів, які попередньо не отримували відповідного лікування. Наприклад, термін «нуклеоз(т)ид-наївних» використовується на позначення пацієнтів, які до того не отримували лікування нуклеозидними чи нуклеотидними аналогами.

## 4.2 Пошук доказів

### 4.2.1 пошук клінічної літератури

Мета пошуку літератури полягала в тому, щоб систематично виявити всі опубліковані клінічні докази, що стосуються питань огляду. Пошук проводили відповідно до параметрів, передбачених у посібнику з розробки настанов NICE (2009). Пошук у базах даних здійснювався за допомогою медичних предметних рубрик і вільних текстових термінів. Дослідження, опубліковані іноземними мовами, не розглядалися і результати були обмежені статтями, опублікованими англійською мовою. Всі пошуки проводилися в MEDLINE, Embase і Cochrane Library, і були оновлені в останній раз 10 жовтня 2012 року. Жоден документ після цієї дати не розглядався.

Якість стратегії пошуку була гарантована завдяки перехресній перевірці відповідних документів з аналізом стратегії пошуку в інших систематичних оглядах і завдяки опитування членів ГРН щодо залучення додаткових матеріалів досліджень. Питання, типи досліджень, бази даних пошуку і роки охоплення можна знайти у Додатку D.

Назви та тези записів, витягнутих при пошуку, відбиралися на предмет актуальності, а потенційно значущі публікації були отримані в повному обсязі. Вони оцінювалися за критеріями включення.

### 4.2.2 Пошук економічної літератури в охороні здоров'я

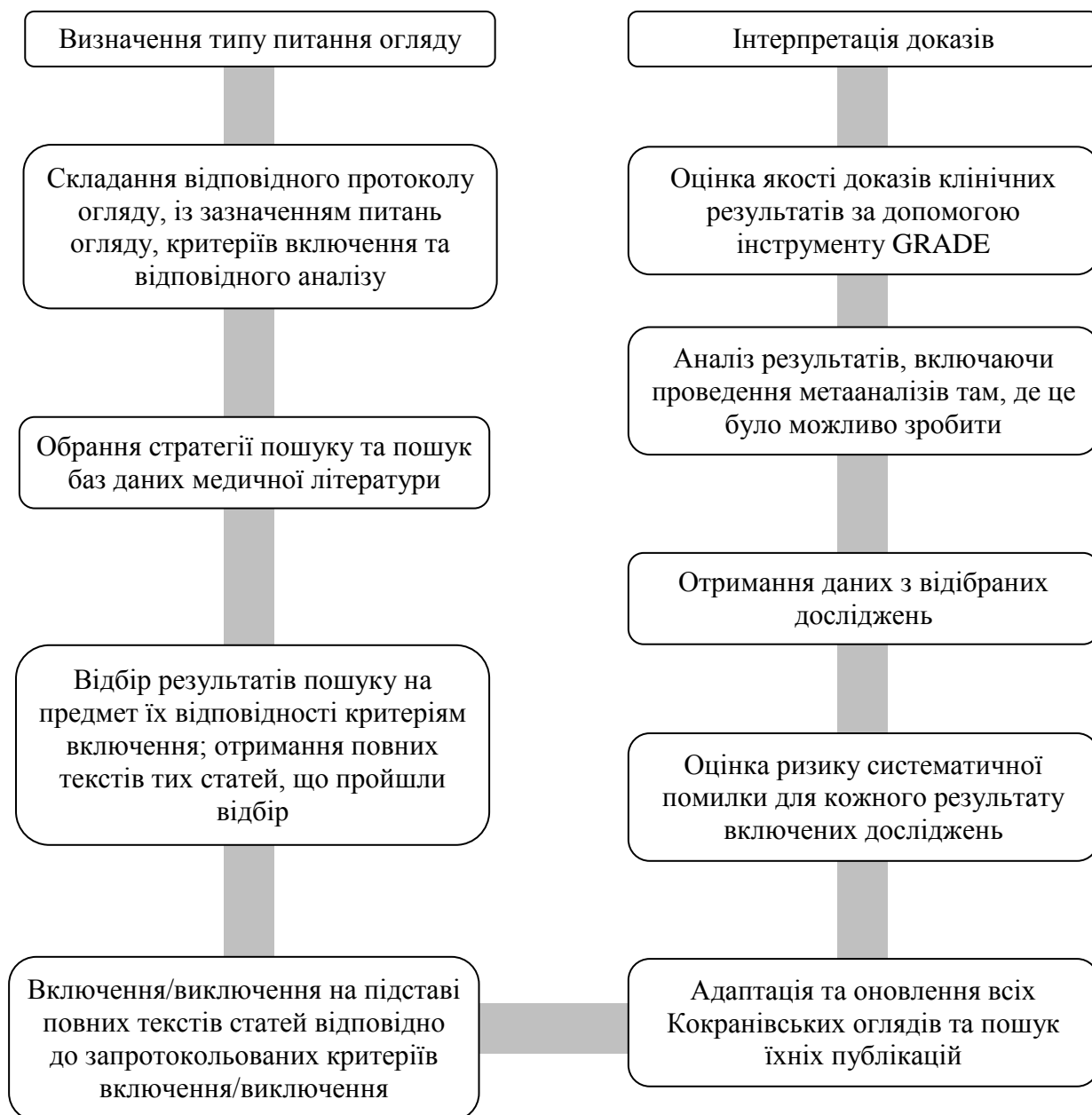
Також були проведені систематичні пошуки з метою виявлення відповідних економічних доказів в опублікованій літературі. Пошуки в базі даних економічної оцінки NHS (NHS EED), базі даних економічних оцінок в охороні здоров'я (HEED) та базі даних оцінок технологій охорони здоров'я (OT3) проводилися за допомогою широкопопуляційних термінів і без обмеження дати. Пошук також проводили в MEDLINE і Embase з використанням спеціального економічного фільтру з точки зору популяцій. Де це можливо, результати були обмежені статтями, опублікованими англійською мовою. Стратегії пошуку економічних доказів включені в Додатку D. Усі результати пошуку оновлені в останній раз 10 жовтня 2012 року. Жоден документ після цієї дати не розглядався.

## 4.3 Докази практичної клінічної ефективності

Огляд доказів виконували відповідно до інструкцій, схематично показаних на рис. 2:

- Потенційно відповідні дослідження були визначені з кожного питання огляду з відповідних результатів пошуку шляхом аналізу заголовків та анотацій. Потім отримували повний текст документа.
  - Повні тексти документів розглядали за попередньо заданими критеріями включення/виключення для виявлення досліджень, які розглядали питання огляду у відповідній популяції (протоколи огляду включені в Додаток С).
  - Відповідні дослідження були критично оцінені, використовуючи відповідні листки оцінки, як зазначено в Посібнику з розробки настанов. З діагностичних питань ми дотримувалися контрольного списку, розробленому QUADAS II.
  - Ключову інформацію отримували з методів дослідження і факторів ПВПР; результати були представлені у вигляді таблиць доказів (Додаток Е).
  - Резюме доказів були отримані за результатами (включені у відповідні розділи) і були представлені на зустрічах ГРН:
    - Рандомізовані дослідження: де це було можливим, були проведені метааналізи і результати наводилися в профілях GRADE (за оглядами інтервенційних досліджень).
    - Прогностичні дослідження: дані були представлені у вигляді діапазону значень, як правило, з точки зору відносного ефекту за повідомленнями авторів.
    - Діагностичні дослідження були представлені як виміри точності діагностичного тесту (чутливість, специфічність, позитивна і негативна прогностична цінність). Значення чутливості і специфічності були узагальнені в характеристичні криві (ROC) для візуального порівняння між різними досліджуваними тестами (відображенні дані в різних порогових значеннях) і більш ефективного дослідження неоднорідності (наведені дані були представлені в тих же порогових значеннях). Метааналіз не можна було провести, оскільки дослідження представляли дані в різних порогових значеннях.
- Двадцять відсотків кожного із зазначених вище етапів процесу перевірялися іншим оглядачем, аби усунути будь-які потенційні зміщення або систематичні помилки, пов'язані з оглядачем.

Рис. 2: Процес розгляду доказів у настанові



#### 4.3.1 Критерії включення/виключення

Включення/виключення досліджень було засновано на протоколах огляду (Додаток С). ГРН консультувалася щодо будь-якої невизначеності про включення/виключення.

Було визначено, що настанова повинна включати людей з ХГВ, у яких визначався HBsAg більше ніж 6 місяців. Для деяких питань популяційний огляд обмежувався певними групами, наприклад, людьми з ослабленим імунітетом, ко-інфікованими вірусом гепатиту С або D, з декомпенсованою хворобою печінки або вагітними жінками.

Рандомізовані, нерандомізовані дослідження, а також обсерваційні дослідження (у тому числі діагностичні або прогностичні) в міру необхідності були включені в огляд. Лабораторні дослідження (*in vivo* та *in vitro*) були виключені за винятком додаткового огляду на запит ГРН (порівняння ефективності ТНФ у нуклеозид-наївних і ламівудин-резистентних популяціях з інфекцією ХГВ) з підтримки припущення в мережевому метааналізі. Причина включення лабораторних (*in vivo* та *in vitro*) досліджень для цього огляду пов'язана з відсутністю доказів ефективності (рандомізовані й обсерваційні дослідження) ТНФ у цих

двох людських популяціях, хоча це широко визнано в клінічній практиці. Окрім того, ГРН вважає лабораторні дослідження надійним джерелом доказів для цього конкретного огляду.

Абстракти конференцій автоматично не виключалися з розгляду. Спочатку вони оцінювалися за критеріями включення, а потім, якщо не було доступу до повного тексту публікації з певного питання огляду, додатково оброблялися. У цьому випадку для отримання додаткової інформації зв'язувалися з авторами обраних анотацій. Огляди, абстракти яких були включені, висвітлювали наступні питання:

- заклади охорони здоров'я в яких слід розпочинати проведення обстеження перед лікуванням;
- оптимальні строки/частота спостереження на ГЦК;
- інформація для пацієнта/доглядача.

Огляди літератури, листи, редакційні статті, публікації іноземною мовою та неопубліковані дослідження були виключені.

Протоколи огляду представлені у додатку С. Виключені дослідження з питання огляду (з причинами їх виключення) наведені в Додатку L.

#### 4.3.2 Методи об'єднання клінічних досліджень

##### Синтез даних інтервенційних оглядів

Де це можливо, були проведені метааналізи, щоб об'єднати результати досліджень з кожного питання огляду, використовуючи програму Cochrane Review Manager (RevMan5). Для розрахунку загальних коефіцієнтів ризику (відносний ризик) були використані методи фіксованого ефекту (Mantel-Haenszel) для бінарних результатів.

Щодо довготривалих результатів, для метааналізу були необхідні виміри центральної тенденції (середнє) і варіації [стандартне відхилення (СВ)]. Дані довготривалих результатів були проаналізовані з використанням зворотного методу для об'єднання різниці середніх; де дослідження мали різні масштаби, була використана стандартизована середня різниця. В програмі Review Manager був використаний загальний зворотний варіант, якщо які-небудь дослідження наводили тільки зведену статистику і 95% довірчий інтервал (або стандартну похибку) – це включало будь-які наведені співвідношення ризиків. Проте, у тих випадках, коли стандартні відхилення не були зареєстровані в групі втручання, стандартна похибка (СП) для середньої різниці розраховувалася з іншої зареєстрованої статистики – *p-значення* або 95% довірчого інтервалу (95% ДІ); після цього був проведений метааналіз щодо середньої різниці і стандартної похибки за допомогою загального методу зворотної дисперсії в Cochrane Review Manager (RevMan5). Якщо докази ґрунтувалися лише на дослідженнях, які узагальнювали результати представленням медіан (і інтерквартильних діапазонів) або були наведені тільки *p-значення*, то така інформація оцінювалася з точки зору розміру вибірки і була включена в таблиці GRADE без розрахунку відносного або абсолютного ефекту. Отже, аспекти оцінки якості, такі як відсутність кучності даних розподілу (ВКДР) ефекту, не можуть бути оцінені щодо наявності цього типу.

В тому разі, коли ГРН вважала, що когорти склалися з верств, що відрізнялися між собою за біологічними та/чи клінічними характеристиками, а отже будуть мати різний ефект від лікування, проводилась стратифікація. Це здійснювалося на стадії формування протоколу дослідження. Наприклад, коли дозволяли дані, аналіз проводився шляхом стратифікації за статусом HBeAg або того, чи люди отримували попереднє лікування, чи у них розвинулася медикаментозна резистентність.

Статистична гетерогенність оцінювалася шляхом візуальної оцінки форест-діаграм, використання тесту  $\chi^2$  для значущості при  $p < 0,1$  та  $I^2$  непослідовності статистики (зі значенням  $I^2 > 50\%$ , що вказує на значну неоднорідність). Де була значна гетерогенність, проводився аналіз чутливості, виключаючи дослідження із загальним високим ризиком систематичної помилки (рандомізація, прихований розподіл та засліплення, упущення результатів лікування). Якщо неоднорідність ще залишилася, для забезпечення більш

консервативної оцінки ефекту використовували модель випадкових ефектів (DerSimonian і Laird).

Для інтерпретації бінарних результатів, відмінностей в абсолютних показниках були розраховані середні показники подій за допомогою програми GRADEpro щодо контрольних груп окремих досліджень, що були включені до метааналізу. Відмінності в абсолютному ризику були представлені в профілях GRADE і в таблицях клінічних висновків для обговорення з ГРН.

Подальші дослідження РКД також були включені з метою вивчення ефективності противірусного лікування впродовж більш тривалого періоду спостереження, як правило, довшого ніж період лікування, що триває 48 – 52 тижнів. Якщо рандомізація зберігалася в цих подальших дослідженнях, то проводився метааналіз. В інших випадках результати узагальнювалися в текстовій формі і представлялися в огляді доказів.

Мережеві метааналізи (ММА) були проведені з питань оглядів у дорослих щодо практичної клінічної ефективності противірусного лікування (монотерапії, комбінації і послідовного лікування) для досягнення ремісії ХГВ. Цей тип аналізу одночасно порівнював комплексне лікування в одному метааналізі, зберігаючи рандомізацію РКД, включених в огляд прямих порівнянь. Метою ММА було включення всіх відповідних доказів для того, щоб відповісти на питання про практичну клінічну ефективність втручань при відсутності прямого порівняння і визначити рейтинг лікування з точки зору ефективності. Результат виражався як імовірність того, що кожне противірусне лікування є найкращим для результату і як оцінка ефекту щодо того, наскільки кожне лікування краще, ніж інше, включене в мережу.

Ієрархічний мережевий метааналіз Байєса проводили з використанням програми WinBUGS версії 1,4. Ми використовували статистичні моделі для фіксованих і випадкових ефектів, що дозволило включити кілька груп у дослідження, і для кореляції між групами у дослідженнях з будь-якою кількістю груп. Модель засновувалася на оригінальній роботі Університету Брістоля (<https://www.bris.ac.uk/cobm/research/mpes/mtc.html>). Перед використанням в аналізі одного з обраних наших результатів у ММА (пропорція людей, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ), дані були трансформовані, щоб дозволити використовувати різні пороги щодо результатів ДНК HbV. Синтез доказів ефективності лікування в процесі прийняття рішень, зроблений підрозділом NICE з підтримки прийняття рішень: контрольний список рецензента заповнювався окремо для популяцій з позитивним HBeAg, негативним HBeAg і резистентністю до ламівудину (див. главу ММА в Додатку J).

Як і у випадку звичайного парного метааналізу, ММА може бути проведений з використанням моделі фіксованого або випадкового ефекту, для парного метааналізу була використана модель з фіксованими ефектами в першу чергу. Для всіх мереж, створених в нашій ММА, обидві моделі (фіксованого і випадкового ефекту) були виконані, а потім ці моделі були порівняні на основі залишкового відхилення і відхилення інформаційних критеріїв (ВІК). Модель з найменшим показником ВІК оцінюється як модель, що найкраще прогнозує реплікацію набору даних, який має ту ж структуру, що спостерігається в даний час. Невелика різниця в ВІК між моделями фіксованих і випадкових ефектів (3–5 бали) вказує, що отримання кращої відповідності шляхом додавання випадкових ефектів не виправдовує додаткові складнощі. Проте, якщо різниця в ВІК між моделлю фіксованого і випадкового ефектів була менше 5 балів, а моделі роблять дуже схожі висновки, то ми повинні повідомити про результати моделі фіксованих ефектів, оскільки в ній не робиться так багато припущень, як у моделі випадкових ефектів, міститься менше параметрів і вона легше для клінічної інтерпретації, ніж модель випадкових ефектів.

Гетерогенність оцінювали в результатах моделі випадкових ефектів за допомогою методу, описаного Dias та ін., який порівнює величину лікувального ефекту з величиною відмінностей ефекту у дослідженнях. Цей метод намагається відповісти на питання, що вважати прийнятним ДІ log СШ для результату для прогнозування ДІ log СШ для деякого результату майбутнього дослідження будь-якого розміру.

Невідповідність в мережах була перевірена шляхом порівняння будь-якого прямого і непрямого порівняння лікування та перевірки нульової гіпотези про те, що непрямі докази не відрізняються від прямих доказів на шкалі СШ, використовуючи нормальний розподіл; непослідовність визначалася, якщо середні оцінки (середнє СШ) прямих порівнянь були поза ДІ СШ, що впливали з результатів ММА.

Існували три основні виходи з ММА: 1) оцінки log СШ (95% ДІ) були розраховані для порівняння прямих і непрямих доказів, 2) імовірність того, що кожне лікування найкраще ґрунтувалося на пропорції ітерацій ланцюга Маркова, при якій лікування мало найбільш високу імовірність досягнення результатів, обраних в мережах і 3) ранжування лікування порівняно з вихідними групами (представлених як медіана рангів і його 95% інтервалів правдоподібності).

На стадії планування дослідження для перевірки надійності результатів було запропоновано проводити два типи аналізів чутливості: шляхом включення тільки досліджень, які використовували вибране порогове значення найнижчого виявлення ДНК ВГВ, і шляхом включення досліджень з однорідною нуклеозид-наївною популяцією.

У протоколі було розроблено шість мереж (окремо для нуклеозид-наївних і резистентних до ЛАМ дорослих) для наступних бінарних результатів:

Для НВеАg-позитивних і нуклеозид-наївних дорослих з ХГВ:

1. Відсоток дорослих з ХГВ, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) в кінці 1-го року противірусного лікування.
2. Відсоток дорослих з ХГВ, які досягли сероконверсії в кінці 1 року противірусного лікування.

Для НВеАg-позитивних і резистентних до ламівудину дорослих з ХГВ:

3. Відсоток дорослих з ХГВ, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) в кінці 1 року противірусного лікування.
4. Відсоток дорослих з ХГВ, які досягли сероконверсії в кінці 1 року противірусного лікування.

Для НВеАg-негативних і нуклеоз(т)ид-наївних дорослих з ХГВ:

5. Відсоток дорослих з ХГВ, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) в кінці 1 року противірусного лікування.

Для НВеАg-негативних і резистентних до ламівудину дорослих з ХГВ:

6. Відсоток дорослих з ХГВ, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) в кінці 1 року противірусного лікування.

Щоб дозволити сформулювати мережу для подальшого ММА була визначена обмежена кількість досліджень щодо мережі резистентних до ламівудину НВеАg-негативних дорослих з ХГВ і дітей та молоді (як НВеАg-позитивних, так і НВеАg-негативних).

**Синтез даних прогностичних оглядів (частота контрольних тестів, частотних тестів спостереження, вибір порогових значень для направлення)**

Для попередньо визначених прогностичних факторів з документів було отримано дані про СШ, відношення ризиків (ВР) або відносний ризик, із зазначенням 95% ДІ. Перевага надавалася дослідженням з низьким ризиком систематичної помилки, з урахуванням аналізу і дизайну дослідження; зокрема, проспективних когортних досліджень, в яких наводились комплексні аналізи, що включали основні фактори втручання за визначенням ГРН на стадії планування для цих результатів. Також в текстовій формі було представлено резюме результатів однофакторного аналізу, що підкреслило дуже високий ризик систематичної помилки, оскільки була висока імовірність невідомого реального ефекту через відсутність контролю за потенційними факторами втручання. Дані не були об'єднані в метааналізі для прогностичних досліджень. Для огляду порогових значень були взяті дані частини людей з гістологічним показанням до лікування (виражений фіброзом або запалення) з досліджень і представлені в огляді, нижче або вище певного обраного критерію (наприклад, рівнів сироваткового ДНК ВГВ). ГРН використовувала цю інформацію, щоб вирішити, якими є

клінічно прийнятні порогові значення, при яких більшість людей зі значним фіброзом будуть направлені для подальшого обстеження або початку противірусного лікування.

### **Синтез даних для діагностичних оглядів (неінвазивні методи для оцінки тяжкості хвороби печінки)**

#### **Дані та результати**

Позитивним результатом діагностичного тесту вважався такий результат, що перевищував певні порогові значення. Через це використовувалися різні порогові значення. Для обрання точності діагностичного тесту був знайдений позитивний результат досліджуваного тесту, якщо пацієнт мав значення вимірюваної величини вище порогового значення; також можуть бути використані різні пороги. Критерії діагностичної точності тестів, використані в аналізі: площа під ROC-кривою, чутливість і специфічність, позитивна і негативна прогностична цінність і позитивне/негативне співвідношення імовірності для різних порогових значень. Поріг діагностичного тесту визначається як значення, при якому тест може краще розрізнити тих, у кого є і у кого немає цільового стану (вираженого фіброзу або цирозу); на практиці порогові значення варіюється за даними різних досліджень. Для цієї настанови чутливість і специфічність вважалися однаково важливими. Високочутливий (істинно позитивні) тест може відібрати більшість істинних випадків з фіброзом або цирозом, щоб направити на противірусне лікування і, навпаки, високоспецифічний тест (істинно негативні) може точно виключити людей без вираженого фіброзу або цирозу тобто визначає людей, які не потребують противірусного лікування і можуть контролюватися в певні проміжки часу. ГРН визначила клінічно значущий поріг на основі двох джерел: інструкцій до тест-систем та аналогічних порогових значень (якщо вони є відповідними), визначених дослідженнями гепатиту С. Всі клінічно значущі порогові значення можна знайти в огляді доказів. У дослідженнях, в яких наводились результати для більш ніж одного порогового значення, були вибрані ті, що були ближчими до клінічно значущих порогових значень; дослідження були узгоджені з ГРН.

#### **Синтез даних**

Для кожної стадії тестування і фіброзу, використовуючи програму RevMan5 (для RevMan див. Додаток X), були створені об'єднані форест-діаграми чутливості і специфічності з 95% ДІ за даними різних досліджень (при різних порогових значеннях). Для того, щоб зробити це, були використані чотирихпольні таблиці (кількість позитивних, хибнопозитивних, негативних і хибнонегативних). Таблиці були наведені з матеріалів дослідження або були розраховані виходячи з достовірних статистичних даних тестів (розраховані чотирихпольні таблиці можна знайти у Додатку O).

Для обрання більш чутливих та специфічних тестів використовувалися зведені ROC-криві (за стадіями фіброзу). ROC-криві були отримані для кожного тесту, виходячи із чутливості/специфічності, які розраховувалися в чотирихпольних таблицях. Дані були введені в програму Review Manager 5 і ROC-криві були створені з використанням підходу Moses Littenburg. Для того, щоб порівняти діагностичні тести, на один графік були нанесені два або більше досліджень. Результативність різних діагностичних тестів потім оцінювалися візуально шляхом аналізу зведених ROC-кривих. Тобто тест, який мав криву, що лежить ближче до верхнього лівого кута (100% чутливість і 100% специфічність), розцінювали як кращий тест.

Другий аналіз обмежувався низкою досліджень, що мали клінічно значущі пороги, узгоджені ГРН (тобто такі порігові значення, які забезпечували порівняння даних). Вони були представлені як форест-діаграмами, ROC-кривими та досліджувалася неоднорідність.

Площа під ROC-кривою для кожного дослідження була також нанесена на графік для кожного діагностичного тесту і стадії фіброзу: площа під ROC-кривою описує загальну діагностичну точність у всьому пороговому діапазоні. ГРН узгодила такі критерії інтерпретації площ під ROC-кривими:  $\leq 0,50$  гірше, ніж випадкові значення;  $0,50-0,60$  = дуже



поганий; 0,61–0,70=поганий; 0,71–0,80=помірний; 0,81–0,92=добрий; 0,91–1,00=відмінний або ідеальний тест.

У разі необхідності (тільки коли були подібні порогові значення) неоднорідність або невідповідність досліджень оцінювалася візуально за допомогою форест-діаграмм. Діагностичний метааналіз не проводився в основному через різні порогові значення за даними різних досліджень, складність аналізу, час і ресурси розробки цієї настанови.

#### 4.3.3 Тип досліджень

Для більшості оглядів втручань в цій настанові були включені паралельні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), оскільки вони вважаються найнадійнішим типом дизайну дослідження, які могли б давати об'єктивну оцінку впливу втручання. Перехресні РКД не підходять для оцінки наслідків втручання антивірусного лікування через питання мультирезистентності до ліків у людей з ХГВ. Якщо ГРН переконувалася, що дані РКД недоречні або було мало доказів з РКД, додатково включалися добре проведені нерандомізовані дослідження (для більш докладної інформації про дизайн досліджень, відібраних з питання огляду, див. Додаток D). Наприклад, (якщо дослідження проводилося в період після того, як було встановлено ефективність профілактичного лікування) для досліджень щодо профілактичного лікування пацієнтів з ослабленим імунітетом ГРН вирішила неетичним залишати без лікування цю групу пацієнтів. Тому, нерандомізоване дослідження з використанням історичного контролю було єдиним доступним варіантом дизайну дослідження для огляду цього питання.

До діагностичних оглядів були включені перехресні і ретроспективні дослідження, а для прогностичних оглядів – проспективні і ретроспективні когортні дослідження. Дослідження типу випадок-контроль не включалися. Для більшості прогностичних оглядів ГРН вирішила, що висновки по кожному результату повинні представлятися окремо для кожного дослідження, через це метааналіз не проводився.

#### 4.3.4 Вид аналізу

Попередній підрахунок ефекту з окремих досліджень засновувалися на доступних ситуаційних аналізах (ДСА): тобто, аналізі тільки тих даних, які були доступні для учасників наприкінці досліджень, без використання будь-яких оцінок відсутніх даних. ГРН записала кілька потенційних причин виключення з дослідження людей з ХГВ до завершення дослідження:

- побічні ефекти (в тому числі смерть);
- відсутність прихильності;
- відкликання згоди;
- обережність дослідника (це, як правило, не визначено у дослідженнях, але, імовірно, включає певні клінічні або лабораторні несприятливі події – лабораторні патологічні показники, які свідчать про те, що препарат може бути протипоказаний, або про розвиток мутацій);
- неможливість подальшого спостереження пацієнта (наприклад, переїзд або вплив іншої думки лікарів, які не причетні до даного дослідження).

Був використаний метод ДСА, а не аналіз вибірки з наміром лікуватися (ВНЛ) для того, щоб уникнути припущення про учасників, для яких дані про результати не були доступні і, крім того, ті, у кого відсутні дані про результати, мають такі ж показники подій, як і ті, хто продовжує лікування. Окрім того, ВНЛ-аналіз має тенденцію до зміщення результатів в напрямку відсутності різниці і тому ефект може бути меншим, ніж насправді. Використовуючи ДСА, ми уникнули неправильно зважених досліджень в метааналізі за допомогою знаменника, який не відображає дійсний розмір вибірки за наявними даними. Якби між двома групами диференційні показники даних в дослідженні були більше 10%, був би проведений аналіз чутливості, щоб визначити, чи розмір і напрямок ефекту буде змінений за допомогою ВНЛ-аналізу або ДСА і чи існує вплив на метааналіз. Якщо це так, слід додати виноску в таблицях GRADE, щоб описати залежність від припущень (див. розділ 1,3,5) і

результати обох ДСА- і ВНЛ-аналізів повинні бути представлені в розділі графіків (Додаток G). Проте, більшість досліджень, включених в огляд доказів для цієї настанови (98%), мали менше 5% диференціальних даних відсутніх результатів.

Коли дослідження повідомляли тільки результати ВНЛ-аналізів (через використання даних) і число подій було більше, ніж кількість тих, хто завершив дослідження (ДСА), то ми використовували пропорцію подій з даних ВНЛ-аналізів для отримання кількості подій у тих, хто завершив дослідження. У тих випадках, коли було неможливо отримати дані з досліджень ДСА і автори повідомили тільки ВНЛ-аналіз, результати цього аналізу були включені і була додана виноска до таблиць GRADE.

#### 4.3.5 Оцінка якості доказів за результатами

Докази щодо результатів з включених РКД та відповідних обсерваційних досліджень оцінювались і представлялись з використанням інструменту «Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation» (GRADE), розробленого міжнародною робочою групою GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Програмне забезпечення (GRADEpro), розроблене робочою групою GRADE, було використане для оцінки якості доказів для кожного результату з урахуванням факторів якості окремих досліджень та результатів метааналізу. Результати були представлені в профілях GRADE («таблиці GRADE»), які складаються з двох суміжних секцій: таблиця «Клінічні/економічні характеристики дослідження» включає детальну інформацію про оцінку якості, а таблиця «Резюме клінічних/економічних доказів» включає зведені дані й абсолютні виміри ефекту втручання і резюме якості доказів для цього результату. У цій таблиці стовпчики втручання і контролю показують зведені показники і виміри дисперсії (наприклад, середнє і стандартне відхилення або середній діапазон) для тривалих результатів і частоти подій (n/N: сума пацієнтів з досліджень з подіями, поділена на суму тих, хто завершив лікування) для бінарних результатів. Відхилення в повідомленнях або публікаціях були враховані при оцінці якості і включені в таблицю клінічних характеристик дослідження (графік понад 4 досліджень).

Докази для кожного результату були розглянуті окремо для елементів якості, перерахованих і визначених в таблиці 1, і класифіковані з використанням рівнів якості, перерахованих в таблиці 2, Основні критерії, що розглядаються в класифікації цих елементів, обговорюються нижче (див. клас доказів). Примітки були використані для опису причин класифікувати елемент якості як такий, що має серйозні або дуже серйозні проблеми. Класи кожного компонента були поєднані, щоб отримати загальну оцінку для кожного результату.

**Таблиця 1: Опис елементів якості в GRADE для інтервенційних досліджень**

Елемент якості	Опис
Ризик систематичної помилки (Обмеження дослідження)	Обмеження в дизайні та імплементації дослідження можуть зсунути ефект лікування. Високий ризик відхилення більшості доказів знижує впевненість при оцінці ефекту
Невідповідність	Невідповідність – це неоднорідність результатів, яку неможливо пояснити
Опосередкованість	Опосередкованість відноситься до відмінностей в популяції дослідження, втручанні, компараторі і результатах між наявними доказами і питанням огляду або зробленою рекомендацією, наприклад, що оцінка ефекту змінюється
Відсутність кучності даних розподілу (ВКДР)	Результати не будуть кучними, коли дослідження включають відносно мало пацієнтів і кілька подій. Це є причиною широких ДІ навколо значення ефекту. Результати не будуть кучними, якщо ДІ включає в себе клінічно важливе порогове значення
Систематична помилка через	Систематична помилка через публікацію – це систематична недооцінка або завищена оцінка корисних чи шкідливих ефектів за

Елемент якості	Опис
публікацію	рахунок вибіркової публікації досліджень

**Таблиця 2: Елементи рівнів якості в GRADE**

Рівень	Опис
Немає	Немає серйозних проблем з доказами
Серйозний	Питання досить серйозні, щоб знизити підсумкові докази на один рівень
Дуже серйозний	Питання досить серйозні, щоб знизити підсумкові докази на два рівня

**Таблиця 3: Загальна якість доказів результатів у GRADE**

Рівень	Опис
Високий	Подальші дослідження дуже малоімовірно змінять нашу впевненість в оцінці ефекту
Помірний	Подальші дослідження, імовірно, зроблять значний вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку
Низький	Подальші дослідження, швидше за все, мають важливий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту та, імовірно, змінять оцінку
Дуже низький	Будь-яка оцінка ефекту дуже невизначена

#### 4.3.6 Класифікація якості клінічних доказів

Після об'єднання результатів була розглянута загальна якість доказів з кожного результату. Наступна процедура була прийнята при використанні GRADE:

7. На основі дизайну дослідження був прийнятий рейтинг якості: РКД відповідають ВИСОКІЙ якості, обсерваційні – НИЗЬКІЙ і неконтрольована серія випадків – НИЗЬКІЙ якості.

8. Рейтинг був знижений щодо зазначених критеріїв: ризик відхилення (обмеження дослідження), неузгодженість, опосередкованість, ВКДР і помилки публікації. Ці критерії докладно описані нижче. Рейтинги доказів з обсерваційних досліджень (які раніше не були знижені) були підвищені, якщо існували: велика величина ефекту, градієнт доза-відповідь і якщо правдоподібне поєднання зменшить продемонстрований ефект або покаже помилковий ефект, коли результати не показали ніякого ефекту. Вважалося, що кожен розглянутий елемент якості, який мав «серйозний» або «дуже серйозний» ризик відхилення, був оцінений 1 або 2, відповідно.

9. Позначки зниження/підвищення потім сумувалися і загальний рейтинг оцінки якості переглядався. Наприклад, всі РКД починалися як ВИСОКА якість і загальна якість стала СЕРЕДНЬОЮ, НИЗЬКОЮ або ДУЖЕ НИЗЬКОЮ, якщо 1, 2 або 3 пункти були відняті відповідно.

10. Причини, використовувані для зниження, були вказані у примітках.

Деталі критеріїв, які використовуються для кожного з основних елементів якості, обговорюються в наступних розділах.

#### 4.3.7 Ризик систематичної помилки

Систематична помилка може визначатися як щось, що призводить до послідовного відхилення від істини. Зміщення може сприйматися як систематична помилка (наприклад, якщо дослідження проводилося кілька разів, що буде послідовно неправильною відповіддю і результати будуть неточні).

Ризик систематичної помилки для даного дослідження і результату пов'язаний з ризиком завищеної оцінки або недооцінки істинного ефекту.

Ризики систематичної помилки наведені в таблиці 4,

Дослідження поганого методологічного дизайну автоматично не означає високого ризику систематичної помилки; систематична помилка розглядається окремо для кожного результату і оцінюється, щодо впливу поганого дизайну на оцінку інтервенційного ефекту.

**Таблиця 4: Ризик систематичної помилки у рандомізованих дослідженнях**

<b>Ризик систематичної помилки</b>	<b>Пояснення</b>
Розподіл маскування	Включені пацієнти знають про групу, до якої наступний пацієнта буде включений (основна проблема в псевдо- або квазірандомізованих дослідженнях з включенням за днями тижня, датою народження, номером карти тощо)
Відсутність засліплення	Пацієнти; особи, які здійснюють догляд; ті, хто записує результати або ті, хто аналізує дані, знають про групу, до якої включений пацієнт
Неповний звіт про пацієнтів і результати подій	Не враховувалися дані, що були наслідками помилок дослідників у дотриманні зазделегідь узгоджених принципів.
Селективний результат звітності	Звітування про одні аспекти та замовчування про інші за даними результатів дослідження
Інші ризики систематичної помилки	Наприклад: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Раннє припинення на користь пацієнта, спостережуваного в рандомізованих дослідженнях, зокрема у відсутності адекватних правил припинення</li> <li>• Використання не валідних результатів, що ґрунтуються на повідомленнях пацієнта</li> <li>• Систематична помилка включення у кластерних рандомізованих дослідженнях</li> </ul>

Ризик систематичної помилки (метод рандомізації, засліплення і прихований розподіл, втрата для спостереження) і загальна якість включених досліджень в ММА були узагальнені та прийняті до уваги при інтерпретації результатів.

Для діагностичної точності досліджень, були використані контрольні листки Оцінки якості діагностичної точності 2 версії (QUADAS-2). Ризик систематичної помилки і можливості використання в первинних дослідженнях діагностичної точності в QUADAS-2 складається з 4 областей (див рис. 3):

- відбір пацієнтів;
- досліджуваний тест;
- еталонний стандарт;
- технологічний порядок операцій і запланований строк дослідження.

Додаткова область, точність множинних тестів застосовується, коли одне дослідження розглядає більше одного діагностичного тесту (пряме порівняння між двома або більше досліджуваними тестами повідомлялось в одному дослідженні). Ця додаткова область містить три елементи ризику систематичної помилки: 1) чи всі пацієнти пройшли всі досліджувані тести або досліджувані тести були відповідно рандомізовані серед пацієнтів; 2) чи досліджувані тести були проведені в короткий проміжок часу; 3) чи на результати досліджуваних тестів не впливає їх проведення одночасно у пацієнта.

**Рис. 3 Резюме QUADAS-2 зі списком сигналів, ризиків систематичної помилки і питань практичного застосування**

<b>Область</b>	<b>Відбір пацієнтів</b>	<b>Досліджуваний тест</b>	<b>Референтний тест</b>	<b>Технологічний порядок операцій і запланований строк дослідження</b>
Опис	Опис методів відбору пацієнтів. Опис включених пацієнтів (перед тестами, презентація, намір	Опис досліджуваного тесту, як він проводився і інтерпретувався	Опис досліджуваного референтного тесту, як він проводився і	Опис пацієнтів, яким не проводили досліджуваний та/або референтний тест або хто був виключений з

Область	Відбір пацієнтів	Досліджуваний тест	Референтний тест	Технологічний порядок операцій і запланований строк дослідження
	проводити досліджуваний тест і заклад)		інтерпретувався	чотирьохпольної таблиці (див діаграму технологічного порядку операцій). Опис часового інтервалу і втручання між досліджуваними тестами
Сигнальні питання (так/ні/не ясно)	Включення пацієнтів було послідовним чи випадковим?	Чи результати досліджуваного тесту інтерпретувалися без знання результатів референтного тесту?	Чи референтний тест обов'язково правильно класифікує цільовий стан?	Чи був відповідний інтервал між досліджуваним та референтним тестом?
	Чи були виключені дослідження з дизайном випадок-контроль?	Якщо використовували порогові значення, чи їх попередньо визначали?	Чи інтерпретували результати без знання результатів досліджуваного тесту?	Чи всім пацієнтам був проведений референтний тест?
	Чи дослідження виключало невідповідні виключення?			Чи всі пацієнти отримали один і той же референтний тест?
				Чи всі пацієнти були включені в аналіз?
Ризик відхилення Високий/низький/неясно	Чи є стурбованість щодо того, що всі включені пацієнти підходять до питання огляду?	Чи є стурбованість щодо того, що досліджуваний тест, його проведення або інтерпретація відрізняються від питання огляду?	Чи є стурбованість щодо того, що цільовий стан за референтним тестом не відповідає питанню огляду?	

ГРН підняла низку питань, які повинні бути прийняті до уваги при оцінці якості дослідження і вони представлені нижче.

#### **Відбір пацієнтів:**

**Досліджуваний тест:** більшість включених досліджень заздалегідь не визначали порогові значення, а обирали порогові значення спираючись на отримані дані дослідження. Але через це вони не будуть розглянуті як дослідження з високим ризиком систематичної помилки, оскільки був зроблений адекватний опис того, як були отримані порогові значення і вони не обиралися суб'єктивно. Крім того, ГРН вважає, що на інтерпретацію досліджуваних тестів навряд чи буде впливати знання результатів референтного тесту, оскільки вони не є суб'єктивними тестами. Таким чином, це не буде мати важливого значення в цій області для цього конкретного огляду.

**Референтний тест:** довжина дійсного зразка біопсії повинна бути не менше 1 см завдовжки, з більш ніж 5 порталними трактами, за погодженням ГРН.

**Цільові стани:** значний фіброз визначається як METAVIR  $\geq$ F2 або стадія Ishak 3–6; цироз визначається як METAVIR F4 або стадія Ishak 5–6,

**Технологічний порядок операцій та заплановані строки дослідження:** інтервал між референтним і досліджуваним тестом має бути не більше 6 місяців; в іншому випадку його треба знизити. ГРН вважає, що стадія хвороби печінки при ХГВ навряд чи істотно зміниться (наприклад, перехід від METAVIR F3 до F4) впродовж 6 місяців.

Рецензенти оцінили ризик систематичної помилки, пов'язаної з кожним елементом, а потім представили загальний ризик систематичної помилки (низький, середній і високий) і

практичне застосування. Крім того, було адаптовано GRADE і представлено загальний ризик систематичної помилки для кожного результату.

Щодо прогностичних досліджень, якість оцінювали за допомогою контрольного листка для прогностичних досліджень (Посібник з розробки настанов NICE, 2009).<sup>74</sup> Рейтинг якості (низький, високий, неясний) було отримано шляхом оцінки ризику систематичної помилки в межах 6 областей: систематична помилка пов'язана з відбором, систематичні помилки, пов'язані з вибуттям пацієнтів, систематичні помилки, пов'язані з прогностичними факторами, систематичні помилки, пов'язані з оцінкою результатів, контроль факторів впливу і відповідний статистичний аналіз; останні 4 області оцінюються для кожного результату. Зведена таблиця якості прогностичних досліджень представлена на початку кожного огляду для узагальнення ризику систематичної помилки в 5 областях. Детальніше про оцінку якості прогностичних досліджень дивіться нижче:

1. Вибірка популяції представляє популяцію інтересу щодо ключових характеристик – популяція з гепатитом В, джерело вибірки та критерії включення/виключення адекватно описані.
2. Втрата з-під спостереження, не пов'язана з ключовими характеристиками – причини для втрати з-під спостереження адекватно описані.
3. Прогностичний фактор інтересу в учасників дослідження адекватно вимірний.
4. Результат, що представляє інтерес для учасників дослідження, адекватно вимірний.
5. Важливі потенційні фактори втручання належним чином враховані.
6. Статистичний аналіз відповідає дизайну дослідження, обмежуючи потенціал для представлення валідних результатів.

#### 4.3.8 Невідповідність даних

Невідповідність даних стосується незрозумілої неоднорідності результатів. Коли оцінки ефекту лікування в дослідженнях дуже відрізняються (тобто неоднорідність або варіабельність результатів), це говорить про справжні відмінності в базовому ефекті лікування.

Були розглянуті неоднорідність в метааналізі, чутливість та аналіз підгруп здійснювалися як заздалегідь обумовлені в протоколах (Додаток С). Проте, за рахунок історії природнього перебігу ХГВ, ГРН має заздалегідь встановлені кілька прошарків (наприклад НВеАg-позитивні і НВеАg-негативні особи з ХГВ, неліковані або особи з певною медикаментозною реистентністю) у протоколі для визначення різниці при різних стадіях цього стану, які потенційно повинні призвести до представлення окремих рекомендацій.

Коли існувала неоднорідність ( $\chi^2$  при  $p < 0,1$  або  $I^2$  статистична непослідовність  $> 50\%$  або докази з вивчення форест-діаграм), але не було знайдено прийняттого пояснення (наприклад, тривалість втручання, різні періоди спостереження), якість доказів була знижена на один або два рівня, залежно від ступеня невизначеності в доказах, на яку вплинула непослідовність в результатах. На додаток до значень  $I^2$  та  $\chi^2$ , рішення щодо зниження класу також залежало від того, чи втручання асоціюється з користю і в усіх інших результатах.

#### 4.3.9 Опосередкованість

Опосередкованість пов'язана зі ступенем, до якого популяції, втручання, порівняння і виміри результатів аналогічні тим, які визначені в критеріях включення для оглядів. Опосередкованість важлива, коли очікується, що ці відмінності можуть вплинути на різницю в розмірах ефекту. ГРН вирішила, що з певних питань (наприклад, огляд втручань для оцінки клінічної ефективності та вартість – практичної клінічної ефективності протівірусного лікування для досягнення ремісії ХГВ) огляд доказів може включати змішані популяції, в яких принаймні 2/3 вибірки мали дані НВеАg-статусу (позитивні чи негативні) та/або мали певну категорію попереднього використання протівірусного лікування (попередне використання чи невикористання).

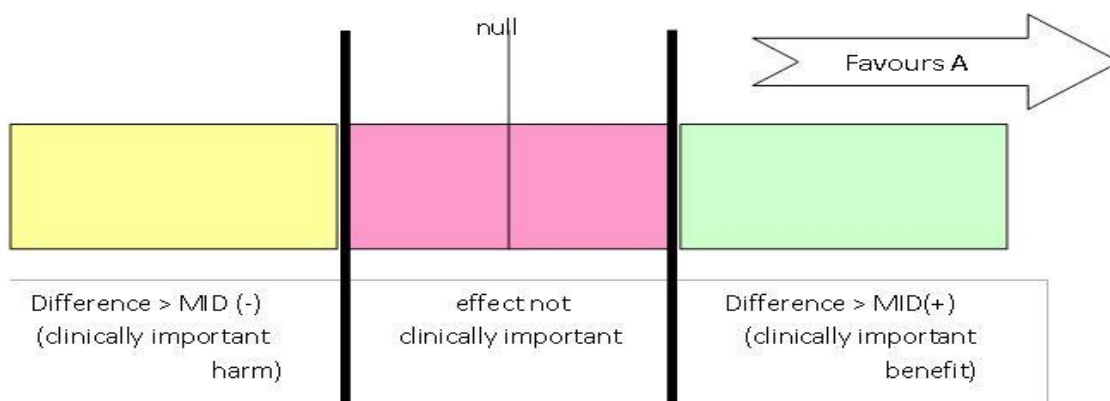
#### 4.3.10 Відсутність кучності даних розподілу (ВКДР)

Відсутність кучності даних розподілу (ВКДР) у настановах стосується того, чи рівень невизначеності (довірчий інтервал) оцінки ефекту означає, що ми не знаємо чи є клінічно важлива різниця між втручаннями. Отже, ВКДР відрізняється від інших аспектів якості доказів у тому, що вона насправді не пов'язана з тим, чи точкова оцінка є точною або коректною (має внутрішню або зовнішню валідність), замість цього ми маємо справу з невизначеністю щодо того, що таке точкова оцінка. Ця невизначеність відображається в ширині довірчого інтервалу.

95% довірчий інтервал визначається як діапазон значень, які містять популяційні значення з 95% імовірністю. Чим довше дослідження, тим менший довірчий інтервал, а отже більш точна оцінка ефекту.

Відсутність кучності даних розподілу (ВКДР) в оглядах доказів оцінювали шляхом розгляду, чи має відношення ширина довірчого інтервалу оцінки ефекту до прийняття рішень, враховуючи кожен результат окремо. Рис. 4 представляє позитивний результат для порівняння лікування А з лікуванням Б. Можуть бути визначені три зони прийняття рішень які обмежуються пороговими значеннями (мінімальна значуща відмінність – МЗВ) для клінічної користі і клінічної шкоди [МЗВ клінічної шкоди для позитивного результату означає порогове значення, при якому лікарський засіб А є менш ефективним, ніж лікарський засіб В, і ця різниця клінічно важлива для пацієнтів (користь В)].

Коли довірчий інтервал оцінки ефекту повністю міститься в одній з трьох зон (наприклад, клінічно значуща користь), ми не впевнені щодо розміру і напрямку ефекту (чи є клінічно значуща користь або ефект клінічно незначущий або є клінічно значуща шкода), тому немає неточності.



**Рис. 4. Зображення неточності**

Коли широкий довірчий інтервал частково лежить в кожній з двох зон, не ясно, в якій зоні лежить справжнє значення оцінки ефекту і, отже, існує невизначеність, яке рішення прийняти (на основі тільки цього результату); довірчий інтервал відповідає двом рішенням і, таким чином, вважається неточним в аналізі GRADE через це докази знижуються на одиницю («серйозна ВКДР»).

Якщо довірчий інтервал оцінки ефекту перетинає три зони, це вважається дуже неточним доказом, оскільки довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями й існує значна невпевненість у результатах. Тому докази знижуються на два рівні в аналізі GRADE («дуже серйозна ВКДР»).

Тому оцінка того, чи довірчий інтервал знаходиться всередині або частково в клінічно значущій зоні, вимагає щоб ГРН оцінила МЗВ або сказала, чи вони будуть приймати різні рішення щодо ДІ для двох діапазонів.

Пошук літератури проводився щодо встановлених МЗВ для обраних результатів в оглядах доказів, але ніяких результатів не було знайдено. Крім того, ГРН запитали, чи були вони в курсі щодо будь-яких прийнятних МЗВ в клінічній спільноті гепатиту В, але вони підтвердили відсутність досліджень у цій області. Нарешті, ГРН розглянула клінічно

прийнятне використання GRADE недостатності МЗВ для оцінки неточності: було використано 25% зниження відносного ризику або збільшення відносного ризику, що відповідає ВР клінічно важливого порогу 0,75 або 1,25 відповідно. Це значення МЗВ використовувалося для всіх результатів в оглядах доказів втручання.

#### 4.3.11 Оцінка клінічного значення

ГРН оцінила докази за результатами, щоб визначити, чи була дійсно/потенційно клінічно значуща користь, клінічно значуща шкода і чи не було клінічно значущої різниці між втручаннями. Для полегшення цього бінарні результати були перетворені в різницю абсолютного ризику з використанням програми GRADEpro: медіана ризику в контрольній групі різних досліджень була використана для розрахунку різниці абсолютного ризику і її 95% ДІ від об'єднаного СР.

Оцінка користі/шкоди/ніякої користі чи шкоди була заснована на точковій оцінці абсолютного ефекту інтервенційних досліджень, який був стандартизований в оглядах. ГРН вважала для більшості результатів в інтервенційних оглядах, що якщо хоча б 100 учасників на 1000 (10% поріг) досягають результату, який представляє інтерес (якщо позитивний) в інтервенційній групі порівняно з групою порівняння, це втручання буде вважатися корисним. Така ж точкова оцінка, але в протилежному напрямку, буде застосовуватися, якщо результат був негативним. Для популяцій з більш поширеною стадією хвороби (люди з ослабленим імунітетом; пацієнти з цирозом, які проходять гепатоклітинне спостереження, пацієнти з декомпенсованим цирозом) ГРН вважає втручання корисним, якщо хоча б 50 учасників на 1000 (5% поріг) досягають результату, що представляє інтерес (з урахуванням, що це позитивний результат) в інтервенційній групі порівняно з групою порівняння.

Ця оцінка проводилася ГРН щодо кожного критичного результату і зведена таблиця доказів була отримана для компіляції ГРН оцінок клінічної значущості кожного результату разом з якістю доказів і невизначеністю в оцінці ефекту (неточності).

#### 4.3.12 Доказові дані

Доказові дані – це резюме заяв, які представлені після профілів GRADE, які узагальнюють докази практичної клінічної ефективності. Формулювання доказових даних відображає визначеність/невизначеність оцінки ефекту. Доказові дані представлені як результати і охоплюють наступні ключові особливості доказів:

- кількість досліджень і кількість учасників з конкретного результату;
- короткий опис учасників;
- визначення напрямку ефекту (якщо лікування корисне або шкідливе порівняно з іншими або немає різниці між цими двома досліджуваними методами лікування);
- опис загальної якості доказів (загальна якість GRADE).

#### 4.4 Доказові дані витрати – практична ефективність

Проводився пошук даних про ефективність витрат, пов'язану з ключовими клінічними проблемами, які розглядаються в настанові. Економіст сфери охорони здоров'я зробив наступне:

- провів систематичний огляд економічної літератури;
- провів новий аналіз ефективності витрат в пріоритетних областях.

##### 4.4.1 Огляд літератури

Економіст сфери охорони здоров'я зробив наступне:

- за результатами пошуку виявив релевантні дослідження з кожного питання огляду шляхом перегляду назв та тез, потім отримав повні тексти статей;
- переглянув повні тексти статей відповідно до попередньо заданих критеріїв включення/виключення для виявлення релевантних досліджень (докладніше див. нижче);
- критично оцінив релевантні дослідження з використанням контрольного листка економічної оцінки, як зазначено в Посібнику з розробки настанов;<sup>74</sup>
- опрацював ключову інформацію про методи і результати дослідження в таблицях



якості доказів (таблиці доказів включені в Додаток F);

- узагальнив докази в профілях економічних доказів NICE (входить у відповідні розділи) – докладніше див. нижче.

#### 4.4.1.1 Включення/виключення

Повні економічні оцінки (дослідження, які порівнюють витрати і наслідки для охорони здоров'я альтернативних варіантів дій: аналізи корисності витрат, ефективності витрат, вартості-корисності та вартості-наслідків) і дослідження порівняння вартості, які розглядали питання огляду у відповідній популяції, розглядалися як потенційно прийнятні в якості економічних доказів.

Дослідження, в яких повідомляється тільки вартість на лікарню (не на одного пацієнта) або тільки повідомляється середня ефективність витрат без розбивки витрат і ефекту, були виключені. Тези доповідей, постери, огляди, бюлетні/редакційні повідомлення, публікації іноземною мовою та неопубліковані дослідження були виключені. Дослідження, які розглядалися як такі, що мали рейтинг практичного застосування «неприйнятні», були виключені (до них належали дослідження, які мали перспективу країн, які не належать до країн-членів Організації економічного співробітництва та розвитку).

Решта досліджень були пріоритетними для включення на основі їх відносного практичного застосування в розробці даної настанови і обмежень дослідження. Наприклад, якщо були дані аналізу високої якості у Великій Британії, інші менш релевантні дослідження, можливо, не були включені. Якщо відбувалися виключення на цій основі, це зазначалося у відповідному розділі.

Більш детальна інформація про оцінку практичного застосування і методологічну якість міститься в переліку економічної оцінки (Посібник з розробки настанов).<sup>74</sup>

Коли не знаходили релевантного економічного аналізу з огляду економічної літератури, ГРН представляла відповідні питомі витрати Національній системі охорони здоров'я Великої Британії, пов'язані з порівнюваними втручаннями для інформування про можливі економічні наслідки, щоб зробити рекомендації.

#### 4.4.1.2 Профілі економічних доказів NICE

Профіль економічних доказів NICE був використаний для узагальнення оцінок витрат та економічної ефективності. Профіль економічних доказів показує для кожного економічного дослідження оцінку можливості практичного застосування і методологічну якість з примітками із зазначенням причини оцінки. Ці оцінки були зроблені економістом сфери охорони здоров'я, використовуючи контрольний листок економічної оцінки з Посібника з розробки настанов.<sup>74</sup> Також показані додаткові витрати, додаткові результати (наприклад, QALY) і додатковий коефіцієнт економічної ефективності з первинного аналізу, а також інформацію про оцінку невизначеності в аналізі.

Якщо дослідження, включене в профіль, проводилось за межами Великої Британії – результати були переведені в фунти стерлінгів за допомогою відповідного паритету купівельної спроможності.

**Таблиця 5: Зміст економічного профілю NICE**

Пункт	Опис
Дослідження	Ім'я автора, посилання, дата публікації дослідження та перспективи для кожної країни
Обмеження	Оцінка методологічної якості дослідження*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• невеликі обмеження – дослідження відповідає всім критеріям якості або дослідження не відповідає одному або кільком критеріям якості, але це навряд чи вплине на висновки про економічну ефективність;</li> <li>• потенційно серйозні обмеження – дослідження не відповідає одному або кільком критеріям якості і це може змінити висновок про економічну ефективність;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дуже серйозні обмеження – дослідження не відповідає одному або кільком критеріям якості і з високою імовірністю змінить висновки про економічну ефективність. Дослідження з дуже серйозними обмеженнями, як правило, виключені з таблиці економічного профілю</li> </ul>
Можливість практичного застосування	<p>Оцінка можливості практичного застосування дослідження в клінічній настанові, поточній ситуації NHS і прийнятті рішень NICE*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• безпосередня можливість практичного застосування – відповідають критеріям можливості практичного застосування або один або кілька критеріїв не відповідають, але це навряд чи змінить висновки про економічну ефективність;</li> <li>• частково може бути практично застосовано – один або кілька критеріїв можливості практичного застосування не відповідають і це може змінити висновки про економічну ефективність;</li> <li>• неможливість практичного застосування – один або кілька критеріїв можливості практичного застосування не відповідають і це, швидше за все, змінить висновки про економічну ефективність</li> </ul>
Інші коментарі	Конкретні питання, які слід враховувати при інтерпретації дослідження
Додаткові витрати	Середні витрати, пов'язані з однією стратегією, мінус стратегія середньої вартості компаратора
Додаткові ефекти	Середні QALY (або інші обрані виміри результатів для здоров'я), пов'язані з однією стратегією, мінус середні QALY стратегії компаратора
КЕДВ	Співвідношення додаткові витрати/ефективність: додаткові витрати поділені на отримані відповідні QALY
Невизначеність	Резюме ступеня невизначеності щодо КЕДВ, що відображає результати детермінованого чи правдоподібного аналізу чутливості або стохастичного аналізу даних дослідження, в міру необхідності

\*Обмеження і можливість практичного застосування оцінювалися за допомогою контрольного листка економічної оцінки з Посібника з розробки настанов.<sup>74</sup>

Якщо економічні дослідження порівнюють кілька стратегій, результати представляють у профілях економічних доказів для парного порівняння визначеного в питанні огляду, незалежно від того, чи порівняння було «доречним» чи ні в рамках аналізу на стадії розгляду. Порівняння є «доречним», якщо втручання порівнюється з наступним найдорожчим варіантом, який не є домінуючим – клінічна стратегія вважається «домінуючою» альтернативою, коли вона більш ефективна і менш дорога. Примітки вказують, чи порівняння було «не доречним» в аналізі.

Для конкретних досліджень, які порівнюють кілька стратегій, результати не відображаються у стандартному економічному профілі, але замість цього представлені в кінці відповідної глави в альтернативній зведеній таблиці дослідження в цілому.

#### 4.4.2 Проведення нового медичного економічного аналізу

Як і огляд опублікованої економічної літератури з кожного питання огляду, як описано вище, був проведений новий економічний аналіз з економіки охорони здоров'я в пріоритетних областях. Пріоритетні області для нового медичного економічного аналізу були узгоджені ГРН після формування питань оглядів і розгляду доступних доказів з економіки в охороні здоров'я.

Додаткові дані для аналізу були визначені відповідно до вимог шляхом додаткового пошуку літератури економістом сфери охорони здоров'я і обговорені з ГРН. Модель

структури, введення даних і припущення пояснювалися та узгоджувалися членами ГРН під час зустрічей і вони робили коментарі щодо наступних переглядів.

Див. Додатки Н і І щодо деталей медичного економічного аналізу(-ів), проведених для настанови.

#### 4.4.3 Критерії вартість – практична ефективність

Доповідь NICE «Думки щодо соціального значення: принципи розробки настанови NICE» викладає принципи, які ГРН повинна враховувати при оцінці того, чи втручання пропонує прийнятні витрати<sup>74</sup>.

Загалом, втручання вважається рентабельним, якщо використовується будь-який з наступних критеріїв (враховуючи, що оцінка була зроблена якісно):

а) втручання, що домінують над іншими відповідними стратегіями (тобто, були і дешевші з точки зору використання ресурсів, і більш ефективні клінічно порівняно з усіма іншими відповідними альтернативними стратегіями), або

б) вартість втручання коштує менше £ 20 000 за здобуті роки з корекцією на якість життя (QALY) порівняно з наступною найкращою стратегією.

Якщо ГРН рекомендує втручання, яке, за оцінками, коштуватиме більше £ 20 000 за здобутий QALY, або не рекомендує те втручання, яке, за оцінками, коштує менше £ 20 000 на здобутий QALY, причини цього рішення обговорюються в розділі «від доказів до рекомендацій» з посиланням на питання, що стосуються відповідності оцінки або на фактори, викладені в розділі «Думки щодо соціального значення: принципи розробки настанови NICE».<sup>73</sup>

Якщо дослідження повідомляло вартість одного здобутого року життя, але не QALY, вартість здобутого QALY оцінювалася шляхом множення на відповідну оцінку корисності для інтерпретації. Орієнтовна вартість здобутого QALY наводиться в профілі економічних доказів з приміткою, яка деталізує здобуті роки життя і використане значення користі. Коли QALY або здобуті роки життя не використовуються в аналізі, результати важко інтерпретувати, якщо стратегія не домінує над іншим щодо кожного відповідного результату для здоров'я та вартості.

#### 4.5 Розробка рекомендацій

У процесі розробки настанови ГРН представлено:

- таблиці клінічних та економічних доказів, отриманих з огляду літератури. Усі таблиці доказів є в Додатках E і F;
- резюме клінічних (таблиці GRADE) та економічних доказів і якості (як представлено в розділах 5–11);
- форест-діаграми і ROC-криві (Додаток G);
- опис методів і результатів аналізу рентабельності, проведених для настанови (Додаток H та I).

Рекомендацій були розроблені на основі інтерпретації ГРН наявних доказів, враховуючи компроміс між користю, шкодою і вартістю різних варіантів дій. Це було зроблено формально в економічній моделі або неформально. По-перше, використовуючи критичні результати, була розглянута чиста користь порівняно зі шкодою (практична клінічна ефективність). Коли це робили неформально, ГРН враховувала клінічну користь/шкоду, коли одне втручання порівнювалось з іншим. Оцінка чистої користі була ослаблена важливістю, поставленою вище результатів (значення і переваги ГРН), а також упевненістю ГРН в доказах (якість доказів). По-друге, оцінювали чи виправдана чиста користь витрат. Результати ММА також були прийняті до уваги при розробці рекомендацій і були включені в економічну модель здоров'я щодо розгляду більшості клінічно та економічно ефективного противірусного лікування.

Якщо клінічні та економічні докази були поганої якості, суперечливими або відсутніми, ГРН розробила рекомендації на основі думки експертів. Фактори формування консенсусу на основі рекомендацій включали баланс між потенційною шкодою і користю,

економічними чи іншими наслідками порівняно з користю, існуючою практикою, рекомендаціями, зробленими в інших відповідних настановах, уподобаннями пацієнтів і питаннями рівності. Консенсусні рекомендації робилися через обговорення в ГРН. ГРН може також розглянути питання про те, що невизначеність є достатньою, щоб виправдати затримку підготовки рекомендації через очікування подальших досліджень з урахуванням потенційної шкоди від неможливості зробити чіткі рекомендації (див. Додаток К). Формулювання рекомендацій було схвалено ГРН і зосереджено на наступних факторах:

- діях, які медичні працівники повинні вжити;
- інформації, яку читачі повинні знати;
- відображати силу рекомендації (наприклад використовувати слово «запропонуйте» для сильних рекомендацій і «розгляньте» для слабких рекомендацій);
- підкреслити участь пацієнта (і/або тих, хто здійснює догляд при необхідності) у прийнятті рішень щодо лікування та догляду;
- дотримуватися стандартних рекомендацій NICE щодо ліків, часу очікування і неефективних втручань.

Основні аспекти, специфічні для кожної рекомендації викладені в розділах «Рекомендації та посилання на докази» у кожному розділі.

#### **4.5.1 Науково-дослідні рекомендації**

Коли були визначені області, для яких не вистачало доказів високої якості, ГРН розглянула рекомендації для майбутніх досліджень. Рішення про включення були засновані на таких факторах:

- важливість для пацієнтів,
- національні пріоритети,
- потенційний вплив на NHS і майбутні настанови NICE,
- етична та технічна здійсненність.

#### **4.5.2 Процес перевірки**

Настанова підлягає громадському обговоренню впродовж шести тижнів та зворотному зв'язку як частини забезпечення якості та експертної оцінки документів. На всі зауваження, отримані від зареєстрованих зацікавлених сторін, були дані відповіді, що були розміщені на веб-сайті NICE, коли відбувалася перевірка попередньої публікації повної настанови.

#### **4.5.3 Оновлення настанови**

Після публікації і у відповідності з Посібником з розробки настанов NICE, NICE просить Національний центр співпраці або Національний центр клінічних настанов повідомляти виконавчий комітет настанов NICE стосовно того, чи доказова база значно прогресувала, щоб змінити рекомендації настанови і забезпечити оновлення.

#### **4.5.4 Відмова від відповідальності**

Медичні працівники повинні використовувати клінічну оцінку, знання і досвід при прийнятті рішень щодо застосування рекомендацій настанови. Рекомендації, наведені тут, є орієнтиром і можуть бути не придатні для використання в певних ситуаціях. Рішення про прийняття будь-яких рекомендацій, наведених тут, має прийматися практикуючими лікарями у світлі конкретних обставин та уподобань пацієнта, клінічного досвіду і наявних ресурсів.

Національний центр клінічних настанов не несе відповідальності за шкоду, нанесену в результаті використання або невикористання цієї настанови і літератури, використаної на підтримку цієї настанови.

#### **4.5.5 Фінансування**

Національний центр клінічних настанов взяв на себе роботу з розробки цієї настанови на замовлення Національного інституту здоров'я та досконалості медичної допомоги.

## EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION, 2012

### Методологія

Ці рекомендації становлять собою оновлення останньої версії рекомендацій EASL, опублікованих на початку 2009 р. Вони розроблені групою експертів, вибраних керівним комітетом EASL, після чого була проведена незалежна оцінка рекомендацій експертами, які розробили рекомендації 2009 р., і потім вони були схвалені керівним комітетом EASL. Розробка клінічних рекомендацій щодо можливості ґрунтувалася на доказах із відомих публікацій, а в разі їх відсутності – на особистому досвіді та думці експертів. Оцінені монографії та реферати доповідей на найважливіших конференціях, опубліковані до вересня 2011 р. Усім доказам і рекомендаціям, які послужили основою для цих клінічних рекомендацій, присвоювали оцінку за системою GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation – шкала якості використаних доказів, розробки й оцінки рекомендацій). Таким чином, сила наведених рекомендацій відображає якість доказів, які лягли в їхню основу. Принципів системи GRADE неухильно дотримувалися. Якість доказів, наведених у цих клінічних рекомендаціях, оцінювали відповідно до одного з трьох рівнів достовірності: високий (A), помірний (B) чи низький (C). Силі доказів за системою GRADE відповідають дві оцінки: сильна (1) чи слабка (табл. 1). Отже, наші рекомендації дають можливість урахувати якість доказів: чим вища якість доказів, тим сильніші рекомендації можна напрацювати на їхній основі; чим більше розходжень у думках, чим вище рівень невизначеності, тим слабша сила відповідних рекомендацій [32–37]. Для визначень рівень доказовості не вказували. З практичних міркувань у рекомендаціях вказували місяці, а не тижні (наприклад, 6 і 12 міс. замість 24 і 48/52 тижд. відповідно).

### Комітет експертів, які розробили ці рекомендації, розглянув такі питання:

Як оцінити тяжкість патологічного процесу в печінці перед початком лікування?

Які цілі та бажані результати терапії?

Що вважати сприятливою відповіддю на терапію?

Який підхід вважати оптимальним у первинному виборі лікування?

Які ознаки служать предикторами сприятливої відповіді на терапію?

Що вважати лікарською резистентністю до терапії та як лікувати пацієнтів із лікарською резистентністю? Яким чином здійснювати моніторинг лікування?

Коли можна припинити лікування?

Як слід проводити лікування в особливих групах пацієнтів?

Які питання натепер не вирішені?

### Таблиця 1. Оцінка якості доказів і сили рекомендацій (за матеріалами системи GRADE) [32-37]

Рівень доказовості	Визначення	Позначення
Високий	Подальші дослідження не змінять нашої довіри до наявних результатів і до оцінки ефекту	A
Середній	Подальші дослідження, ймовірно, змінять нашу довіру до наявних результатів і, ймовірно, приведуть до переоцінки ефекту	B
Низький і дуже низький	Дуже ймовірно, що додаткові дослідження помітно вплинуть на оцінку ефекту і змінять цю оцінку. Будь-яка оцінка ефекту неоднозначна	C
Сила доказів (рекомендацій)	Примітки	Позначення
Однозначні	Фактори, які впливають на силу рекомендацій, охоплюють якість доказів, передбачуване значення для закінчення хвороби і вартість	1
Неоднозначні	Різноманітність оцінок і вибраних методів лікування приводить до неоднозначності рекомендацій. Нижчий ступінь упевненості; потребують значних матеріальних і фінансових затрат	2

## **NICE CG 165 «HEPATITIS B (CHRONIC) DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS», 2013**

### **5 РЕЗЮМЕ НАСТАНОВИ**

#### **5.1 Основні пріоритети щодо впровадження**

З усіх рекомендацій ГРН відібрала 5 ключових пріоритетних рекомендацій для їх імплементації. Критерії, використані для вибору цих рекомендацій, представлені детально в Посібнику з розробки настанов<sup>74</sup>. Підстави, за якими кожна з цих рекомендацій була обрана, представлені в таблиці, яка поєднує докази з рекомендаціями у відповідній главі.

#### **1. Оцінка і направлення**

▪ Організуйте проведення наступних тестів в закладах первинної медичної допомоги для дорослих з позитивним результатом тесту на наявність поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg):

- визначення е-антигену вірусу гепатиту В (HBeAg)/антитіла (анти-HBe);
- рівень ДНК ВГВ;
- антитіла IgM до ядерного антигену ВГВ (анти-HBc IgM);
- антитіла до вірусу гепатиту С (анти-ВГС);
- антитіла до вірусу гепатиту дельта;
- антитіла до ВІЛ (анти-ВІЛ);
- антитіла IgG до вірусу гепатиту А (анти-ВГА);
- додаткові лабораторні дослідження, включаючи активність аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансфераза, сироваткового альбуміну, загального білірубіну, загальних глобулінів, загальний аналіз крові і протромбіновий час;
- обстеження на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), в тому числі УЗД печінки та визначення рівня  $\alpha$ -фетопротеїну.

▪ Включіть результати проведеного початкового обстеження у направлення (див. рекомендацію 6).

#### **2. Послідовність лікування дорослих з HBeAg-позитивним ХГВ і компенсованою хворобою печінки**

▪ Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН  $\alpha$ -2а в якості терапії першої лінії дорослим з HBeAg-позитивним ХГВ і компенсованою хворобою печінки.<sup>a</sup>

▪ Запропонуйте ТНФ в якості терапії другої лінії пацієнтам, у яких не відбувається сероконверсія або пацієнтам з рецидивами (повторна поява HBeAg-антигену після сероконверсії) після терапії першої лінії Пег-ІФН  $\alpha$ -2а.

▪ Запропонуйте ЕТВ в якості альтернативного препарату другої лінії пацієнтам, які не переносять ТНФ або якщо він протипоказаний.

#### **3. Послідовність лікування дорослих з HBeAg-негативним ХГВ і компенсованою хворобою печінки**

▪ Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН  $\alpha$ -2а в якості терапії першої лінії дорослим з HBeAg-негативним ХГВ і компенсованою хворобою печінки.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2а при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає потенційний ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цієї терапії.

<sup>b</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2а при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає потенційний ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цієї терапії.

- Запропонуйте ЕТВ або ТНФ в якості терапії другої лінії пацієнтам з позитивним ДНК ВГВ після терапії першої лінії Пег-ІФН  $\alpha$ -2а.

#### 4. Вагітні жінки та матері-годувальниці

- З метою зниження ризику передачі ВГВ дитині запропонуйте ТНФ жінкам з рівнем ДНК ВГВ більше, ніж  $10^7$  МО/мл у третьому триместрі вагітності.<sup>c</sup>

#### 5. Профілактичне лікування під час імуносупресивного лікування

- Пацієнтам з позитивним HBsAg і ДНК ВГВ  $>2000$  МО/мл пропонується профілактика ЕТВ або ТНФ.<sup>d</sup>

- Почніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж, як мінімум, 6 місяців після сероконверсії і досягнення негативного рівня ДНК ВГВ.

- Пацієнтам з позитивним HBsAg і ДНК ВГВ  $<2000$  МО/мл запропонуйте наступну профілактику:

- розгляньте ЛАМ,<sup>e</sup> якщо імуносупресивне лікування триватиме менше 6 місяців;

- контролюйте рівень ДНК ВГВ щомісячно у пацієнтів, які отримували ЛАМ, та замініть на ТНФ, якщо ДНК HBV виявляється через 3 місяці;

- розгляньте ЕТВ або ТНФ,<sup>f</sup> якщо імуносупресивне лікування, як очікується, триватиме  $>6$  місяців;

- почніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж, як мінімум, 6 місяців після припинення імуносупресивного лікування.

### 5.2 Повний список рекомендацій

#### 5.2.1 Інформація для пацієнтів

1. Перед оцінкою з приводу противірусного лікування надайте інформацію пацієнтам з ХГВ і членам їх сім'ї або особам, які здійснюють догляд (при необхідності), за наступними темами:

- природний перебіг ХГВ у людей, які не зазнають медичного втручання, в тому числі про стадію хвороби і довгостроковий прогноз;
- питання способу життя такі як алкоголь, дієта та маса тіла;
- планування сім'ї;
- моніторинг;
- шляхи передачі вірусу гепатиту В;

<sup>c</sup> На момент публікації (червень 2013 року) ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів з отримання додаткової інформації.

<sup>d</sup> На момент публікації (червень 2013 року) ЕТВ, ЛАМ та ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування при цих показаннях. Лікарі повинні слідувати відповідним професійним настановам з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) - настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>e</sup> На момент публікації (червень 2013 року) ЕТВ, ЛАМ та ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування при цих показаннях. Лікарі повинні слідувати відповідним професійним настановам з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) - настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>f</sup> На момент публікації (червень 2013 року) ЕТВ, ЛАМ та ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування при цих показаннях. Лікарі повинні слідувати відповідним професійним настановам з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) - настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

- користь противірусного лікування, в тому числі зниження ризику розвитку тяжкої хвороби печінки, летальності і зниження ризику передачі ВГВ іншим;
- варіанти лікування та протипоказання, засновані на особливостях пацієнта, в тому числі Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і нуклеозидами або аналогами нуклеотидів;
- короткострокові і довгострокові цілі лікування;
- причини невдачі лікування, в тому числі недотримання прописаних лікарем лікарських засобів і варіанти повторного лікування;
- ризики лікування, в тому числі побічні ефекти і резистентність до лікарських засобів.

2. Запропонуйте копію плану індивідуальної медичної допомоги людям з ХГВ і членам їх сім'ї або особі, яка здійснює догляд (при необхідності), з викладом запропонованого лікування та довгострокового лікування, наприклад, копію лікарського консультативного висновку.

3. Надайте інформацію про методику самостійного проведення ін'єкцій пацієнтам, які починають лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2а, або членам їх сім'ї, або особам, які здійснюють догляд.

4. NICE випустив настанову щодо шляхів сприяння та пропонування обстеження пацієнтам з підвищеним ризиком інфікування ВГВ. Всі медичні працівники повинні дотримуватися рекомендацій настанови «Гепатит В і С: шляхи сприяння і пропонування обстеження пацієнтам з підвищеним ризиком інфекції» (Клінічна настанова NICE 43).

5. NICE випустив настанову щодо належного досвіду дорослих пацієнтів у послугах NHS. Всі медичні працівники повинні дотримуватися рекомендацій, викладених у настанові «Досвід дорослого пацієнта у послугах NHS» (Клінічна настанова NICE 138).

## 5.2.2 Оцінка та направлення в закладах первинної медичної допомоги

### 5.2.2.1 Дорослі, які є HBsAg-позитивні

6. Для HBsAg-позитивних дорослих проведіть наступні обстеження на етапі первинної медичної допомоги:

- визначте е-антигени ВГВ (HBeAg)/антитіла (анти-HBe);
- визначте рівень ДНК ВГВ;
- визначте антитіла IgM до ядерного антигену ВГВ (анти-HBc IgM);
- визначте антитіла до вірусу гепатиту С (анти-ВГС);
- визначте антитіла до вірусу гепатиту дельта;
- визначте антитіла до ВІЛ (анти-ВІЛ);
- визначте антитіла IgG до вірусу гепатиту А (анти-ВГА);
- проведіть додаткові лабораторні обстеження, включаючи аланінамінотрансферазу (АЛТ) та аспартатамінотрансферазу (АСТ), гамма-глутамілтрансферазу, сироватковий альбумін, загальний білірубін, загальний рівень глобулінів, загальний аналіз крові і протромбіновий час;
- обстежте на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), у тому числі УЗД печінки і визначте  $\alpha$ -фетопротеїну (АФП).

7. Направляйте всіх дорослих з позитивним HBsAg до спеціалістів, що мають справу з гепатологією: гепатолога, гастроентеролога або до інфекціоніста.

8. Включіть результати проведеного початкового обстеження у направлення (див. рекомендацію 6).

### 5.2.2.2 Вагітні жінки, у яких виявили HBsAg впродовж допологового скринінгу

9. Направляйте на обстеження (впродовж 6 тижнів після отримання результатів скринінгу) вагітних жінок, які є HBsAg-позитивними, до гепатолога, гастроентеролога або інфекціоніста зі знаннями гепатології з метою отримання дозволу лікування в третьому триместрі (див. рекомендацію 63).



### 5.2.2.3 Дорослі з декомпенсованою хворобою печінки

10. негайно направляйте дорослих, у яких розвинулась декомпенсація хвороби печінки, до гепатолога або гастроентеролога зі знаннями гепатології. Симптоми декомпенсації хвороби печінки включають (але не обмежуються) асцит, енцефалопатію та шлунково-кишкові кровотечі.

### 5.2.2.4 Діти і молоді люди, які HBsAg-позитивні

11. Виконайте наступні обстеження для дітей і молодих людей, які є HBsAg-позитивними:

- визначте HBeAg/анти-HBe;
- визначте рівень ДНК ВГВ;
- визначте анти-HBc IgM;
- визначте антитіла до вірусного гепатиту С;
- визначте антитіла до вірусного гепатиту D;
- визначте антитіла до ВІЛ;
- визначте антитіла до вірусного гепатиту А;
  - додаткові лабораторні обстеження, включаючи АЛТ або АСТ, гамма-глутамілтрансферазу, сироватковий альбумін, загальний білірубін, загальний рівень глобулінів, загальний аналіз крові і протромбінів час;
- обстежте на ГЦК, у тому числі УЗД печінки і визначення  $\alpha$ -фетопроतेїну.

12. Направте всіх дітей та молодих людей, які є HBsAg-позитивними, до дитячого гепатолога або до гастроентеролога або до інфекціоніста зі знаннями гепатології.

13. Включіть результати проведеного початкового обстеження у направлення (див. рекомендацію 11).

## 5.2.3 Оцінка хвороби печінки на рівні спеціалізованої медичної допомоги

### 5.2.3.1 Дорослі з хронічним гепатитом В

14. Переконайтеся, що всі медичні працівники, які направляють дорослих на неінвазивні методи обстеження хвороб печінки, пройшли навчання щодо інтерпретації результатів і здатні враховувати супутні фактори, що впливають на еластичність печінки (наприклад, жирова дистрофія печінки, викликана ожирінням або зловживанням алкоголю).

15. Обговоріть точність, обмеження і ризики різних видів обстеження печінки з пацієнтом.

16. Дорослим пацієнтам, щойно направленим для обстеження, запропонуйте транзиторну еластографію в якості початкового обстеження печінки.

17. Дорослим з результатами транзиторної еластографії  $\geq 11$  кПа<sup>g</sup> відповідно до рекомендації 29 запропонуйте противірусне лікування без проведення біопсії печінки.

18. Розгляньте проведення біопсії печінки для підтвердження ступеня фіброзу у дорослих з результатами транзиторної еластографії від 6 до 10 кПа.<sup>h</sup> Запропонуйте противірусне лікування відповідно до рекомендацій 22, 23, 27–29,

19. Запропонуйте проведення біопсії печінки дорослим з результатами транзиторної еластографії  $< 6$  кПа, якщо вони молодші 30 років, рівень ДНК ВГВ  $> 2000$  МО/мл і мають збільшений рівень АЛТ ( $\geq 30$  МО/мл для чоловіків і  $\geq 19$  МО/мл для жінок) за результатами 2-х послідовних обстежень, проведених з інтервалом в 3 місяці.<sup>i</sup> Запропонуйте противірусне лікування відповідно до рекомендацій 22, 23 і 27–29,

<sup>g</sup> Дорослі з результатами транзиторної еластографії  $\geq 11$  кПа з великою імовірністю мають цироз. Через це підтвердження шляхом проведення біопсії печінки не потрібне.

<sup>h</sup> Ступінь фіброзу не може бути точно передбачений у дорослих з результатами транзиторної еластографії від 6 до 10 кПа. За цих обставин, щоб підтвердити ступінь ураження печінки, деякі пацієнти можуть обрати біопсію печінки.

<sup>i</sup> Дорослі з результатами транзиторної еластографії  $< 6$  кПа навряд чи мають виражений фіброз.

20. Не пропонуйте проведення біопсії печінки дорослим з результатами транзитної еластографії <6 кПа з нормальним АЛТ (<( $\geq 30$  МО/мл для чоловіків і  $\geq 19$  МО/мл для жінок) і ДНК ВГВ <2000 МО/мл, оскільки вони навряд чи будуть мати прогресуючу хворобу печінки або навряд чи буде необхідно проводити протівірусне лікування (див. рекомендації 22, 23 і 27–29).<sup>j</sup>

21. Дорослим, які не отримують протівірусного лікування, запропонуйте щорічно проводити транзитну еластографію з метою визначення стану печінки.

22. Запропонуйте протівірусне лікування дорослим молодше 30 років, у яких рівень ДНК ВГВ >2000 МО/мл і збільшений рівень АЛТ ( $\geq 30$  МО/мл для чоловіків і  $\geq 19$  МО/мл для жінок) за результатами 2-х послідовних обстежень, проведених з інтервалом в 3 місяці, якщо є дані некротичного запалення або фіброзу за результатами біопсії печінки або результати транзитної еластографії >6 кПа.

23. Розгляньте протівірусне лікування у дорослих пацієнтів з ДНК ВГВ >2000 МО/мл і даними некротичного запалення або фіброзу за результатами біопсії печінки.

### 5.2.3.2 Діти та молоді особи

24. Обговоріть точність, обмеження і ризику біопсії печінки при визначенні необхідності протівірусного лікування з дитиною або молодшою людиною і з батьками або опікунами (за потреби).

25. Розгляньте біопсію печінки як метод для оцінки хвороби печінки і необхідності протівірусного лікування у дітей і молодих людей з рівнем ДНК ВГВ >2000 МО/мл і збільшеним рівнем АЛТ ( $\geq 30$  МО/мл для чоловіків і  $\geq 19$  МО/мл для жінок) за результатами 2-х послідовних обстежень, проведених з інтервалом в 3 місяці. Запропонуйте біопсію печінки під загальним наркозом для дітей, які занадто молоді, щоб терпіти процедуру під місцевою анестезією.

### 5.2.4 Дослідження генотипу

26. Не пропонуйте обстеження на генотип вірусу для визначення початкового лікування у пацієнтів з ХГВ.

### 5.2.5 Порогові значення для лікування

#### 5.2.5.1 Дорослі з хронічним гепатитом В

27. Запропонуйте протівірусне лікування дорослим у віці 30 років і старше, в яких рівень ДНК ВГВ >2000 МО/мл і збільшений рівень АЛТ ( $\geq 30$  у чоловіків і  $\geq 19$  у жінок) за результатами 2-х послідовних обстежень, проведених з інтервалом в 3 місяці.

28. Запропонуйте протівірусне лікування дорослим, які мають рівень ДНК ВГВ >20 000 МО/мл і збільшений рівень АЛТ ( $\geq 30$  у чоловіків і  $\geq 19$  у жінок) за результатами 2-х послідовних обстежень, проведених з інтервалом в 3 місяці, незалежно від віку або ступеня ураження печінки.

29. Запропонуйте протівірусне лікування дорослим з цирозом і позитивним результатом обстеження на ДНК ВГВ, незалежно від HBeAg-статусу, від рівня ДНК ВГВ і АЛТ.

#### 5.2.5.2 Діти і молоді люди із ураженням печінки на фоні ХГВ

30. Запропонувати протівірусне лікування, якщо є докази вираженого фіброзу (стадія за METAVIR >F2 або стадія за Ishak  $\geq 3$ ) або збільшених рівнів АЛТ ( $\geq 30$  у чоловіків і  $\geq 19$  у жінок) за результатами 2-х послідовних обстежень, проведених з інтервалом в 3 місяці.

<sup>j</sup> Дорослі з результатами транзитної еластографії <6 кПа навряд чи мають виражений фіброз.

## 5.2.6 Протівірусне лікування

### 5.2.6.1 Дорослі з хронічним гепатитом В

31. До початку лікування обговоріть з пацієнтом варіанти лікування, побічні ефекти і довгострокові прогнози.

32. Повторно оцініть ризик інфікування ВІЛ даної особи до початку лікування і запропонуйте повторне обстеження у разі необхідності.

33. Пег-ІФН  $\alpha$ -2а рекомендується в якості препарату вибору для початкового лікування дорослих з ХГВ (HBeAg-позитивних чи HBeAg-негативних), в межах своїх ліцензійних показань для призначень. Ця рекомендація взята з «Адефовір і Пег-ІФН  $\alpha$ -2а для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 96).

34. ЕТВ, в межах своєї інструкції до лікарського засобу, рекомендується в якості препарату вибору для лікування пацієнтів з HBeAg-позитивним чи HBeAg-негативним ХГВ, яким показане протівірусне лікування. Ця рекомендація взята з «Ентекавір для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 153).

35. Тенофовір, в межах своєї інструкції до лікарського засобу, рекомендований в якості препарату вибору для лікування людей з HBeAg-позитивним чи HBeAg-негативним ХГВ, яким показане протівірусне лікування. Ця рекомендація взята з «Тенофовір для лікування гепатиту В» (настанова з оцінки технологій NICE 173).

36. ТБВ не рекомендується для лікування ХГВ. Ця рекомендація взята з «Телбівудин для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 154).

37. Особи, які в даний час отримують ТБВ, повинні мати можливість для продовження лікування, поки вони та їхні лікарі не вирішать його припинити. Ця рекомендація взята з «Телбівудин для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 154).

38. Не пропонуйте АДФ для лікування ХГВ.

39. Особам, які на даний час отримують АДФ, повинна бути запропонована можливість переходу на інший вид лікування. Запропонуйте ТНФ або ЕТВ залежно від попереднього протівірусного лікування: запропонуйте ТНФ особам з анамнезом резистентності до ЛАМ.

40. Антивірусне лікування має бути розпочате тільки медичним працівником з відповідною кваліфікацією та досвідом в лікуванні вірусного гепатиту В. Доцільним є продовження лікування під спільним доглядом сімейного лікаря.

**Коментар робочої групи:** станом на 02 лютого 2015 року ентекавір для лікування вірусного гепатиту В в Україні не зареєстрований.

## AASLD GUIDELINES FOR TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B, 2015

### Лікування пацієнтів з ХГВ в імуноактивній фазі

#### Рекомендації

1A. AASLD рекомендує протівірусне лікування для дорослих з імуноактивним ХГВ (HBsAg-негативний або HBsAg-позитивний), щоб зменшити ризик ускладнень з боку печінки.

*Якість/Достовірність доказів: помірна*

*Сила рекомендації: переконлива*

1B. AASLD рекомендує Пег-ІФН, ентекавір, чи тенофовір в якості першої лінії терапії для дорослих з імуноактивною фазою ХГВ.

*Якість/Достовірність доказів: низька*

*Сила рекомендації: переконлива*

#### Технічні примітки

1. Імуноактивна фаза ХГВ визначається на підставі збільшення активності АЛТ  $>2$  ВМН або значні (істотні) докази морфологічного діагнозу плюс збільшеної ДНК ВГВ більше 2 000 МО/мл (HBeAg-негативний) або більше 20 000 МО/мл (HBeAg-позитивний).

2. ВМН для АЛТ у здорових дорослих складає: 30 Од/л для чоловіків і 19 Од/л для жінок.

**3.** Недостатньо доказів на користь або проти використання критерію АЛТ або 2 ВМН АЛТ. Рішення про лікування осіб з АЛТ вище ВМН, але <2 ВМН, вимагає врахування тяжкості стану печінки (визначається за допомогою біопсії або неінвазивним методом). Лікування рекомендується для осіб з імуноактивним ХГВ і цирозом печінки, якщо ДНК ВГВ >2 000 МО/мл, незалежно від рівня АЛТ.

**4.** Додаткові фактори, включені в рішення, для лікування осіб з імуноактивним ХГВ, але з АЛТ <2 ВМН і ДНК ВГВ нижче порогового значення:

- Вік: старший вік (>40 років) асоціюється з більш високою імовірністю значної гістологічної хвороби.
- ГЦК в сімейному анамнезі.
- Попереднє лікування:
  - Серологічні переваги лікування Пег-ІФН (втрата HBeAg і HBsAg) можуть статися через місяця – роки після припинення лікування (із затримкою).
  - Попереднє лікування НА є ризиком для медикаментозної резистентності.
- Наявність позапечінкових проявів: показання для лікування не залежить від тяжкості стану печінки.

**5.** Рівень ДНК ВГВ повинен бути сумісним з імуноактивною фазою хвороби; рекомендовані точки відсічки слід розглядати як достатню, але не абсолютну, потребу в лікуванні.

**6.** Пряме порівняльне дослідження противірусних методів лікування не в змозі показати переваги одного методу над іншим в досягненні зниження ризику розвитку ускладнень з боку печінки. Однак, при формуванні рекомендацій лікування Пег-ІФН, тенофовіром і ентекавіром в якості методу вибору, найбільш важливим фактором, вважається, була відсутність резистентності при тривалому застосуванні. Пацієнт-специфічні фактори, які необхідно враховувати при виборі між Пег-ІФН, ентекавіром і тенофовіром включають в себе:

- Прагнення до кінцевого (має кінцевий строк) лікування (див. нижче)
- Очікувана переносимість побічних ефектів лікування (Таблиця 4).
- Супутня патологія: Пег-ІФН протипоказані у осіб з аутоімунними хворобами, неконтрольованими психіатричними хворобами, цитопенією, тяжкою патологією серця, неконтрольованими судомами і декомпенсованим цирозом печінки.
- Резистентність до ламівудину в анамнезі (ентекавір не є кращим в цій ситуації).
- Планування сім'ї: найкращим є кінцеве лікування Пег-ІФН до вагітності або використання пероральних противірусних препаратів, що безпечні під час вагітності (таблиця 4).
- Генотипом ВГВ: А і В генотипи мають більше шансів досягти втрати HBeAg і HBsAg з Пег-ІФН, ніж не-А/В генотипи.
- Вартість лікування

**7.** З точки зору простоти використання Пег-ІФН найбільш прийнятний порівняно з іншими неpegільованими формами.

**8.** Для осіб, які отримували Пег-ІФН, в більшості досліджень використовувався строк лікування в 48 тижнів, який є найбільш прийнятним. Така тривалість лікування спричиняє HBeAg сероконверсію в 20–31%<sup>31</sup> і підтримується стійкою супресією ДНК ВГВ (<2 000 МО/мл) після лікування у 65% осіб, які досягли сероконверсії від HBeAg до появи анти-HBe.<sup>32</sup> Поєднання Пег-ІФН і НА не показало більш високих показників серологічної і вірусологічної відповідей в кінці лікування і не рекомендується.<sup>43</sup>

**9.** Тривалість лікування НА варіабельна і залежить від HBsAg-статусу, тривалості супресії ДНК ВГВ та наявності цирозу/декомпенсації. Всі НА вимагають корекції дози у осіб з кліренсом креатиніну <50 мл/хв.

**10.** Оцінка стадії хвороби з використанням неінвазивних методів або біопсії печінки корисна в прийнятті рішень щодо лікування, включаючи тривалість лікування.

**11.** Лікування противірусними препаратами не усуває ризиків розвитку ГЦК; спостереження за ГЦК має тривати у осіб, які належать до групи ризику.

## **NICE CG 165 «HEPATITIS B (CHRONIC) DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS», 2013**

### **5.2.6.2 Ступінчаста терапія у дорослих з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом В і компенсованою хворобою печінки**

41. Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН  $\alpha$ -2а в якості терапії першої лінії для дорослих з HBeAg-позитивним ХГВ та компенсованою хворобою печінки.<sup>k</sup>

42. Розгляньте можливість припинення Пег-ІФН  $\alpha$ -2а через 24 тижні після початку лікування, якщо рівень ДНК ВГВ знизився  $\leq 2 \log_{10}$  МО/мл та/або якщо HBsAg  $> 20\,000$  МО/мл, і запропонуйте лікування другої лінії відповідно до рекомендацій 43 і 44.

43. Запропонуйте ТНФ як терапію другої лінії для осіб, які не піддаються сероконверсії HBeAg або мають рецидив (стають HBeAg-позитивними після настання сероконверсії) після терапії першої лінії з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а.

44. Запропонуйте ЕТВ в якості альтернативного лікування другої лінії особам, які не переносять ТНФ або якщо це протипоказано.

45. Перевірте чи дотримуються лікування люди, які приймають ТНФ, у яких визначається ДНК ВГВ на 48 тижні лікування, і, якщо це необхідно, надайте підтримку відповідно до дотримання медичним рекомендаціям (настанова з оцінки технологій NICE 76).

- якщо ДНК ВГВ визначається на 96 тижні і немає в анамнезі резистентності до ламівудину, розгляньте питання додавання ламівудину до ТНФ.

- в осіб, у яких в анамнезі є резистентність до ЛАМ, розгляньте додавання ЕТВ до ТНФ.

46. Не припиняйте лікування аналогами нуклеозидів або нуклеотидів через 12 місяців після сероконверсії у пацієнтів з цирозом печінки.

### **5.2.6.3 Ступінчаста терапія у дорослих з HBeAg-негативним хронічним гепатитом В і компенсованою хворобою печінки**

47. Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН  $\alpha$ -2а в якості терапії першої лінії дорослим з HBeAg-негативним ХГВ та компенсованою хворобою печінки.<sup>l</sup>

48. Запропонуйте ЕТВ або ТНФ як терапію другої лінії для осіб з позитивною ДНК ВГВ після терапії першої лінії Пег-ІФН  $\alpha$ -2а.

49. Розгляньте перехід від ТНФ до ЕТВ або від ЕТВ до ТНФ як терапію третьої лінії в осіб, у яких ДНК ВГВ виявляється на 48 тижні лікування.

50. Не припиняйте лікування аналогами нуклеозидів або нуклеотидів після досягнення такого рівня ДНК ВГВ, що не виявляється, і сероконверсії HBsAg у пацієнтів з цирозом печінки.

### **5.2.6.4 Діти і молоді особи з хронічним гепатитом В і компенсованою хворобою печінки**

51. До початку лікування обговоріть варіанти лікування, побічні ефекти і довгостроковий прогноз з дітьми або молодими особами а також з батьками або опікунами (при необхідності).

52. Повторна оцінка ризику інфікування ВІЛ даної дитини або молоді особи перед початком лікування і, при необхідності, запропонуйте повторне обстеження.

53. Розгляньте 48-тижневий курс Пег-ІФН  $\alpha$ -2а в якості терапії першої лінії лікування для дітей і молодих осіб з ХГВ і компенсованою хворобою печінки.<sup>mnn</sup>

<sup>k</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2а у вагітних, якщо потенційна користь переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби протягом лікування.

<sup>l</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2а у вагітних, якщо потенційна користь переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби протягом лікування.

<sup>mnn</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон  $\alpha$ -2а не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див

54. Розгляньте аналоги нуклеозидів або нуклеотидів в якості терапії другої лінії лікування для дітей і молодих осіб з позитивною ДНК ВГВ після терапії першої лінії з Пег-ІФН  $\alpha$ -2a.<sup>o</sup>

#### 5.2.6.5 Дорослі, додатково інфіковані вірусним гепатитом С

55. Запропонуйте Пег-ІФН  $\alpha$  і рибавірин дорослим з поєднаною інфекцією гепатитів В та С.<sup>p</sup>

#### 5.2.6.6 Дорослі, додатково інфіковані гепатитом D

56. Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН  $\alpha$ -2a для людей з поєднаною інфекцією ХГВ і вірусного гепатиту D, які мають ознаки вираженого фіброзу (METAVIR стадії  $\geq$  F2 або Ishak стадії  $\geq$  3).<sup>q</sup>

57. Розгляньте можливість припинення лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2a, якщо немає зниження в РНК вірусу гепатиту D після 6–12 місяців лікування. В іншому випадку продовжуйте лікування і переоцінюйте відповідь на лікування щорічно.

58. Припиніть лікування після сероконверсії HBsAg.

#### 5.2.6.7 Дорослі з декомпенсованою хворобою печінки

59. Здійснюйте ведення дорослих з декомпенсованою хворобою печінки разом з центром трансплантації печінки.

60. Не пропонуйте Пег-ІФН  $\alpha$ -2a особам з ХГВ і декомпенсованою хворобою печінки.

61. Запропонуйте ЕТВ в якості терапії першої лінії у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки, якщо немає в анамнезі резистентності до ЛАМ.

- Запропонуйте ТНФ особам, в анамнезі у яких резистентність до ламівудину.

- Зменшіть дозу ТНФ пацієнтам з нирковою недостатністю, відповідно з інструкцією до лікарського засобу.

#### 5.2.6.8 Вагітні жінки та матері-годувальниці

62. Обговоріть з вагітними жінками переваги та ризики протівірусного лікування для них і їхньої дитини.

63. Для зменшення ризику передачі ВГВ дитині, запропонуйте ТНФ для вагітних жінок, у яких рівень ДНК ВГВ  $\geq 10^7$  МО/мл у третьому триместрі.<sup>r</sup>

64. Моніторуйте кількісний рівень ДНК ВГВ через 2 місяці від початку прийому ТНФ і АЛТ один раз на місяць після народження для виявлення післяпологового загострення ВГВ у жінок.

«General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>n</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2a при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цього лікування.

<sup>o</sup> На момент публікації (червень 2013) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a, ЕТВ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для використання у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні слідувати відповідним професійним настановам з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>p</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2a при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цього лікування.

<sup>q</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2a при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цього лікування.

<sup>r</sup> На момент публікації (червень 2013) ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

65. Припиніть прийом ТНФ в період 4–12 тижнів після народження, крім випадків, коли мати відповідає критеріям для довгострокового лікування (див. рекомендації 22, 23, 27–29).

66. Запропонуйте активну і пасивну імунізацію проти гепатиту В у дітей і дотримуйтесь наведених нижче настанов:

- Антенатальний скринінг гепатиту В і програма імунізації новонароджених: настанова з кращої практики.
- Імунізація проти інфекційних хвороб (Зелена книга).
- Гепатит В і С: шляхи сприяння і пропонування обстеження людям з підвищеним ризиком інфекції. Настанова NICE 43 (2012).
- Зниження відмінностей у показниках імунізації. Настанова NICE 21 (2009).

67. Повідомте жінок про те, що немає ризику передачі ВГВ їх немовлятам при грудному вигодовуванні, якщо дотримуватись настанови щодо щеплення від гепатиту В; що вони можуть продовжувати протівірусне лікування під час грудного вигодовування.

#### 5.2.6.9 Профілактичне лікування під час імуносупресивної терапії

68. Виконайте наступні тести особам, які HBsAg- та/або анти-HBc-позитивні перед початком імуносупресивного лікування аутоімунних або atopічних хвороб, хіміотерапії, трансплантації кісткового мозку або паренхіматозних органів:

- визначте анти-HBs;
- визначте рівень ДНК ВГВ в сироватці або плазмі;
- визначте рівень АЛТ.

69. Особам, які є HBsAg-позитивними і мають рівень ДНК ВГВ >2000 МО/мл, запропонуйте профілактику ЕТВ або ТНФ.<sup>s</sup>

- Розпочніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж як мінімум 6 місяців після сероконверсії HBeAg і досягнення такого рівня ДНК ВГВ, що не виявляється.

70. Особам, які є HBsAg-позитивними і мають рівень ДНК ВГВ <2000 МО/мл, запропонуйте профілактику:

- Розгляньте ЛАМ<sup>t</sup>, якщо тривалість імуносупресивного лікування очікується менше ніж 6 місяців.

Щомісяця моніторте рівень ДНК ВГВ в осіб, які отримували ЛАМ і перейшли на ТНФ, якщо ДНК ВГВ виявляється через 3 місяці.

- Розгляньте ЕТВ або ТНФ,<sup>u</sup> якщо тривалість імуносупресивного лікування очікується менше 6 місяців.

- Розпочніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж як мінімум 6 місяців після припинення імуносупресивного лікування.

<sup>s</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватись відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>t</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватись відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>u</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватись відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

71. В осіб, які є HBsAg-негативними та анти-HBc-позитивними (незалежно від анти-HBs-статусу) і починають ритуксимаб або інше лікування В-клітинами крові:

- запропонуйте профілактику ЛАМv;
- розпочніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж як мінімум 6 місяців після припинення імуносупресивного лікування.

72. В осіб, які є HBsAg-негативними, анти-HBc-позитивними і анти-HBs-негативними і не отримують ритуксимаб або інше лікування В-клітинами: контролюйте ДНК ВГВ щомісяця і пропонуйте профілактику для осіб, в яких починає визначатися ДНК ВГВ:

- розгляньте ЛАМw в осіб з ДНК ВГВ <2000 МО/мл, для яких імуносупресивне лікування очікується щонайменше 6 місяців; змініть на ТНФ, якщо ДНК ВГВ виявляється після 6 місяців;
- розгляньте ЕТВ або ТНФх в осіб з рівнем ДНК ВГВ >2000 МО/мл і у тих, у кого імуносупресивне лікування триватиме довше, ніж 6 місяців;
- продовжуйте противірусне лікування впродовж як мінімум 6 місяців після припинення імуносупресивного лікування.

73. Не пропонуйте профілактику особам, які є HBsAg-негативними і анти-HBc- та анти-HBs-позитивними, які не отримують ритуксимаб або інше лікування В-клітинами.

## 5.2.7 Моніторинг

### 5.2.7.1 Моніторинг пацієнтів, які не відповідають критеріям противірусного лікування

#### Дорослі з HBeAg-позитивним ВГВ в фазі імунологічної толерантності і фазі імунологічного кліренсу

74. Здійснюйте моніторинг рівня АЛТ кожні 24 тижні у дорослих пацієнтів з HBeAg-позитивним ВГВ, які знаходяться у фазі імунологічної толерантності [визначається активною реплікацією вірусу і нормальним рівнем АЛТ (менше 30 МО/мл у чоловіків і менше 19 МО/мл у жінок)].

75. Здійснюйте моніторинг рівня АЛТ кожні 12 тижнів, принаймні три рази поспіль, якщо є збільшення рівня АЛТ.

#### Дорослі з неактивним хронічним гепатитом В (фаза імунологічного контролю)

76. Здійснюйте моніторинг рівнів АЛТ і ДНК ВГВ кожні 48 тижнів у дорослих пацієнтів з неактивним ХГВ [визначається як HBeAg-негативні у 2 послідовних тестах з нормальним рівнем АЛТ (<30 МО/мл у чоловіків і <19 МО/мл у жінок) і ДНК ВГВ <2000 МО/мл].

Розгляньте можливість більш частого моніторингу (наприклад, кожні 12–24 тижнів) у пацієнтів з цирозом, в яких не виявляється ДНК ВГВ.

<sup>v</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>w</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>x</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»



**Діти і молодь**

77. Здійснюйте моніторинг рівня АЛТ кожні 24 тижні у дітей та молоді з НВеАg-позитивним ВГВ, які мають нормальний рівень АЛТ (<30 МО/мл для чоловіків і <19 МО/мл для жінок) без ознак вираженого фіброзу (стадія METAVIR <F2 або стадія Ishak <3).

78. Щорічно оглядайте дітей і молодь з НВеАg-негативним ВГВ, які мають нормальний рівень АЛТ (<30 МО/мл для чоловіків і <19 МО/мл для жінок), не мають ознак вираженого фіброзу (стадія METAVIR <F2 або стадія Ishak <3) і мають рівень ДНК ВГВ <2000 МО/мл.

79. Оглядайте кожні 12 тижнів дітей і молодь з НВеАg-негативним ВГВ, які мають підвищені рівні АЛТ ( $\geq 30$  МО/мл для чоловіків і  $\geq 19$  МО/мл для жінок) і рівень ДНК ВГВ >2000 МО/мл.

**5.2.7.2 Моніторинг пацієнтів, які отримують противірусне лікування****Діти, молодь і дорослі, які приймають Пег-інтерферон  $\alpha$ -2a**

80. Здійснюйте моніторинг техніки ін'єкцій і побічних ефектів щотижня впродовж першого місяця лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2a.<sup>y</sup>

81. Перед початком лікування Пег-інтерфероном  $\alpha$ -2a і через 2, 4, 12, 24, 36 і 48 тижнів після початку лікування для виявлення побічних ефектів моніторте наступне: загальний аналіз крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів), функції щитовидної залози (у дітей масу тіла і зріст).<sup>z</sup>

82. Здійснюйте моніторинг рівня ДНК ВГВ, кількісного рівня НВsАg і наявності НВеАg перед початком лікування Пег-інтерфероном  $\alpha$ -2a і через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, щоб визначити відповідь на лікування.<sup>aa</sup>

**Припинення лікування Пег-інтерфероном  $\alpha$ -2a****Діти та молодь**

83. Розгляньте можливість припинення лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2a через 24 тижні після початку лікування, якщо рівень ДНК ВГВ знизився менш ніж на  $2 \log_{10}$  МО/мл і/або якщо рівень НВsАg >20 000 МО/мл.

**Дорослі з НВеАg-позитивним хронічним гепатитом і компенсованою хворобою печінки – див. рекомендацію 42****Дорослі з НВеАg-негативним хронічним гепатитом В і компенсованою хворобою печінки**

84. Розгляньте можливість припинення лікування Пег-інтерфероном  $\alpha$ -2a через 24 тижнів після початку лікування, у разі якщо рівень ДНК ВГВ знизився менш ніж на

<sup>y</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» – (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>z</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

<sup>aa</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

2 log<sub>10</sub> МО/мл при тому, що рівень HBsAg не зменшився, і розгляньте можливість терапії другої лінії відповідно до рекомендації 48.

### **Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які приймають ЕТВ або ЛАМ**

85. Перед початком лікування ЕТВ або ЛАМ, через 4 тижні після початку лікування, а потім кожні 3 місяці з метою виявлення побічних ефектів моніторуйте результати загального аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ) і функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів) у людей з компенсованою хворобою печінки.<sup>bb</sup>

86. З метою визначення відповіді на лікування та ступеня прихильності лікуванню перед початком лікування ЕТВ або ламівудином та через 12, 24 і 48 тижнів від початку лікування, а потім кожні 6 місяців здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня HBsAg і наявності HBeAg.<sup>cc</sup>

87. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ кожні 12 тижнів у пацієнтів з HBeAg-негативним ВГВ, які приймали ЛАМ впродовж 5 років або довше.<sup>dd</sup>

### **Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які отримують тенофовір**

88. З метою виявлення побічних ефектів, перед початком лікування ТНФ, через 4 тижні після початку лікування а потім кожні 3 місяці здійснюйте моніторинг результатів загального аналізу крові, функцій печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функцій нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів і білка/креатиніну в сечі), рівня фосфатів у людей з компенсованою хворобою печінки.<sup>ee</sup>

89. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня HBsAg і наявності HBeAg перед початком лікування ТНФ, через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, а потім кожні 6 місяців, щоб визначити відповідь на лікування та ступінь прихильності лікуванню.<sup>ff</sup>

### **Припинення лікування нуклеоз(т)идними аналогами (НА) HBeAg-позитивних дорослих пацієнтів з компенсованою хворобою печінки**

90. Розгляньте можливість припинення лікування нуклеоз(т)идами або НА через 12 місяців після сероконверсії у пацієнтів без цирозу.

<sup>bb</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

<sup>cc</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

<sup>dd</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

<sup>ee</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

<sup>ff</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

### **Припинення лікування нуклеоз(т)идними аналогами (НА) HBeAg-негативних дорослих пацієнтів з компенсованою хворобою печінки**

91. Розгляньте можливість припинення лікування нуклеоз(т)идами або НА через 12 місяців після досягнення такого рівня ДНК ВГВ, що не визначається, і сероконверсії HBsAg у пацієнтів без цирозу.

### **Діти, молодь та дорослі з сероконверсією HBeAg або HBsAg після противірусного лікування**

92. Здійснюйте моніторинг HBeAg, анти-HBe, рівня ДНК ВГВ і функції печінки у людей з сероконверсією після противірусного лікування через 4, 12 і 24 тижні після сероконверсії, а потім кожні 6 місяців.

93. Здійснюйте моніторинг HBsAg і анти-HBs щорічно у людей з сероконверсією HBsAg після противірусного лікування та припиняйте спостереження пацієнтів, які є анти-HBs-позитивними за результатами 2-х послідовних тестів.

### **Діти, молодь та дорослі з декомпенсованою хворобою печінки, які приймають ЕТВ або ЛАМ**

94. З метою оцінки відповіді на лікування і побічних ефектів у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування ЕТВ або ЛАМ і далі щотижня моніторуйте результати загального аналізу крові, функцій печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функцій нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів та білка/креатиніна в сечі), порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і наявності HBeAg. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтеся рекомендацій «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, що отримують ентекавір або ламівудин».<sup>gg</sup>

### **Діти, молодь та дорослі з декомпенсованою хворобою печінки, які приймають тенофовір.**

95. Здійснюйте моніторинг загального аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини, рівня електролітів та білка/креатиніна в сечі), фосфатів, порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і наявності HBeAg у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування ТНФ і щотижня після початку лікування для оцінки відповіді на лікування і побічних ефектів. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтеся рекомендацій «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, що приймають ТНФ».<sup>hh</sup>

### **5.2.8 Обстеження на ГЦК у дорослих з хронічним гепатитом В**

96. Обстежуйте на ГЦК 1 раз на 6 місяців шляхом проведення УЗД печінки і визначення  $\alpha$ -фетопротеїну у пацієнтів зі значним фіброзом (стадія METAVIR  $\geq$ F2 або стадія Ishak  $\geq$ 3) або цирозом печінки.

97. У пацієнтів без вираженого фіброзу або цирозу печінки (стадія METAVIR <F2 або стадія Ishak <3) розгляньте обстеження на ГЦК раз на 6 місяців, якщо пацієнт старше 40 років, має ГЦК в сімейному анамнезі і рівень ДНК ВГВ  $\geq$ 20 000 МО/мл.

<sup>gg</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines».

<sup>hh</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines».

98. Не пропонуйте обстеження на ГЦК пацієнтам без вираженого фіброзу або цирозу печінки (стадія METAVIR <F2 або стадія Ishak <3), тим, які мають рівень ДНК ВГВ <20 000 МО/мл або які віком до 40 років.

### **5.3 Основні рекомендації досліджень**

#### **Припинення протівірусного лікування при HBeAg-негативному ВГВ**

Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити клінічну та економічну ефективність кількісного аналізу HBsAg у визначенні тривалості лікування HBeAg-негативного ВГВ.

#### **АЛТ у дітей та молоді**

Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити, чи верхня межа нормальних значень АЛТ у дорослих (<30 МО/мл для чоловіків і <19 МО/мл для жінок) підходить для використання у дітей і молоді з хронічним гепатитом В при прийнятті рішень щодо часу початку лікування.

#### **Безпека довгострокового застосування ТНФ при ХГВ**

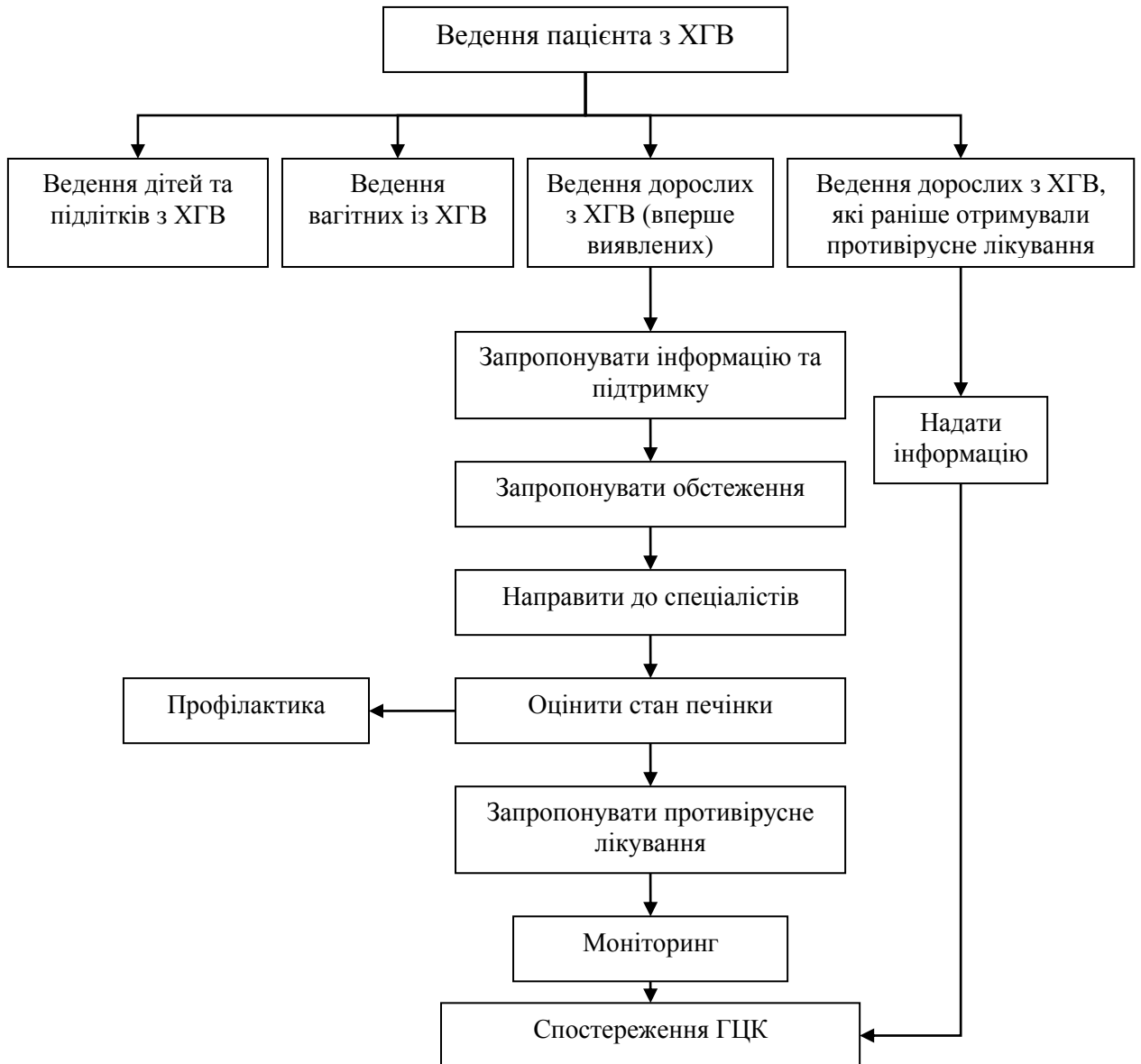
Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити безпеку довгострокового застосування ТНФ, включаючи ризик клінічно значущої гіпофосфатемії та пов'язаної кісткової токсичності, у пацієнтів з ХГВ. Потребує подальшої оцінки економічна ефективність рутинного моніторингу втрати фосфату і хвороб кісток у пацієнтів з ХГВ, які отримують лікування ТНФ.

#### **Профілактичне лікування у пацієнтів, які отримують імуносупресивне лікування**

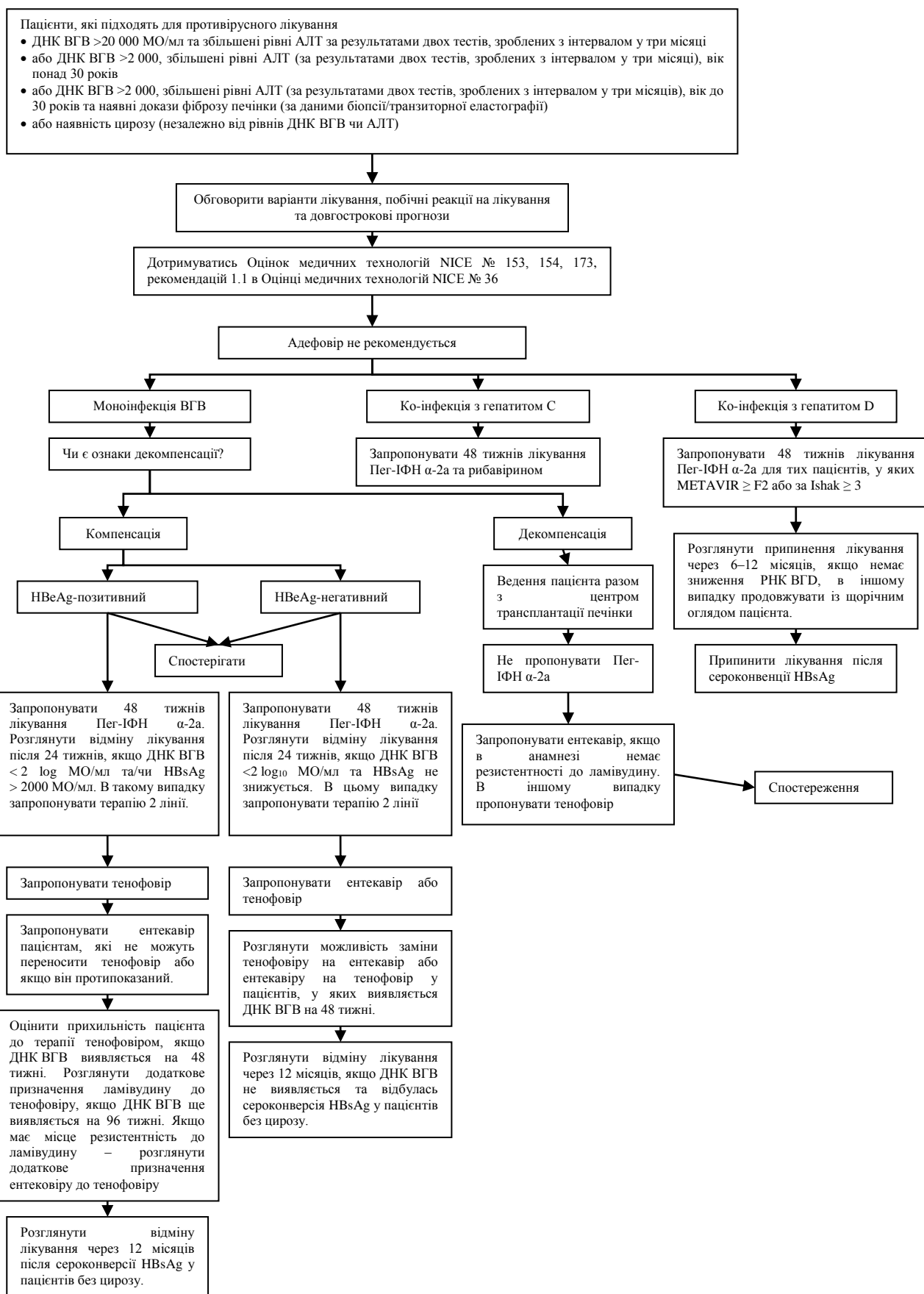
Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити, чи тривале застосування помірних імунодепресантів з приводу аутоімунних та алергічних проблем, представляє ризик реактивації інфекції ВГВ у людей з попереднім або поточним ХГВ, у тому числі латентної інфекції ВГВ. Потребує подальшої оцінки економічна ефективність рутинних тестів на ВГВ в цій популяції, в тому числі ДНК ВГВ латентної інфекції ВГВ, а також необхідність профілактичного лікування нуклеозидами або аналогами нуклеотидів.

Повну інформацію щодо рекомендацій з досліджень можна знайти в додатку К.

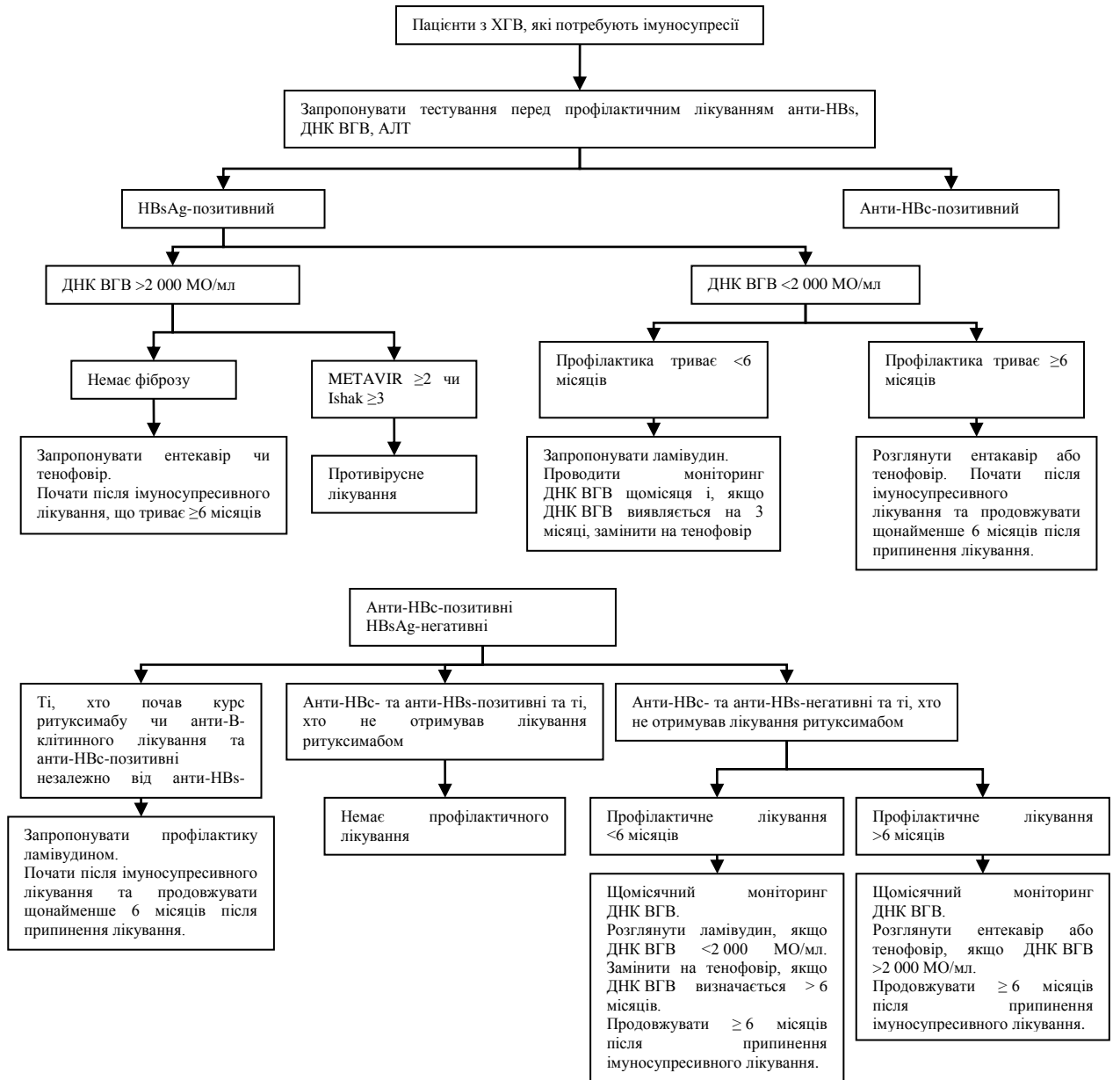
#### 5.4 Алгоритми Хронічний гепатит В



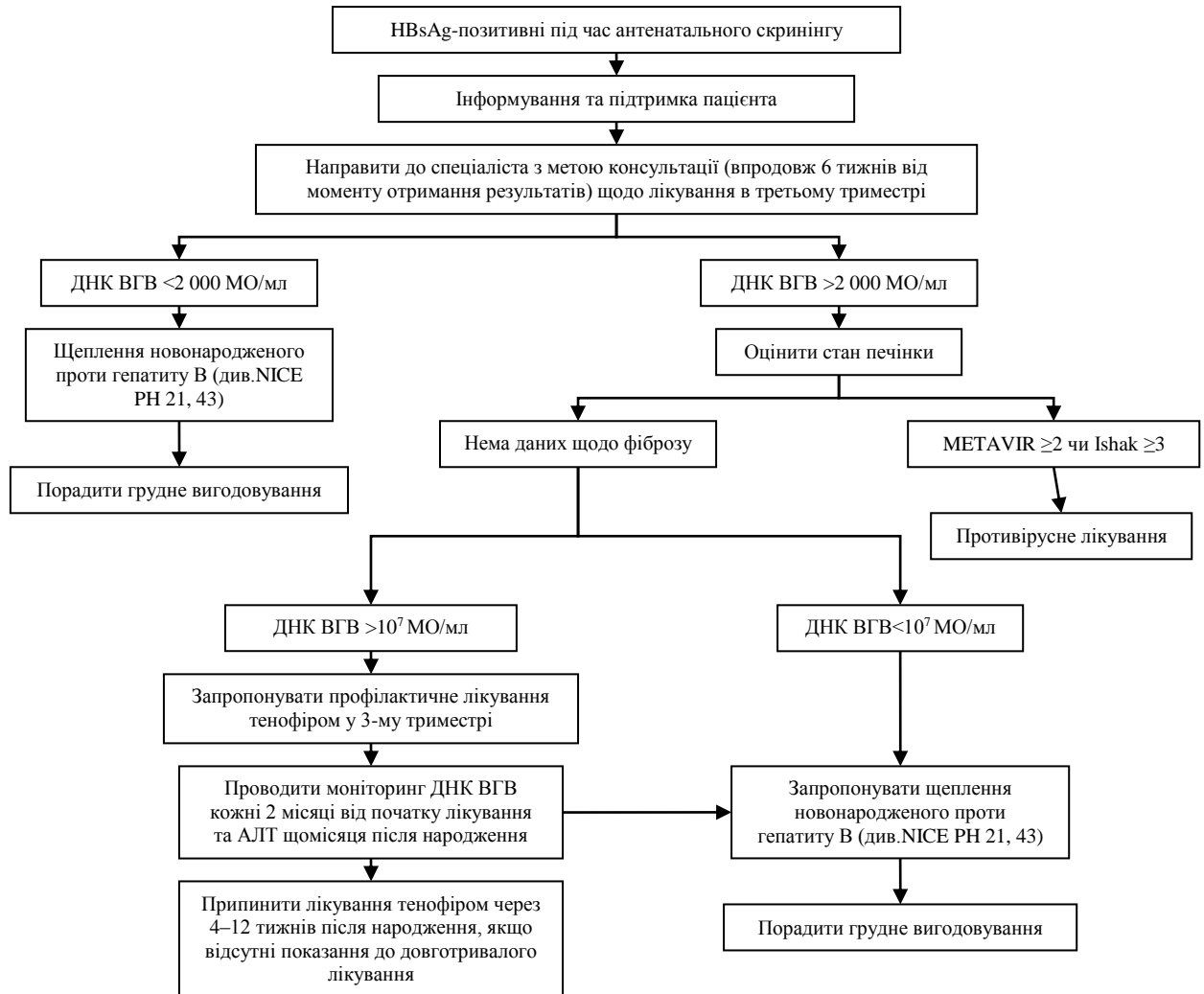
## Противірусне лікування



## Профілактичне лікування

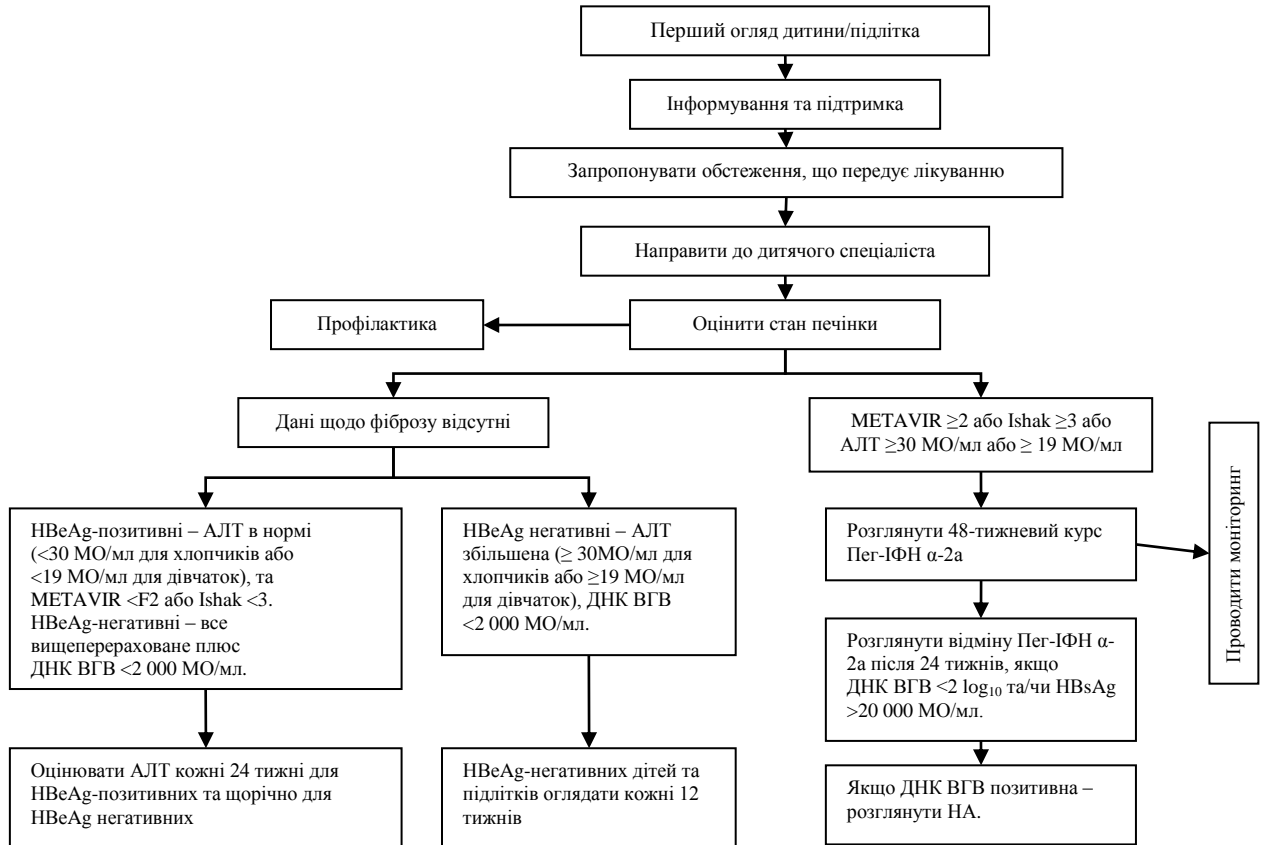


## Ведення вагітних з ХГВ





## Ведення дітей та підлітків з ХГВ



## 6 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

### 6.1 Вступ

Інформування пацієнтів з хронічним гепатитом В (ХГВ) про наслідки інфекції потребує повного розуміння інформації про вірус і здатності поширювати цю інформацію у зрозумілій формі. Це дуже важливо, оскільки адекватне задоволення потреб пацієнта в інформації є необхідною передумовою дотримання пацієнтом, як активним партнером, усіх вимог лікування, що є ключовим фактором оптимізації користі лікування.

Лікарі та інші працівники первинної медичної допомоги відіграють певну роль у забезпеченні того, щоб люди з ХГВ усвідомили природній перебіг (без медичного втручання) ВГВ, доцільність клінічного моніторингу і доступних методів лікування та скринінгу. Слід підкреслити, що ВГВ часто має безсимптомний характер, але відсутність симптомів не гарантує, що все добре, і плинність між фазами хвороби може потребувати переходу пацієнта впродовж короткого проміжку час від стану, що вимагає уважного моніторингу, до стану, що вимагає лікування. В даний час одужання є відносно рідкісною подією при ХГВ, і пацієнти й особи, які здійснюють догляд, потребують інформації та підтримки у сприйнятті цієї хвороби як довічного стану. Наприклад, якщо показане довгострокове протівірусне лікування, слід інформувати про користь лікування у зниженні летальності від печінкової недостатності та раку печінки, а також про вплив на передачу вірусу. Важливо, щоб пацієнти та особи, які здійснюють догляд, мали поточні освітні заходи щодо самопомоги у зв'язку з вагітністю та захистом новонароджених тощо. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я відіграють важливу роль у забезпеченні пацієнта інформацією про важливість дотримання лікування і рекомендують брати активну участь у моніторингу вірусних і печінкових біомаркерів та в скринінгу на фіброзні, цирозні і ракові зміни в печінці.

Відомо, що серед деяких етнічних меншин у Великій Британії, особливо пов'язаних з країнами, в яких ця хвороба носить ендемічний характер, існують культурні упередження щодо ХГВ. Щоб знизити негативний вплив таких упереджень і заохотити мотивацію пацієнта, важливо надати інформацію про варіанти лікування в контексті досягнень щодо ефективності та користі раннього лікування в поліпшенні або навіть зупинці прогресування хвороби. Надання підтримки та інформації пацієнтам та особам, які здійснюють догляд, у вигляді письмових планів лікування, гарантування можливості для пацієнта/доглядача, задати питання і висловити будь-які проблеми та очікування, направлення на навчання до інших груп пацієнтів і груп підтримки, які можуть дати поради щодо хвороби, і необхідні поради щодо зміни способу життя (особливо захищене статеве життя і зменшення або відмова від вживання алкоголю) цінуються пацієнтами та сприяють поінформованому прийняттю рішень.

### 6.2 Питання для обговорення:

**Яку інформацію потребують пацієнти з хронічним гепатитом В та особи, які здійснюють догляд, щодо користі та ризиків, пов'язаних з варіантами лікування?**

Для більш повної інформації див. протокол огляду в Додатку С.

**Таблиця 6. ПВПР-характеристики питань огляду**

Протокол	
Популяція	Діти, молодь та дорослі з інфекцією ХГВ та особи, які здійснюють догляд
Досліджувані фактори	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогноз і ризики, пов'язані з відсутністю лікування.</li> <li>• Користь лікування (зниження летальності від хвороб печінки/раку печінки, зниження інфікування в сім'ї).</li> <li>• Побічні ефекти лікування.</li> <li>• Ризик передачі під час різних фаз, як для лікованих, так і нелікованих пацієнтів</li> </ul>

<b>Протокол</b>	
Результат	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розуміння і задоволеність пацієнта.</li> <li>• Якість життя</li> </ul>

### 6.3 Клінічні дані

Ми провели пошук досліджень (у тому числі якісних досліджень, опитувальників/інтерв'ю/фокус-груп і опитувань), які вивчали потреби в інформації пацієнтів з ХГВ та осіб, які здійснюють догляд, щодо переваг та ризиків варіантів лікування. Всього було виявлено і включено в цей огляд два дослідження (з яких одне – це анотація).

#### 6.3.1 Резюме характеристик включених досліджень

##### 6.3.1.1 Люди з інфекцією ХГВ

**Таблиця 7. Включені дослідження**

Включені дослідження Дизайн дослідження	Кількість	Популяція	1 група	2 група	Тривалість спостереження	Результати
Noghabi та ін. 2010  Квазі-експериментальне дослідження (з використанням методів пре- і пост-тесту)	60	Змішана популяція з гепатитом В і С. Пацієнтів з гепатитом В <40%. Країна: Іран	Випадки  Освітні заняття і брошури (n=30)  Освітні заняття тривалістю: 1 місяць (заняття 1 раз на тиждень, всього 4 курси)	Контроль  Брошури були розподілені після дослідження (n=30)	12 тижнів	Якість життя Між групами. В групах
Но та ін. 2011  Перехресний огляд (анотація)	60	Вагітні жінки азійського походження  100% пацієнтів з гепатитом В Країна: США	Перекладені опитувальники Видавалися в різних акушерських/гінекологічних клініках		н/д	Кількість пацієнтів, які прийматимуть ліки під час вагітності  Кількість пацієнтів, які планували грудне вигодовування

#### 6.3.2 Інформаційні потреби людей з інфекцією ХГВ та осіб, які здійснюють догляд, щодо переваг та ризиків різних варіантів лікування

##### Noghabi та ін. 2010

Всього 60 учасників (з менш ніж 40% пацієнтів з ХГВ) були випадковим чином розподілені на дві групи в квазі-експериментальному (пре-тестування, пост-тестування) дослідженні. Група 1 отримувала освітні заняття і брошури (n=30), а група 2 була контрольною групою (n=30). Всього було чотири курси навчання:

Заняття 1: характеристика хвороби, шляхи передачі, діагностика та лікування їх хвороби.

Заняття 2: ефект інтерферону на перебіг хвороби, часті побічні ефекти після ін'єкції, способи захисту себе і контроль цих побічних ефектів.

Заняття 3: техніка самостійного введення ін'єкції ІФН.

Заняття 4: які проблеми, пов'язані з ін'єкціями ІФН, виникали у пацієнтів і як вони їх вирішували, якщо такі були.

Навчальні брошури поширювалися на перших двох заняттях. Тривалість навчальних занять складала один місяць, потім всі учасники спостерігалися ще впродовж 12 тижнів. Дані щодо якості життя збиралися на початку дослідження і через 12 тижнів після початку лікування. Опитувальник якості життя (пацієнтів з хронічними хворобами печінки) складався з низки питань, у тому числі симптомів черевної порожнини, активності, втоми, загальних симптомів, емоційного стану і занепокоєння. Загальний бал варіювався від 29 до 203. Після навчання, з етичних причин, група контролю отримала брошури, також їм була показана правильна техніка введення ІФН.

Середня загальна якість життя після 12 тижнів в контрольній групі значно не відрізнялися (до початку дослідження – 154,5; після – 136,9) ( $p=0,143$ ). Беручи до уваги, що вона суттєво відрізнялася до і після дослідження в основній групі (до початку дослідження – 158,6; після – 170) ( $p<0,001$ ). Перед дослідженням не було ніяких істотних невідповідностей між основною та контрольною групою ( $p=0,351$ ). Проте, основна група мала значно вищий загальний бал якості життя порівняно з контрольною групою після дослідження ( $p\leq 0,001$ ).

Таблиця 8 показує якість життя до і після 12 тижнів всередині груп. Серед основної групи була статистично значуща різниця щодо абдомінальних симптомів ( $p=0,00$ ), активності ( $p\leq 0,001$ ), емоційного стану ( $p\leq 0,001$ ) і занепокоєння ( $p\leq 0,001$ ) до початку і після дослідження. Ніяких істотних відмінностей не спостерігалось щодо загальних симптомів і втоми в групі.

У таблиці 9 показано якість життя до і після 12 тижнів між групами. Перед дослідженням була значна різниця в емоційному стані ( $p=0,006$ ) між основною і контрольною групою. Після дослідження була значна різниця в загальних симптомах ( $p=0,04$ ) між основною і контрольною групами.

#### Якість досліджень

Основним обмеженням даного дослідження було використання змішаної популяції з гепатитом В і С. Схема лікування гепатиту С – це інтерферон з рибавирином, а гепатиту В – тільки інтерферон, і ця різниця не була врахована в дослідженні. Ще одним обмеженням було включення невеликої кількості учасників, до того ж не було даних про тих, хто випав або був виключений з дослідження.

**Таблиця 8. Якість життя в групах до початку дослідження і через 12 тижнів**

	Основна група			Контрольна група		
	До	Після	P (тест Уїлкоксона)	До	Після	P (тест Уїлкоксона)
Бали (мін-макс)	Середнє (СВ)	Середнє (СВ)		Середнє (СВ)	Середнє (СВ)	
Абдомінальні симптоми (3-21)	17,7 (3,1)	19,5(3,2)	0,00	15,9 (5,3)	15,9 (5,6)	0,48
Активність (3-21)	20 (1,9)	18 (3,6)	<0,001	19,8 (1,9)	18,7 (2,7)	0,01
Втома (5-35)	26,3 (6,3)	26 (6,9)	0,08	23,4 (8)	23 (7,2)	0,68
Загальні симптоми (5-35)	29,9 (4,1)	29,1(5,1)	0,29	28,5 (5,2)	26,4 (6,6)	0,03
Емоційний стан (8-56)	40,1 (9,2)	46,5 (10,6)	<0,001	33,3 (9,9)	33 (9,2)	0,03
Тривога (5-	24,1 (5,3)	30,2	<0,001	22,3 (6,8)	21,9 (7,4)	0,21

	Основна група			Контрольна група		
35)		(6,3)				
Всього (29-203)	158,6 (21,4)	170 (23,6)		154,5 (28,5)	136,9 (30,6)	

**Таблиця 9 Якість життя між групами до початку дослідження і через 12 тижнів**

	До початку дослідження			Після дослідження		
	Основна група	Контрольна група	P (тест Манна-Уїтні)	Основна група	Контрольна група	P (тест Манна-Уїтні)
Бали (мін-макс)	Середнє (СВ)	Середнє (СВ)		Середнє (СВ)	Середнє (СВ)	
Абдомінальні симптоми (3-21)	17,7 (3,1)	15,9(5,3)	0,43	19,5 (3,2)	15,9 (5,6)	0,94
Активність (3-21)	20 (1,9)	19,8 (1,9)	0,8	18 (3,6)	18,7 (2,7)	0,08
Втома (5-35)	26,3 (6,3)	23,4 (8)	0,26	26 (6,9)	23 (7,2)	0,84
Загальні симптоми (5-35)	29,9 (4,1)	28,5(5,2)	0,35	29,1 (5,1)	26,4 (6,6)	0,04
Емоційні (8-56)	40,1 (9,2)	33,3 (9,9)	0,006	46,5 (10,6)	33 (9,2)	0,8
Тривога (5-35)	24,1 (5,3)	22,3 (6,8)	0,06	30,2 (6,3)	21,9 (7,4)	0,64
Всього (29-203)	158,6 (21,4)	154,5 (28,5)		170 (23,6)	136,9 (30,6)	

#### **Но та ін. 2011 (анотація)**

Це перехресне дослідження 60 вагітних жінок в США, більшість з яких (91%) азійського походження. Перекладений опитувальник роздавали у залі очікування в різних акушерських/гінекологічних клініках. Дані показують, що 67% жінок (95%, ДІ 55-79%) приймають ліки від гепатиту під час вагітності. Всі респонденти планували грудне вигодовування, але 58% (95% ДІ 46-70%) заявили, що вони б не годували груддю, якщо б вони знали, що у них гепатит В. Більше 97% жінок думали, що головною причиною було те, що вони боялися передати гепатит В дитині. Автори дійшли висновку, що пацієнтки сприймають високий ризик передачі ВГВ при годуванні груддю, незважаючи на нинішні рекомендації, підтримуючи необхідність подальшого навчання пацієнток.

#### Якість досліджень

Отримано відповіді від 80%. Було неясно, чи це був опитувальник для самостійного заповнення, чи проводилося опитування навченим персоналом. Дослідження включало вибірку невеликого розміру.

#### **6.4 Економічні дані**

##### **Опубліковані джерела інформації**

Не було виявлено опублікованих аналізів економічної ефективності.

#### **6.5 Доказові дані**

##### **6.5.1 Клінічні доказові дані**

###### **6.5.1.1 Дорослі з хронічним гепатитом В**

Один перехресний огляд (Но 2011) 60 вагітних жінок показав, що вони не будуть годувати груддю, якщо вони дізнаються, що вони хворі на гепатит В (дуже низька якість доказів).

Одне квазі-експериментальне дослідження (Noghabi 2010) змішаної популяції з гепатитами В і С встановило, що проведення освітніх заходів покращує оцінки загальної якості життя (абдомінальні симптоми, активність, емоційний стан і занепокоєння) серед основної групи після дослідження, основна група продемонструвала поліпшену загальну якість життя (загальні симптоми) порівняно з контрольною групою після дослідження (дуже низька якість доказів).

### 6.5.2 Економічні доказові дані

Не було виявлено опублікованих аналізів економічної ефективності.

### 6.6 Рекомендації та посилання на докази

<p><b>Рекомендації</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Надайте інформацію пацієнтам з ХГВ і членам їх сімей або особам, які здійснюють догляд (при необхідності), перед оцінкою з приводу противірусного лікування за наступними темами:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ перебіг ХГВ у пацієнтів, які не зазнають медичного втручання, в тому числі про стадії хвороби і довгостроковий прогноз;</li> <li>○ питання способу життя, такі як алкоголь, дієта та маса тіла;</li> <li>○ планування сім'ї;</li> <li>○ моніторинг;</li> <li>○ шляхи передачі вірусу гепатиту В (ВГВ);                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ користь противірусного лікування, в тому числі зниження ризику серйозної хвороби печінки, летальності і зниження ризику передачі ВГВ іншим;</li> <li>○ варіанти лікування та протипоказання, засновані на особливостях пацієнта, в тому числі Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а і аналогами нуклеотидів або нуклеозидів;</li> </ul> </li> <li>○ короткострокові і довгострокові цілі лікування;                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ причини невдачі лікування, в тому числі відсутність прихильності лікуванню і варіанти повторного лікування;</li> </ul> </li> <li>○ ризики лікування, в тому числі побічні ефектів і резистентності до ліків.</li> </ul> </li> <li>2. Запропонуйте копію плану індивідуальної медичної допомоги людям з ХГВ і членам їх сім'ї або особі, яка здійснює догляд (при необхідності), з викладом пропонованого лікування та довгострокового лікування, наприклад, копію консультативного висновку.</li> <li>3. Надайте інформацію про техніку самостійного проведення ін'єкцій пацієнтам, які починають лікування Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а, або членам їх сімей, або особам, які здійснюють догляд.</li> <li>4. NICE випустив настанову щодо шляхів сприяння та пропонування обстеження людям з підвищеним ризиком інфікування гепатитом В. Всі медичні працівники повинні дотримуватися рекомендацій настанови «Гепатит В і С: шляхи сприяння і пропонування обстеження людям з підвищеним ризиком інфекції» (Настанова NICE 43).</li> <li>5. NICE випустив настанову щодо належного досвіду пацієнта у послугах NHS для дорослих. Всі медичні працівники повинні дотримуватися рекомендацій, викладених у настанові «Досвід пацієнта у послугах NHS для дорослих» (Клінічна настанова NICE 138)</li> </ol>
<p>Відносні показники різних результатів</p>	<p>Розуміння і задоволеність пацієнтів. Якість життя. Зміна фаз хвороби вимагає ретельного контролю та прихильності лікуванню, пацієнт повинен мати необхідну інформацію, брати активну участь у прийнятті рішень та веденні його стану. ГРН погодилися, що збільшення розуміння пацієнтами та особами, які здійснюють догляд,</p>

	може мати позитивний вплив на задоволеність пацієнтів якістю життя, оскільки вони мають можливість приймати обґрунтовані рішення при обговоренні їх лікування та наданні допомоги з працівниками сфери охорони здоров'я.
Баланс між клінічною користю і шкодою	ГРН очікує, що, отримуючи відповідну вичерпну інформацію, пацієнти будуть глибше розуміти свою хворобу і мати більше можливостей приймати обґрунтовані рішення щодо лікування, яке вони отримують. Є чотири основні напрямки, які ГРН вважає важливими з точки зору надання інформації: прогноз і ризик, пов'язані з відсутністю лікування; користь лікування; побічні ефекти лікування, ризик інфікування під час різних фаз лікування (як лікованих, так і нелікованих людей). Представники пацієнтів підкреслили безсимптомний характер вірусної інфекції і переходу між фазами, що може швидко змінюватися від стану що вимагає пильного моніторингу, до стану, що вимагає лікування. Тому дуже важливо, щоб пацієнт лікувався як рівноправний партнер, отримував допомогу щодо розуміння плану лікування, тим самим сприяючи дотриманню і активній участі в забезпеченні вчасно моніторингу та/або скринінг-тестування.
Економічні фактори	ГРН обговорила надання інформації пацієнтам в контексті рутинної медичної практики. Очікується, що будь-який вплив на час і використання ресурсів буде мінімальним і, швидше за все, буде компенсований поліпшеною якістю життя.
Якість доказів	Одне дослідження рандомізувало пацієнтів за відповідною методикою рандомізації і маскування. Обидва дослідження включають відносно невеликого розміру вибірки (60 пацієнтів у кожній). Окрім того, одне дослідження має змішану популяцію з менш ніж 40% пацієнтів з гепатитом В. Інше дослідження засноване на анотаціях з недостатніми відомостями про методи дослідження. Таким чином, результати слід інтерпретувати з обережністю. Квазі-експериментальне (претестове, післятестове) (Noghabi та ін., 2010) дослідження <40% пацієнтів з гепатитом В показало, що проведення освітніх заходів, які включають загальну інформацію, брошури про хворобу (перебіг ХГВ у людей, які не зазнають медичного втручання, шляхи передачі, діагностика), ефект інтерферону на перебіг хвороби, побічні ефекти та шляхи контролю цих побічних ефектів і навчання техніці самостійного проведення ін'єкцій інтерферону впродовж одного місяця покращило загальний показник якості життя (зокрема, абдомінальні симптоми, активність, емоційний стан і тривогу) серед досліджуваної групи, порівняно з якістю життя до втручання. Ніякої різниці в якості життя між основною та контрольною групою перед дослідженням не спостерігалось. Проте, після втручання досліджувані випадки показали статистично значно більш високу загальну якість життя порівняно з контрольною групою (в основному загальні симптоми). Дослідження в цілому підтримувало використання освітніх заходів і брошур в якості ефективних форматів надання пацієнтам інформації про стан хвороби. Перехресне дослідження (Но та ін., 2011) показало, що 58% вагітних жінок, інфікованих ХГВ (в основному азіатського походження) заявили, що вони б не годували груддю, якби знали, що хворі на гепатит В, і головною причиною було те, що вони боялися передати хворобу дитині. ГРН не мала доказів такої шкоди (ризик вертикальної трансмісії низький), пов'язаної з грудним

	<p>вигодовуванням, враховуючи, що новонароджені або немовлята будуть імунізовані, дотримуючись графіків щеплення (Зелена книжка), при тому, що стан матері та дитини контролюється відповідним чином. В цій області потрібні подальші освітні заходи.</p> <p>Щодо дітей ніяких доказів не було виявлено.</p>
Інші фактори	<p>Рекомендації засновані на думках пацієнтів, досвіді і думках ГРН. Докази були зосереджені на лікуванні інтерфероном і ніякі дослідження не були визначені щодо аналогів нуклеоз(т)идів. ГРН вважає, що немає ніяких серйозних побічних ефектів, пов'язаних з аналогами нуклеоз(т)идів, окрім потенціальної можливості розвитку резистентності до лікарського засобу, особливо до ламівудину.</p> <p>Представники пацієнтів зазначили важливість того, щоб медичні працівники підкреслювали ефективність і користь лікування і те, що пацієнти повинні бути забезпечені індивідуальним планом лікування з поясненням, яка має бути очікувана роль пацієнта у ньому. Цей план повинен включати рекомендації щодо способу життя, наприклад, вживання алкоголю, статевого життя, де це доречно, де знаходити додаткову інформацію і підтримку. ГРН узгодила, щоб корисну інформацію надавали національні організації, такі як British Liver Trust.</p> <p>Було важливо, щоб працівники охорони здоров'я забезпечували регулярну можливість для пацієнта або доглядача, обговорити їх лікування та задавати будь-які питання щодо проблем, які вони можуть мати. Також було підкреслено, що навчання пацієнтів дуже важливе для того, щоб люди могли приймати обґрунтовані рішення і самостійно управляти своїм станом.</p>

## 7 ОЦІНКА ТА НАПРАВЛЕННЯ

### 7.1 Вступ

Перебіг хронічного гепатиту В часто є безсимптомним і зазвичай протікає без клінічних ознак. Для того, щоб провести поглиблену оцінку стану пацієнта, необхідно визначити ряд біохімічних, вірусологічних і гематологічних показників. Часто ці обстеження проводяться при першому візиті до спеціаліста, але існують різні думки щодо того, чи може буде більш доцільним і більш ефективним використання ресурсів, якщо ці обстеження будуть проведені на первинному етапі надання медичної допомоги, тобто ще до його направлення до спеціаліста.

В даний час кількість інформації, яка надходить з первинної до вторинної чи високоспеціалізованої медичної допомоги, надзвичайно мінлива і дуже багато залежить від знань про гепатит В того, хто направляє. Існують випадки, коли обстеження можуть бути завершені на етапі надання первинної медичної допомоги, але результати не завжди легко доступні для спеціалістів, що призводить до даремної втрати часу для з'ясування результатів обстеження.

Важливо також, щоб очікування обстежень не затримувало пацієнтів, які направлені до лікаря, в тому випадку, коли час надзвичайно важливий (наприклад, у випадку з вагітними або пацієнтами з підозрою на печінкову недостатність).

### 7.2 Питання для обговорення:

**В якому медичному закладі найбільш доцільно розпочати виконувати відповідні діагностичні тести (наприклад, біохімічні показники функції печінки, HBeAg, кількісний HBsAg, кількісна ДНК ВГВ, анти-ВГС, анти-ВІІ) у HBsAg-позитивних пацієнтів?**

Більш детальна інформація наведена в огляді протоколу в додатку С.



**Таблиця 10: ПВПР-характеристики питань для огляду**

Протокол	
Популяція	HBsAg-позитивні діти, молоді особи і дорослі з ХГВ
Основна група	Проведення діагностичних досліджень в закладах первинної допомоги (загальної практики)
Група порівняння	Проведення діагностичних досліджень в закладах вторинної допомоги (загальної практики) (наприклад, в лікарнях)
Результати	Будь-який результат

### 7.3 Клінічні дані

Ми шукали дослідження, які порівнюють різні заклади охорони здоров'я задля впровадження діагностичних обстежень у HBsAg-позитивних дорослих і дітей з ХГВ. Два дослідження у формі висновків визначені і включені в даний огляд.

#### 7.3.1 Зведена характеристика включених досліджень у дорослих з хронічним гепатитом В

**Таблиця 11: включені дослідження**

Включені дослідження Дизайн дослідження	N Заклад Характеристики Пацієнтів	Основна група	Група порівняння	Результати
Smith 2010 Ретроспективне дослідження (Абстракт)	N=1094 Велика Британія Пацієнти були HBsAg-позитивні	Первинна допомога	Лікарня	Частка пацієнтів, які відвідали принаймні один гепатологічний центр (направлені до фахівця)
Taylor 2010 Перехресне дослідження (Абстракт)	N=45 Велика Британія	Дані відсутні	Дані відсутні	Знання лікарів загальної практики. 1. Відсоток тих, які будуть направляти пацієнтів до відповідних спеціалістів

#### 7.3.2 Резюме результатів, які були виявлені серед дорослих пацієнтів з ХГВ

##### 7.3.2.1 Smith та ін., 2010

Це ретроспективне дослідження, що було проведене у Великій Британії. HBsAg-позитивні пацієнти були виявлені за допомогою результатів скринінгу на HBsAg, які були отримані відділом вірусології в лікарні впродовж трьох років. Дані надходили з ланки первинної медичної допомоги, амбулаторної клініки, стаціонару, швидкої та невідкладної медичної допомоги або жіночої консультації. Метою дослідження було вивчення відсотку пацієнтів, у яких був виявлений HBsAg і які були направлені до гепатологічного центру (профільного спеціаліста) в двох закладах: первинної медичної допомоги порівнянно з лікарнею.

**Таблиця 12: Відсоток пацієнтів, які не відвідали гепатологічний центр (не були направлені)**

Центр запиту	n/N (%) не відвідали гепатологічний центр (допомога спеціаліста)
Лікарня	81/912 (9%)

Заклад первинної медичної допомоги	151/182 (83%)
------------------------------------	---------------

Основні висновки дослідження:

- Показник направлень до спеціаліста був значно кращий серед пацієнтів, які проходили обстеження в умовах лікарні.
- Пацієнти, обстежені в закладах первинної медичної допомоги, з меншою імовірністю направляються в заклади спеціалізованої медичної допомоги.

Оскільки дослідження опубліковані як абстракти, було надано мало інформації про методи і були відсутні початкові характеристики. Таким чином, дослідження визначено як таке, що має дуже низьку якість. Окрім того, результати стосувалися одного центру і, отже, навряд чи будуть валідними для популяцію в цілому. Відсутня будь-яка інформація щодо пацієнтів, а саме рівні ДНК ВГВ, АЛТ, наявності HBeAg. Нечітко зазначено, чи потребували пацієнти, які були направлені, подальшої оцінки щодо противірусного лікування (наприклад, відсоток правильно направлених). Автори заявляли, що не виключено, що деякі пацієнти могли відвідувати гепатологічний центр поза межами дослідження в лікарні, ця інформація не була описана в примітках. Таким чином, результати цього дослідження необхідно інтерпретувати з обережністю.

### 7.3.2.2 Taylor та ін. 2010

Це перехресне дослідження, що проводилось у Великій Британії. Метою дослідження була оцінка знань лікарів загальної практики щодо вірусних гепатитів. Анкета, що містила 32 питання була розіслана до лікарів загальної практики закладу охорони здоров'я, який обслуговує певний район. Всього було розіслано 161 анкету, з яких 45 були заповнені і повернені. Тривалість роботи в рамках загальної практики склала в середньому 14 років (діапазон 1–35). За думкою 36% (16/45) лікарів загальної практики ведення всіх пацієнтів з ХГВ повинно здійснюватись на рівні вторинної медичної допомоги.

**Таблиця 13: Відсоток лікарів загальної практики, які знали, як правильно проводити огляди при ВГВ**

Результати	n/N (%)
Кількісне співвідношення (%) лікарів загальної практики, які знали, як правильно обстежувати пацієнтів з ВГВ	8/45 (17%)

Були представлені два сценарії обстеження пацієнтів з гепатитом В:

- 1) Вагітна жінка, в якій на етапі скринінгу був виявлений HBsAg;
- 2) Нігерієць з HBsAg, в якого АЛТ в 4 рази перевищує верхню межу норми (ВМН).

**Таблиця 14: Відсоток лікарів загальної практики які б направили пацієнта до спеціаліста**

Сценарії	Відсоток, хто направив би пацієнта до фахівця, n/N (%)
Вагітна жінка, в якій на етапі скринінгу був виявлений HBsAg	24/45 (53%)
Нігерієць з HBsAg, в якому АЛТ в 4 рази перевищує верхню межу норми	16/45 (36%)

90% (41/45) лікарів загальної практики сказали, що відвідають освітнє заняття, присвячене вірусним гепатитам.

Результати дослідження були опубліковані у вигляді тез, надається мало інформації щодо методів, які були застосовані. Дослідження містить невеликий розмір вибірки з недостатнім відсотком відповіді (28%). Таким чином, дослідження визначено як таке, що має дуже низьку якість.

## 7.4 Економічні дані

### Опублікована література

Не було виявлено опублікованого аналізу економічної ефективності.

### Економічні аспекти

Важливо враховувати витрати і наслідки, що пов'язані з кожним альтернативним варіантом. Пацієнти, які знаходяться у лікаря спеціалізованої допомоги без відповідних результатів обстеження, мають бути направлені на діагностичне обстеження, перш ніж повернутися для обговорення варіантів лікування. Таким чином, кошти витрачаються на дві консультації, в той час як необхідність є лише в одній, якщо обстеження було виконано в закладах первинної медичної допомоги.

В середньому по країні вартість першої консультації гепатолога становить £ 194 (вартість консультанта гепатолога, сервісний код 306, з Референтних цін NHS 2010-11, NHS Trusts and PCTs combined).<sup>24</sup> Хоча пацієнти можуть також направлятися до гастроентеролога зі знаннями гепатології або до фармацевта, передбачається, що вартість гепатолога буде відображати середню оцінку лікаря, якого відвідає пацієнт.

## 7.5 Доказові дані

### 7.5.1 Клінічні доказові дані

#### 7.5.1.1 Дорослі з хронічним гепатитом В

За результатами одного ретроспективного дослідження (Smith та ін., 2010), що включало 1093 HBsAg-позитивних пацієнтів, пацієнти з меншою імовірністю направлялись до гепатологічного центру ланкою первинної медичної допомоги, порівняно з тими, які направлялись лікарнею. (Дуже низької якості; відповідно)

Одне перехресне дослідження (Taylor та ін., 2010) (N=45) продемонструвало, що багато лікарів загальної практики не знали, коли необхідно направляти HBsAg-позитивних пацієнтів до спеціалізованої допомоги. (Дуже низької якості; відповідно).

### 7.5.2 Економічні доказові дані

Не було виявлено опублікованого аналізу економічної ефективності.

## 7.6 Рекомендації та посилання на докази

Рекомендації	<p><b>Дорослі, які є HBsAg-позитивними</b></p> <p><b>6. Виконуйте наступні обстеження на етапі первинної медичної допомоги для дорослих, в яких виявлено HBsAg:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• визначте HBeAg/анти-HBe;</li> <li>• рівень ДНК ВГВ;</li> <li>• анти-HBe IgM;</li> <li>• анти-ВГС;</li> <li>• антитіла до вірусу гепатиту дельта;</li> <li>• анти-ВІЛ;</li> <li>• анти-ВГА;</li> <li>• додаткові лабораторні обстеження, включаючи аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферазу, сироватковий альбумін, загальний білірубін, загальний рівень глобулінів, загальний аналіз крові і протромбіновий час;</li> <li>• обстеження на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), у тому числі УЗД печінки і визначення <math>\alpha</math>-фетопротеїну (АФП).</li> </ul> <p><b>7. Направляйте всіх HBsAg-позитивних дорослих до тих, хто має справу з гепатологією: гепатолога, або гастроентеролога, або</b></p>
--------------	---

	<p>інфекціоніста.</p> <p><b>8. Включайте в направлення (до спеціаліста) результати обстежень, які були проведені в закладі первинної медичної допомоги (див. рекомендацію 6).</b></p> <p><b>Вагітні жінки, в яких виявили HBsAg на етапі допологового скринінгу</b></p> <p><b>9. Впродовж 6 тижнів від отримання результатів скринінгу, направляйте HBsAg-позитивних вагітних жінок, до лікарів зі знаннями гепатології: гепатолога, або гастроентеролога, або інфекціоніста для оцінки і вирішення питання лікування в третьому триместрі (див. рекомендації 63).</b></p> <p><b>Дорослі з декомпенсованою хворобою печінки</b></p> <p><b>10. Направляйте дорослих з декомпенсацією хвороби печінки, негайно до гепатолога або гастроентеролога зі знаннями гепатології. Симптоми декомпенсації хвороби печінки включають (але не обмежуються) асцит, енцефалопатію та шлунково-кишкові кровотечі.</b></p> <p><b>Діти і молоді люди, які є HBsAg-позитивними</b></p> <p><b>11. Виконуйте наступні дослідження для HBsAg-позитивних дітей і молодих людей:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• визначайте HBeAg/анти-HBe;</li> <li>• рівень ДНК ВГВ;</li> <li>• анти-HBc IgM;</li> <li>• анти-ВГС;</li> <li>• антитіла до вірусу гепатиту дельта;</li> <li>• анти-ВІІ;</li> <li>• анти-ВГА;</li> <li>• додаткові лабораторні обстеження, включаючи АЛТ або АСТ, гамма-глутамілтрансферазу, сироватковий альбумін, загальний білірубін, загальний рівень глобулінів, загальний аналіз крові і протромбінів час;</li> <li>• обстеження на ГЦК, у тому числі УЗД печінки і визначення АФП.</li> </ul> <p><b>12. Направляйте всіх HBsAg-позитивних дітей та молодих людей, до дитячого гепатолога, або до гастроентеролога, або до інфекціоніста зі знаннями гепатології.</b></p> <p><b>13. Включайте в направлення (до спеціаліста) результати обстежень, які були проведені в закладі первинної медичної допомоги (див. рекомендацію 11).</b></p>
Відносні значення різних результатів	<p>В отриманні повного набору діагностичних та прогностичних обстежень пацієнта ще до його направлення до спеціаліста є два найбільш важливих кінцевих результати: по-перше – забезпечення повного набору інформації щодо визначення гострого або хронічного гепатиту В, щоб допомогти прийняти рішення фахівцю і, по-друге, – полегшення сприйняття пацієнтом/опікуном ситуації, в якій він/вони опинилися, та скерування до подальшого прийняття проінформованих спільних рішень.</p>

	<p><b>Вагітні жінки</b></p> <p>Якщо вагітна жінка інфікована ВГВ, то існує 70–90% імовірність, що інфекція зможе передатись дитині від високоінфікованих жінок (HBeAg-позитивні), яких близько 10%. Якщо вона інфікована, але не високоінфікована, то ця імовірність зменшується до 10%. У 90% інфікованих дітей буде розвиватись хронічний гепатит В, що призводить до тяжкого ураження печінки в подальшому.</p> <p>Своєчасною імунізацією і завершенням графіку щеплень можна запобігти розвитку хронічного ВГВ у понад 90% з цих випадків. Своєчасне направлення до спеціаліста збільшить імовірність призначення ефективного профілактичного лікування.</p>
Компроміс клінічними перевагами шкодою	<p>між з урахуванням даних про рівень знань щодо гепатиту В на етапі первинної медичної допомоги і клінічного досвіду щодо ризику заподіяння шкоди, пов'язаних з некоректним лікуванням пацієнтів з гепатитом В, група з розробки настанови (ГРН) вирішила, що лікарі загальної практики повинні направляти всіх HBeAg-позитивних пацієнтів з метою обстеження до спеціаліста. В даний час багато пацієнтів направляють на спеціалізоване лікування без необхідного попереднього обстеження. Ці обстеження повинні бути зроблені, перш ніж пацієнт буде повторно оглянутий спеціалістом. Це дорого з точки зору використання ресурсів, незручно для пацієнта і затримує початок відповідного лікування пацієнтом, а також огляд інших пацієнтів. Щоб бути впевненими, що всі пацієнти лікуються настільки швидко і ефективно, наскільки це можливо, ГРН запропонувала, щоб всі результати досліджень, виконані в закладах первинної медичної допомоги, повинні бути доступні під час першої консультації фахівця. Це стандартні обстеження, які будуть виконуватись до запропонованого лікування, і ГРН вважає, що вони можуть бути виконані на етапі первинної медичної допомоги.</p> <p>ГРН погодилась, що УЗД повинно бути виконано всім пацієнтам, щоб виключити ГЦК і цироз печінки. ГРН відзначила низьку кількість вагітних жінок, які приймали участь у дослідженні Taylor і зауважила, що надзвичайно важливо направляти без затримки вагітних жінок до спеціаліста. Повний курс імунізації проти гепатиту В є необхідним для досягнення повноцінного захисту дитини. ГРН вважає, що раннє направлення всіх вагітних жінок гарантуватиме, що будуть розпочаті відповідне лікування (у разі необхідності впродовж вагітності) і профілактика при народженні дитини з відповідним спостереженням в первинних або вторинних закладах медичної допомоги.</p>
Економічні аспекти	<p>ГРН розглянула вартість кожного тесту, а також вартість консультації спеціаліста з гепатології. Група вважає, що виконання рекомендованих досліджень збільшить витрати бюджету лікарів загальної практики. За думкою ГРН, з позиції всієї системи охорони здоров'я, скорочення загальної кількості консультацій на етапі вторинної медичної допомоги та забезпечення якнайшвидшого початку лікування всіх пацієнтів забезпечить найбільш ефективне використання ресурсів системи охорони здоров'я. Група погодилась, що будь-який передбачуваний ризик надмірного обстеження або надмірних направлень був виправданий підвищенням якості життя та зниженням летальності, що пов'язане з призначенням відповідного лікування і</p>

	спостереженням пацієнтів з гепатитом В.
Якість доказів	Докази в цій області були обмежені і низької якості. Однак дослідження Smith та ін. (2010) продемонструвало, що 83% пацієнтів з ХГВ, які були обстежені на етапі первинної медичної допомоги, не досягли гепатологічного центру в рамках вторинної медичної допомоги. Це дослідження виявилось низької якості, оскільки воно було ретроспективним, виконувалось в єдиному центрі досліджень і не виводилась інформація щодо методів та характеристик пацієнтів, які були включені у дослідження.  Не було знайдено жодних досліджень, які б вивчали направлених HBsAg-позитивних вагітних жінок, дітей або молодих людей до спеціалізованих служби.
Інші аспекти, які необхідно враховувати	Ці рекомендації засновані на досвіді та думці ГРН. ГРН вважає, що місцеві умови визначають, де мають бути виконані діагностичні та прогностичні тести, і ці неузгодженості в практиці представляють собою неефективне використання ресурсів.  ГРН визнала, що може виникнути потреба в інформації й навчанні, яке буде надане сімейному лікарю для того, щоб оновити його знання щодо ХГВ.

## 8 ОЦІНКА СТАНУ ПЕЧІНКИ НА РІВНІ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

### 8.1 Вступ

Фіброз печінки виникає через надмірне відкладення позаклітинного матриксу в печінці у відповідь на хронічне запалення, обумовлене взаємодією між вірусом гепатиту В та імунною системою. Фіброз печінки і його кінцева точка цироз – основні причини хворобливості та летальності при ХГВ. Через це наявність фіброзу є важливою для прогнозу та лікування.

Оцінка ступеня фіброзу печінки та некротичного запалення має важливе значення для початкової роботи з пацієнтом з ХГВ і для тривалого спостереження. Важливо також виключати інші причини ураження печінки, коли пацієнт вперше звертається з результатами досліджень функції печінки, які відхиляються від норми. Гістологічне дослідження печінки може покращити результати лікування, але також може швидко погіршити стан пацієнтів, у яких відмічаються періодичні загострення і реактивація вірусу.

Біопсія печінки, як і раніше, вважається золотим стандартом для оцінки фіброзу. Гістологічна оцінка заснована на напівкількісній бальній системі оцінки (METAVIR та шкала Ishak ).<sup>4,40</sup> Ця стадійність критеріїв заснована на поєднаній оцінці наявного рівня фіброзу і ступеня дезорганізації будови печінки.

Тим не менш, біопсія печінки є інвазивною процедурою, яка передбачає введення голки в паренхіму печінки. Хоча ризик ускладнень, таких як гемоперитонеум, жовчний перитоніт і пневмоторакс, низький (0,3–0,5%); біль, тривога і дискомфорт є більш широко розповсюдженими.<sup>8,11</sup> В результаті кожної біопсії відбирається зразок лише невеликої частини печінки і, отже, є не настільки корисною, коли хвороба гетерогенна або наявна локалізована важлива аномалія, така як ГЦК.<sup>40</sup> Її чутливість залежить від оператора, який отримує досить великий зразок біопсійного матеріалу – оптимальним вважається фрагмент 25 мм.<sup>18</sup> Вміння людини оцінювати гістологічний матеріал призводить до розбіжностей між висновками різних спеціалістів, хоча це певною мірою враховується за допомогою використання системи оцінки.

На даний час існує кілька варіантів для неінвазивної оцінки фіброзу печінки. В основному їх можна класифікувати за механічний або біохімічним підходом. Так механічний підхід вимірює жорсткість печінки за допомогою транзиторної еластографії (ТЕ), а біохімічний заснований на визначенні сироваткових маркерів фіброзу.<sup>12</sup> ТЕ тиском вимірює еластичність печінки; результати представлені в кПа. Система оцінок *ФіброТесту* складається з результатів шести сироваткових маркерів: загальний білірубін, гамма-глутамілтранспептидаза,  $\alpha$ -2-макроглобулін, аполіпопротеїн А1 і гаптоглобін, всі з поправкою на вік і стать. *АктіТест* має ті ж сироваткові маркери і також включає в себе оцінку АЛТ. Система оцінок *APRI* (співвідношення а АСТ до кількості тромбоцитів) використовує рутинно зібрані лабораторні дані, щоб дати оцінку на основі АСТ і кількості тромбоцитів.

## 8.2 Питання для обговорення:

**Що таке діагностична точність неінвазивних методів (наприклад, транзиторна еластографія, сироваткові маркери фіброзу, показник співвідношення аспартатамінотрансфераза/кількість тромбоцитів, магнітно-резонансна спектроскопія) для оцінки тяжкості некро-запальної активності і фіброзу печінки?**

Більш детальну інформацію див. огляд протоколу в Додатку С.

**Таблиця 15: Характеристики ПВПР з питань огляду**

Протокол	
Популяція	Діти, особи молодого віку і дорослі з ХГВ
Показники дослідження	Неінвазивні методи: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сироватковий маркер фіброзу (наприклад, ФіброТест, актитест)</li> <li>• Транзиторна еластографія (наприклад, фіброскан)</li> <li>• показник співвідношення АСТ/кількість тромбоцитів (APRI)</li> <li>• Неінвазивні біохімічні тести на ступінь фіброзу печінки і активності запалення</li> <li>• Магнітно-резонансна спектроскопія</li> </ul>
Методи оцінки ступеня фіброзу печінки та вираженості запалення за результатами біопсії (золотий стандарт)	Біопсія печінки <ul style="list-style-type: none"> <li>• METAVIR</li> <li>• система оцінок ІК</li> <li>• система оцінок фіброзу Ishak</li> </ul>
Результати	Основні результати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чутливість (%) та специфічність (%) для певних параметрів</li> <li>• Площа під ROC-кривою (AUC) – міра точності прогнозу</li> </ul> Інші результати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Позитивна/негативна прогностична цінність</li> <li>• Коефіцієнт правдоподібності для позитивних/негативних діагностичних результатів</li> <li>• Післятестова імовірність (клінічна передбачуваність результату досліджень при наборі)</li> </ul>

Дослідження, в яких використані системи оцінювання, інші ніж METAVIR, Ishak і систему оцінок ІК для встановлення стадії фіброзу, виключені з цього огляду.

### **METAVIR**

*F0=фіброз відсутній, F1=портальний фіброз без септ, F2=портальний фіброз з кількома септами, F3=числені перегородки без цирозу печінки, F4=цироз*

### **Ishak**

*F2=ураження фіброзом більшості портальних ділянок, з або без коротких фіброзних перегородок*

*F3= ураження фіброзом більшості портальних ділянок з рідкісними порта-портальними мостиками*

*F4= ураження фіброзом більшості портальних ділянок з явними мостиками*

*F5=неповний цироз характеризується явними мостиками і поодинокими вузликами*

*F6=вірогідний або підтверджений цироз*

### **Індекс Кноделя (ІК)**

0 = немає запалення

1–4 = мінімальне запалення

5–8 = середнє запалення

9–12 = помірне запалення

13–18 = значне запалення

Деякі широко використовувані клінічно значущі порогові значення для визначення фіброзу/цирозу для кожного показника дослідження наведені в таблиці нижче:

**Таблиця 16: Порогові значення для кожного показника**

<b>Показник дослідження</b>	<b>Порогові значення</b>
ФіброТест	Фіброз: >0,48 Важкий фіброз: >0,58 Цироз: >0,74
Транзиторна Еластографія	Фіброз: >7,2 кПа Цироз: >13 кПа
APRI	Фіброз: >1,5 та >0,5 Цироз: >2,0 та >1,0

**Таблиця 17: Визначення зведених показників для достовірності діагностичних досліджень**

<b>Показник</b>	<b>Визначення</b>
Істинно позитивних (ІП)	Правильний позитивний результат тесту – число обстежених з фіброзом/цирозом людей, у яких тест дав позитивний результат
Істинно негативні (ІН)	Правильний негативний результат тесту – число обстежених без фіброзу/цирозу людей, у яких тест дав негативний результат
Хибнопозитивні (ХП)	Хибний позитивний результат тесту – число обстежених людей без фіброзу/цирозу, у яких тест дав позитивний результат
Хибнонегативний (ХН)	Хибний негативний результат тесту – число обстежених людей з фіброзом/цирозом, у яких тест дав негативний результат
Чутливість (%)	Відсоток пацієнтів із хворобою (за результатами референтного тесту), які мають позитивний результат тесту.
Специфічність(%)	Відсоток пацієнтів без хвороби (за результатами референтного тесту), які мають негативний результат тесту.



Показник	Визначення
Позитивна прогностична цінність (ППЦ)	<i>Ймовірність</i> наявності хвороби у пацієнтів з позитивним результатом тесту
Негативна прогностична цінність (НПЦ)	<i>Ймовірність</i> відсутності хвороби у пацієнта з негативним результатом тесту
Відношення правдоподібності позитивного результату тесту (ПР+)	У скільки разів частіше позитивний результат тесту трапляється у пацієнтів з фіброзом порівняно з тими, у яких фіброз відсутній
Відношення правдоподібності негативного результату тесту (НР-)	У скільки разів частіше негативний результат тесту трапляється у пацієнтів з в фіброзом порівняно з тими, у яких фіброз відсутній
Площа під ROC-кривою	Загальна характеристика або діагностична точність тесту порівняно з референтним тестом

### 8.3 Клінічні дані

Ми шукали дослідження для визначення діагностичної точності, які порівнюють різні неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки порівняно з біопсією печінки для дорослих, дітей і молодих людей з ХГВ. В цілому 31 дослідження (перехресні і ретроспективні) включені в даний огляд. Наступні дослідження наведені нижче:

- Сім досліджень вивчали ФіброТест порівняно з біопсією печінки (Castera 2011, Kim 2012B, Myers 2003, Poynard 2009, Raftopoulos 2012, Sebastiani 2007, Sebastiani 2011).
- П'ятнадцять досліджень вивчали транзиторну еластографію порівняно з біопсією печінки (Cardoso 2012, Castera 2011, Chan 2009, Chen 2012, Gaia 2011A, Kim 2009, Kim 2010B, Kim 2012B, Lesmana 2011, Marcellin 2009A, Myers 2010B, Verveer 2012, Vigano 2011, Wong 2010, Zhu 2011).
- Шістнадцять досліджень вивчали APRI порівняно з біопсією печінки (Castera 2011, Chen 2012, Kim 2010A, Lesmana 2011, Liu 2011, Raftopoulos 2012, Sebastiani 2007, Sebastiani 2011, Seto 2011, Shin 2008, Wai 2006, Wong 2010, Wu 2010, Yilmaz 2011, Zhang 2008, Zhu 2011).
- Два дослідження порівнювали АктіТест з біопсією печінки (Myers 2003, Poynard 2009).
- Деякі дослідження включали більше одного показника дослідження:
- Два прямих порівняльних досліджень ФіброТесту і транзиторної еластографії проти біопсії печінки (Castera 2011, Kim 2012B).
- Шість прямих порівняльних досліджень транзиторної еластографії і APRI проти біопсії печінки (Castera 2011, Chen 2012, Kim 2009, Lesmana 2011, Wong 2010, Zhu 2011).
- Три прямих порівняльних досліджень ФіброТест і APRI проти біопсії печінки (Castera 2011, 2012 Raftopoulos, Sebastiani 2007).
- В одному прямому порівняльному дослідженні порівнювали ТЕ, APRI і ФіброТест з біопсією печінки (Castera 2011).
- В двох дослідженнях, проведених серед дітей, вивчались АктіТест і ФіброТест (Sokuso2010) та APRI (McGoogan 2010).

## 8.3.1 Зведені характеристики включених досліджень серед дорослих з ХГВ

Таблиця 18: Включені дослідження, які порівнюють сироваткові маркери фіброзу (ФіброТест) з біопсією печінки

Включені дослідження Дизайн дослідження	N Параметри Характеристика пацієнтів	Референтний метод/Задані умови	Інтервал між референтним методом та досліджуваним тестом	Результати*	Порогові значення (попередньо визначено?)	Порівняння декількох тестів
Castera 2011 Перехресне	N=329 Франція HBeAg-негативні (та неактивні носії)	Біопсія печінки (METAVIR) • Фіброз(F2-4) • Цироз(F4)	Впродовж того ж дня, що і біопсія печінки	AUC (95% ДІ) Чутл. Спец. ППЦ НПЦ КП+/-	Фіброз: 0,48 Цироз: 0,74  Попередньо визначений	Так (TE, APRI)
Kim2012B Перехресне	N=194 Корея Статус HBeAg не повідомляється Значення АЛТ 58,4 ммоль/л	Біопсія печінки • Значимий фіброз (F2-4) • Важкий фіброз(F3-4) • Цироз (F4)	В той же день, що і виконання біопсії печінки	AUC (95% ДІ) Чутл. Спец. ППЦ	Фіброз:0,32 Важкий фіброз: 0,52 Цироз:0,68 Попередньо Не визначений	Так (TE)
Myers 2003 Перехресне +ретроспективне	N=209 Франція Змішана популяція (в основному негативні) (9% з інфекцією ВІЛ) Середнє АЛТ 41 ммоль/л	Біопсія печінки (METAVIR) • фіброз (F2-4)	До 6 місяців (95% впродовж 3 місяців; 78% впродовж 10 днів)	AUC Чутл. Спец. ППЦ НПР	0,20 0,40 0,60 0,80 0,90 Попередньо Не визначений	Так (АктіТест)
Poynard 2009 ретроспективне	N=695 Греція Змішана HBeAg популяція	Біопсія печінки (IK/ шкала Ishak) • Фіброз (F2-4) • Цироз	<180 днів (6 міс.)	AUC Чутл. Спец. ППЦ НПР	Фіброз 0,48 Попередньо Не визначений	Так (АктіТест)
Raftopoulos 2012	N=179 Австралія та Франція У значній мірі HBeAg негативні (35% позитивних)	Біопсія печінки (METAVIR) • фіброз ( $\geq$ F2) • Розширений фіброзу (F3-4) • Цироз печінки (F4)	Під час біопсії печінки	Чутл. Спец. ППЦ НПЦ КП+/-	Фіброз 0,48 і 0,37 (Youden) Цироз 0,73 і 0,63 (Youden)	Так (APRI)
Sebastiani 2007	N=110 Італія У значній мірі HBeAg негативні	Біопсія печінки (METAVIR) • фіброз ( $\geq$ F2) • Цироз печінки (F4)	В той же день, що і біопсія печінки	AUC (95% ДІ) Чутл. Спец. ППЦ НПР КП+/-	Фіброз: F2 Цироз печінки: F4 (Заздалегідь обумовлено, відповідно до оригінального дослідження)	Так (APRI)
Sebastiani 2011 Ретроспект	N=253 Європа (9 центрів) 18%	Біопсія печінки (METAVIR) • фіброз ( $\geq$ F2)	Жодних вказівок	AUC (95% ДІ) Чутл. Спец.	Фіброз: 0,48 Цироз: 0,75 Попередньо	Ні

Включені дослідження Дизайн дослідження	N Параметри Характеристика пацієнтів	Референтний метод/Задані умови	Інтервал між референтним методом та досліджуваним тестом	Результати*	Порогові значення (попередньо визначено?)	Порівняння декількох тестів
ивне	HBeAg позитивних	• Цироз печінки (F4)		ППЦ НПР КП+/-	зазначено	

\*AUC – площа під ROC-кривою, Чутл. – Чутливість, Спец. – Специфічність; ППЦ – позитивна прогностична цінність, НПЦ – негативна прогностична цінність, КП (+/-) – відношення правдоподібності позитивного/негативного результату.

**Таблиця 19: Включені дослідження, в яких розглядалися сироваткові маркери фіброзу (АктіТест) порівняно біопсією печінки**

Включені дослідження Дизайн дослідження	Кількість Параметри Характеристика пацієнтів	Референтний метод/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваним тестами	Результати*	Порогові значення (попередньо визначені?)	Порівняння декількох тестів
Myers 2003 Ретроспективне та перехресне	N=209 Франція Переважно HBeAg негативні (9% з ВІЛ-інфекцією)	Біопсія печінки Некрозапальна активність (A2-3)	До 6 місяців (95% впродовж 3 місяців; 78% впродовж 10 днів)	AUC	-	Так (ФіброТест)
Roynard 2009 Ретроспективне	N=695 Греція Змішана HBeAg популяція	Біопсія печінки Шкала (IK/Ishak) Поширенанекрозапальна активність	<180 днів (6 місяців)	AUC(95% ДІ) Чутл. Спец. ППЦ НПЦ	A2-3: 0,52 (попередньо не зазначено)	Так (Акті-тест)

\*AUC – площа під ROC-кривою, Чутл. – Чутливість, Спец. – Специфічність; ППЦ – позитивна прогностична цінність, НПЦ – негативна прогностична цінність, КП (+/-) – відношення правдоподібності позитивного/негативного результату.

**Таблиця 20: Включені дослідження, які порівнюють транзиторну еластографію (Fibroscan) з біопсією печінки**

Включені дослідження Дизайн дослідження	Кількість Параметри Характеристика пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваним тестами	Результати*	Порогові значення(попередньо визначено?)	Порівняння декількох тестів
Cardoso 2012	N=202 Франція 24% HBeAg позитивні	Біопсія печінки Фіброз (F2-4) Мостовидний фіброз: $\geq$ F3 цироз F4	Визначений перед біопсією печінки в той же день	AUC Ч С ППЦ НПР КП+/- Також розподілені за рівнем АЛТ	Фіброз 7,2 кПа Виражений фіброз 8,1 кПа Цироз 11 кПа	Ні
Castera	N=329	Біопсія	Під час	AUC	Фіброз:	Так (APRI,

Включені дослідження Дизайн дослідження	Кількість Параметри Характеристики пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваними тестами	Результати*	Порогові значення(попередньо визначено?)	Порівняння декількох тестів
2011 Перехресне	Франція HBeAg (-) (201 неактивний носій) АЛТ (<50/329) в середньому 46 МО/л	печінки (METAVIR) • фіброз (4) • Цироз печінки (F4)	біопсії печінки	Ч С ППЦ НПР КП+/-	7,1 кПа Цироз: 9,6 кПа 11 кПа Попередньо зазначений	ФіброТест)
Chan 2009 Перехресне	N=161 Гонконг Здебільшого HBeAg (-) 57% АЛТ не вказано	Біопсія печінки Мостовидний фіброз ≥F3 Цироз: F4	Впродовж 4 тижнів після біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПР КП+/-	Будь-який фіброз/цироз: • Ч: 5 кПа • Ч+ С: 6,8 кПа • С: 9 кПа Мостовидний фіброз: • Ч: 6 кПа • Ч+С: 8,4 кПа • С: 11,3 кПа Цироз печінки: • Ч: 8,4 кПа • Ч+С: 9 кПа • Ч: 13,4 кПа Не зазначено попередньо	Ні
Chen 2012 Перехресне	N=389 Китай Лікування пацієнтів, які раніше не лікувались Здебільшого HBeAg (+) Значення АЛТ 83 ммоль/л Популяція складається з групи перевірки достовірності та оціночної групи	Біопсія печінки (METAVIR) • Цироз печінки (F4)	Впродовж одного тижня після біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПР КП+/-	Виключаючи цироз: 10,4 підтверджуючий цироз: 22,3	Так (APRI)
Gaia 2011A Перехресне	N=70 Італія Лікування пацієнтів, які раніше не лікувались HBeAg статус невідомий (Аналіз підгрупи) АЛТ означає 70 ммоль/л	Біопсія печінки Легкий фіброз F1 помірний фіброз F2 Важкий фіброз F3 цироз F4	Впродовж 6 місяців після біопсії печінки	AUC (95% ДІ) Ч С ППЦ НПЦ	Помірний фіброз: 7,2 кПа Важкий фіброз: 8,9 кПа цироз печінки: 10,6 кПа (Попередньо не зазначено)	Ні
Kim 2009 Перехресне	N=130 Корея	Біопсія печінки	Визначений в той же	AUC Ч	10,1 кПа Попередньо не	Так (APRI)

Включені дослідження Дизайн дослідження	Кількість Параметри Характеристики пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваними тестами	Результати*	Порогові значення(попередньо визначено?)	Порівняння декількох тестів
	Лікування пацієнтів, які раніше не лікувались, змішаний статус HBeAg (59% позитивних) Значення АЛТ означає	Цироз F4	день, що і біопсія печінки	С ППЦ НПЦ КП+/-	зазначений	
Kim 2010В Перехресне	N=330 Корея Статус HBeAg невідомий АЛТ значення 77 ммоль/л	Біопсія печінки (METAVIR) • Цироз печінки (F4)	впродовж 2 днів після біопсії печінки	AUC	-	Ні
Kim 2012В Перехресне	N=194 Корея Статус HBeAg не повідомляється Значення АЛТ означає 58,4 ммоль/л	Біопсія печінки • Значний Фіброз (F2-4) • Важкий фіброз (F3-4) • Цироз печінки (F4)	В той же день, що і біопсія печінки	AUC(95% ДІ) Ч С ППЦ НПЦ	Фіброз: 8,8 кПа Важкий фіброз: 10,2 кПа цироз печінки: 14,1 кПа (Попередньо НЕ вказаний)	Так (ФіброТест)
Lesmana 2011 перехресне	N=117 Індонезія Змішаний статус HBeAg АЛТ> 5×ВМН виключений (в середньому 31,9 F0-1 і 57,1 F2-4)	Біопсія печінки • Фіброз (F2-4) • Важкий фіброз (F3-4)	В той же день, що і біопсія печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП+/-	Фіброз: 5,85 кПа важкий фіброзом: 7 кПа (Попередньо не вказаний)	Так (APRI; також комбінація TE і APRI)
Marcellin 2009 А Перехресне	N=202 Франція (Багатоцентрове) Статус HBeAg невідомий	Біопсія печінки • Значний фіброз (F2-4) • Важкий фіброз (F3-4) Цироз (F4)	Впродовж 3 місяців після біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ	Фіброз (F2-4): 7,2 кПа з вираженим фіброзом (F3-4): 8,1 кПа цироз печінки: 11 кПа Попередньо не визначений	Ні
Myers 2010 В Перехресне	N=68 Канада, багато центрове Статус HBeAg 17% позитивних (Аналіз підгрупи) АЛТ в середньому 61Од/л	Біопсія печінки (METAVIR) • фіброз (F ≥ 2) • Мостовидний фіброз (F ≥ 3) • Цироз печінки (F4)	До 6 місяців (середній інтервал: 18 днів)	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП+/-	Фіброз: ≥ 7,7 кПа мостовидний фіброз: ≥ 10,3 кПа цироз печінки: ≥ 11,1 кПа (Попередньо не вказаний)	Ні
Verveer	N=125	• фіброз (F2-4)	Вимірюван	AUC	Не вказано	Ні

Включені дослідження Дизайн дослідження	Кількість Параметри Характеристики пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваними тестами	Результати*	Порогові значення(попередньо визначено?)	Порівняння декількох тестів
2012 ретроспективно	Нідерланди 41% HBeAg позитивних	• розширений фіброзу (F3-4)	в той же день			
Vigano 2011 Перехресне	N=254 Італія Лікування пацієнтів, які раніше не лікувались, Переважно HBeAg (-) 78% Значення АЛТ 68 ммоль/л Популяція складається з групи перевірки достовірності та оціночної групи	Біопсія печінки • фіброз (F2-4) • Цироз (F4)	Не визначено	AUC Ч С ППЦ НПЦ	Фіброз: 8,7 кПа Подвійне граничне значення: фіброз Ч: <6,2 С: > 9,4 Цироз Ч: ≤ 9,4 С: > 13,1 (Попередньо не вказаний)	Ні
Wong 2010 Перехресне	N=156 Гонконг Лікування пацієнтів, які раніше не лікувались Статус HBeAg невідомий Виняток АЛТ > 1-5 рази ВМН; Нормальний рівень АЛТ у 6% популяції перевірки достовірності; 37% оціночної групи	Біопсія печінки (METAVIR) • Поширений фіброз (F3-4)	Не визначено	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП+/-	Поширений фіброз: ≤ 6 кПа для нормально рівня АЛТ ≤ 7,5 кПа з підвищеним рівнем АЛТ	Так (APRI)
Zhu 2011 Перехресне	N=175 Китай Обидва HBeAg (+) і(-); АЛТ > 2×ВМН виняток (в середньому 40,1 Од/л) 85% HBeAg позитивні	Біопсія печінки • Виражений фіброз (F2-3) • Цироз (F4)	Впродовж 24 годин після біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ	Фіброз: 7,9 кПа цироз печінки: 13,8 кПа (попередньо не зазначено)	Так (APRI)

\*AUC – площа під ROC-кривою, Чутл. – Чутливість, Спец. – Специфічність; ППЦ – позитивна прогностична цінність, НПЦ – негативна прогностична цінність, КП (+/-) – відношення правдоподібності позитивного/негативного результату.

**Таблиця 21: Включені дослідження, в яких порівнюється індекс відношення аспартатамінотрансферази до кількості тромбоцитів (APRI) з біопсією печінки**

Включені дослідження Дизайн дослідження	N Параметри характеристик і пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваними тестами	Результати *	Порогові значення(попередньо визначені?)	Порівняння декількох тестів
Castera 2011 Перехресне	N=329 Франція HBeAg (-) (201 неактивний носій)	Біопсія печінки (METAVIR) • фіброз (F2-4) • Цироз (F4)	Під час біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП+/-	Фіброз: <0,5 ≥1,5 цироз: <1,0 ≥ 2,0 Попередньо зазначено	Так (ФіброТест, Транзитрна еластографія)
Chen 2012 Перехресне	N=389 Китай Лікування пацієнтів, які раніше не лікувались, Переважно HBeAg (+) 61%	Біопсія печінки (METAVIR) • Цироз (F4)	Впродовж 3 днів після транзитрної еластографії	AUC (95% ДІ) Ч С ППЦ НПЦ КП+/-	Виключаючи цироз: 10,4 Підтверджуючий цироз: 22,3	Так (Транзитрна еластографія)
Kim 2010A	HBeAg Статус невідомий	Біопсія печінки (METAVIR) Цироз печінки: F4	Впродовж одного дня після біопсії печінки	AUC	–	Ні
Lesmana 2011	N=117 Індонезія Змішаний статус HBeAg	Біопсія печінки (METAVIR) • Виражений фіброз (F2-4) • Тяжкий фіброз (F3-4)	Неясний	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП(+/-)	Виражений фіброз: 0,235 Важкий фіброз: 0,27 (Попередньо не вказаний)	Так (Транзитрна еластографія; також комбінація транзитрної еластографії та APRI)
Liu 2011 Ретроспективне	N=623 Китай Змішаний HBeAg статус (65% F0-1, 45% F2-4)	Біопсія печінки (METAVIR) • Фіброз (F2-4)	Впродовж одного тижня після біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП(+/-)	Фіброз: 0,3 Неясно, чи порогове значення було попередньо зазначено	Ні
Raftopoulos 2012	N=179 Австралія та Франція 24/68 (59%) HBeAg позитивних В середньому АЛТ 88,6 Од/л)	Біопсія печінки (METAVIR) • Мостовидний фіброз ≥ F3 • Цироз F4 Мостовидний фіброз	Сироваткові маркери виміряні під час біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП(+/-)	Фіброз: 0,5 1,5 0,55 Цироз печінки: 1,0 0,81 (Попередньо зазначений і визначений)	Так (ФіброТест)
Sebastiani 2007 Ретроспективне	N=110 Італія Здебільшого HBeAg негативні	Біопсія печінки (METAVIR) • Фіброз ≥ F3 • Цироз F4	Забір виконаний в день біопсії	AUC Ч С ППЦ	Фіброз: 0,5 Цироз печінки: 2 Попередньо зазначено,	Так (ФіброТест)

Включені дослідження Дизайн дослідження	N Параметри Характеристик и пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваним тестами	Результати *	Порогові значення(попередньо визначені?)	Порівняння декількох тестів
дослідження	(7,3% з ВІЛ інфекцією)	Мостовидний фіброз	печінки	НПЦ КП(+/-)	відповідно до оригінального	
Seto 2011 Ретроспективне (з	N=129 (Тільки група перевірки) Гонконг Лікування пацієнтів, які раніше не лікувались, змішаний HBeAg статус (58% позитивних)	Біопсія печінки (ІК та шкала Ishak )	Під час біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ	Фіброз (Ishak $\geq 3$ ): 0,5 1,5	Ні
Shin 2008 Ретроспективне	N=264 Корея Невідомий статус HBeAg Популяція складається з тренінгової групи та групи перевірки достовірностей	Біопсія печінки • Виражений фіброз (F2-4)	Нез'ясовано	AUC (95% ДІ) Ч С ППЦ НПЦ	>0,5 >1,0 >1,4 >1,5 >2,0 Попередньо не зазначено	Ні
Wai 2006 Ретроспективне	N=377 Сінгапур лікування пацієнтів, які раніше не лікувались, HBeAg статус 76% і 86% позитивні. Популяція складається з тренінгової групи та групи перевірки достовірностей	Біопсія печінки (шкала Ishak ) • Виражений фіброз $\geq 3$ • Цироз 5-6	Лабораторні результати виконані впродовж 4 місяців до проведення біопсії печінки	AUC (95% CI)	-	Ні
Wong 2010 Перехресне	N=156 Гон Конг лікування пацієнтів, які раніше не лікувались, HBeAg статус невідомий	Біопсія печінки (METAVIR) • Поширений фіброз (F3-4)	Нез'ясовано	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП(+/-)	Виключення $\leq 6$ кПа для нормального рівня АЛТ $\leq 7,5$ кПа для підвищеного рівня АЛТ Підтвердження $>9$ кПа для нормального рівня АЛТ $> 12$ кПа для підвищеного рівня АЛТ	Так (Транзитрна еластографія)
Wu 2010 Ретроспективне	N=78 Китай Здебільшого	Біопсія печінки (METAVIR) Фіброз (F $\geq 2$ )	Обидва дослідження та	AUC Ч С	Фіброз: <0,50 >1,50	Ні



Включені дослідження Дизайн дослідження	N Параметри Характеристик и пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референ тним та досліджу ваним тестами	Результати *	Порогові значення(поп ередньо визначені?)	Порівня ня декількох тестів
	HBeAg(+) 71%	Важкий фіброз(F ≥ 3)	еталон взяті при поступле нні	ППЦ НПЦ КП(+/-)	Попередньо зазначено (відповідно до оригінального дослідження)	
Yilmaz 2011 Ретроспек тивне	N=207 Туреччина HBeAg статус невідомий (аналіз підгрупи)	Біопсія печінки Фіброз (F1-4) проти відсутності фіброзу (F0)	Нез'ясов ано	AUC (95% CI) Ч С	0,36 Попередньо не зазначено	Ні
Zhang 2008 Ретроспек тивне	N=137 Китай Статус HBeAg невідомий	Біопсія печінки (METAVIR) Фіброз (F2-4)	Впродов ж 2 тижнів після біопсії печінки	AUC Ч С ППЦ НПЦ КП(+/-)	Фіброз: ≥1,5 Попередньо зазначено	Ні
Zhu 2011 Перехресн е	N=175 Китай	Біопсія печінки Виразений фіброз (F2-3) Цироз (F4)	Впродов ж 7 днів після біопсії печінки	AUC (95% CI) Ч С ППЦ НПЦ	Виразений фіброз: 0,5 Цироз: 1,0 Попередньо не зазначено	Так (Транзитр она еластогра фія)

\*AUC – площа під ROC-кривою, Чутл. – Чутливість, Спец. – Специфічність; ППЦ – позитивна прогностична цінність, НПЦ – негативна прогностична цінність, КП (+/-) – відношення правдоподібності позитивного/негативного результату.

### 8.3.2 Зведена характеристика включених досліджень у дітей з хронічним гепатитом В

**Таблиця 22: Включені дослідження, які порівнюють сироваткові маркери фіброзу (ФіброТест) з біопсією печінки**

Включені дослідження Дизайн дослідження	N Параметри Характеристик а пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтн им та досліджува ним тестами	Результати*	Порогові значення(поп ередньо визначені?)	Порівня ня декількох тестів
Sokucu 2010 Перехресн е	N=25 Туреччина діти віком до 18 років, невідомий статус HBeAg	Біопсія печінки Шкала Ishak Фіброз (F3-6) Незначний фіброз (F0-2)	Нез'ясован о	Ч С ППЦ НПЦ	Фіброз: 0,31 Попередньо зазначено	Так (Acti Test)

\*AUC – площа під ROC-кривою, Чутл. – Чутливість, Спец. – Специфічність; ППЦ – позитивна прогностична цінність, НПЦ – негативна прогностична цінність, КП (+/-) – відношення правдоподібності позитивного/негативного результату.

**Таблиця 23: Включені дослідження, які порівнюють сироваткові маркери фіброзу (АктіТест) з біопсією печінки**

Включені дослідження Дизайн дослідження	N Параметри Характеристика пацієнтів	Взірець для порівняння/Задані умови	Інтервал між еталоном та досліджен ням показнику	Результати*	Порогові значення(поп ередньо визначені?)	Порівня ня декількох тестів

Включені дослідження Дизайн досліджено	N Параметри Характеристика пацієнтів	Взірець для порівняння/Задані умови	Інтервал між еталоном та дослідженням показнику	Результати*	Порогові значення(попередньо визначені?)	Порівняння декількох тестів
Sokucu 2010 Перехресне	N=25 Туреччина діти віком до 18 років, невідомий статус HBeAg	Біопсія печінки Шкала Ishak біопсія печінки (Ісхак забив) •Виражена некрозапальна активність (A2-4) •Невиражена некрозапальна активність (A2-4)	Нез'ясовано	Ч С ППЦ НПЦ	Виражена активність: 0,37 Попередньо зазначено	Так (ФіброТест)

\*AUC – площа під ROC-кривою, Чутл. – Чутливість, Спец. – Специфічність; ППЦ – позитивна прогностична цінність, НПЦ – негативна прогностична цінність, КП (+/-) – відношення правдоподібності позитивного/негативного результату.

**Таблиця 24: Включені дослідження, що порівнюють APRI з біопсією печінки**

Включені дослідження Дизайн досліджено	N Параметри Характеристика пацієнтів	Референтний тест/Задані умови	Інтервал між референтним та досліджуваними тестами	Результати*	Порогові значення(попередньо визначені?)	Порівняння декількох тестів
McGoogan 2010	11 дітей (0–20 років) США Аналіз підгрупи	Біопсія печінки Фіброз:(F2/3) Цироз (F4)	Впродовж 4 місяців після біопсії печінки	AUC Змішані пацієнти з гепатитом В та С Ч С ППЦ НПЦ	Фіброз: >0,5 >1,5 Цироз печінки: >0,5 >1,5 (Попередньо вказаний)	Ні

\*AUC – площа під ROC-кривою, Чутл. – Чутливість, Спец. – Специфічність; ППЦ – позитивна прогностична цінність, НПЦ – негативна прогностична цінність, КП (+/-) – відношення правдоподібності позитивного/негативного результату.

### 8.3.3 Зведені результати серед дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом В

Для кожного дослідження представлені наступні результати:

- У зведених таблицях всіх досліджень викладені середні значення (площа під ROC-кривою, чутливість і специфічність) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) і діапазон значень всіх досліджень. Для пари чутливість-специфічність наводиться середня чутливість (з 95% ДІ) і специфічність по відношенню до середнього дослідження. Якість вказується з використанням аналогічних принципів до GRADE.
- Площа під ROC-кривою (AUC) з її 95% ДІ представлена для кожного дослідження на форест-діаграмі для кожної стадії фіброзу (Додаток G 1.1)
- Пара чутливість/специфічність до оптимального порогового значення в кожному дослідженні представлені ROC-діаграмами (чутливість проти 1-специфічність) для кожної стадії фіброзу (Додаток G 1.1), використовуючи дані з чотирьохпольних таблиць (Додаток O).
- Форест-діаграми поєднаних пар чутливість/специфічність для тих досліджень, що відображали значення у межах «стандартних» порогових значень (Додаток G 1.1).

Наприкінці розділу, присвяченого окремим дослідженням, порівнюються результати всіх досліджень. Це включає в себе візуальний огляд ROC-кривих для кожного показника і стадії фіброзу (Додаток G 1.1).

У всіх дослідженнях оцінка якості представлена з використанням QUADAS II:

- 5 досліджень мали дуже високий ризик систематичної помилки (Liu 2011, Myers 2003, Wai 2006, Wu 2010A, Yilmaz 2011).
- 12 досліджень мали високий ризик систематичної помилки (Castera 2011, Chan 2009, Chen 2012, Gaia 2011, Myers 2010B, Poynard 2009, Raftopoulos 2012, Seto 2011, Shin 2008, Vermeer 2012, Vigano 2011A, Wong 2010).
- 9 досліджень – з нез'ясованим ризиком систематичної помилки (Cardoso 2012, Kim 2010B, Kim 2009, Kim 2012B, Lesmana 2011, Marcellin 2009A, Sebastiani 2007, Sebastiani 2011, Zhu 2011)
- 2 дослідження – з низьким ризиком систематичної помилки (Kim 2010A, Zhang 2008).

Ризик систематичної помилки в основному стосувався «труднощів діагностики» пацієнтів, яких було виключено (наприклад, за невдалі вимірювання TE або зразок не належної якості для біопсії), ретроспективних досліджень, які дали систематичну помилку відбору, вибору порогових значень (тільки до чутливості і специфічності) і недоречної строків між дослідженнями. Дослідження Yilmaz 2011 було виключене з аналізу, оскільки визначало фіброз як F1–F4.

В більшості випадків дослідження могли бути застосовні до вказаної популяції, за винятком того, що майже всі з них включали тільки пацієнтів, яким була виконана біопсія печінки або запланованих на біопсію. Причини цього зазвичай не пояснювались і не залежали від стадії гепатиту. Винятком цього були дослідження Castera 2011 (проведене серед пацієнтів, які були значною мірою – 61% – безсимптомні носії), можливо, Lesmana 2011 року (в якому були виключені пацієнти з ознаками цирозу печінки), можливо, Liu 2011 (пацієнти за даними гістологічної бази лабораторії), і, можливо, Raftopoulos 2012 (пацієнти, направлені до спеціалізованого медичного закладу).

### 8.3.3.1 Діагностична точність ФіброТесту

Шкала оцінок ФіброТесту розраховуються з показників сироватки крові, включаючи загальний білірубін, гамма-глутамілтрансферазу,  $\alpha$ 2-макроглобулін, аполіпропротеїн A1 та гаптоглобін, скореговані за віком та статтю.

Сім досліджень були присвячені вивченню діагностичної точності ФіброТест для визначення фіброзу/цирозу печінки у дорослих пацієнтів з ХГВ (Castera 2011, Kim 2012B, Myers 2003, Poynard 2009, Raftopoulos 2012, Sebastiani 2007, Sebastiani 2011).

У двох дослідженнях наводяться результати щодо наявності HBeAg (Myers 2003; Poynard 2009). Площі під ROC-кривими ФіброТесту складає 0,89 (чутливість 0,06) (Myers 2003) та 0,78 (Poynard 2009) у HBeAg-позитивних пацієнтів і 0,76 (чутливість 0,05) (Myers 2003) та 0,74 (Poynard 2009) у HBeAg-негативних пацієнтів.

У більшості випадків дослідження мали високий або нез'ясований ризик систематичної помилки і були безпосередньо застосованими, незважаючи на те, що всім вибраним пацієнтам були проведені біопсія печінки на належному рівні та неінвазивні вимірювання. Одне дослідження (Castera 2011) було проведено в контингенті 61% безсимптомних носіїв. Три дослідження мали високий ризик систематичної помилки (Castera 2011, Raftopoulos 2012; Poynard 2009); було вирішено, що одне дослідження мало дуже високий ризик систематичної помилки (Myers 2003) і не було з'ясовано, чи був ризик систематичної помилки для двох досліджень Sebastiani і Kim 2012B. Деталі з оцінки якості можна знайти в додатку H.

Всі отримані показники площ під ROC-кривими наведені в розділі G.1.1 додатка G. Форест-діаграму чутливості та специфічності для фіброзу і цирозу також можна знайти у Додатку G. Вони надаються тільки для стандартних порогових значень.

Аналіз чутливості (не наведений) без дослідження Myers 2003, яке належить до досліджень з дуже високим ризиком систематичної помилки, дає подібні результати.

**Таблиця 25: Стислий виклад доказів використання ФіброТесту для різних стадій фіброзу**

Показники результатів	Результати: Середнє значення з 95% ДІ і діапазон у всіх дослідженнях	Питання якості
<b>Значимий фіброз (<math>\geq F2</math>)</b>		
AUC (7 досліджень)	76% (95% ДІ від 73 до 80) Діапазон від 69 до 90%	Суттєві невідповідності; в цілому високий ризик систематичної помилки без важливої опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при 0,48 пороговому значенню (5 досліджень)	61% (95% ДІ від 45 до 76) Діапазон від 54 до 81%	Без суттєвих невідповідностей, в більшості випадків високий ризик систематичної помилки без важливої опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Специфічність при 0,48 пороговому значенню (5 досліджень)	81% (від 54 до 96%) Діапазон від 69 до 91%	Суттєві невідповідності, в більшості випадків високий ризик систематичної помилки без важливої опосередкованості <b>НИЗЬКА* ЯКІСТЬ</b>
<b>Цироз (F4)</b>		
AUC (6 досліджень)	76% (95% ДІ 67 до 85%) Діапазон: від 68 до 92%	Суттєві невідповідності, в більшості випадків високий ризик систематичної помилки без важливої опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при 0,74 пороговому значенню (4 дослідження)	47% (від 21 до 73%) Діапазон від 42 до 78%	Суттєві невідповідності, в більшості випадків високий ризик систематичної помилки без важливої опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Відповідна специфічність при 0,74 пороговому значенні (4 дослідження)	91% (79 до 98%) Діапазон від 89 до 97%	Суттєві невідповідності, в більшості випадків високий ризик систематичної помилки, без важливої опосередкованості <b>НИЗЬКА* ЯКІСТЬ</b>

*\*на чолі з чутливістю*

### 8.3.3.2 Діагностична точність транзиторної еластографії (Фіброскан)

Транзиторна еластографія (ТЕ) вимірює жорсткість печінки за допомогою пружних хвиль. Результати наводяться в кілопаскалях (кПа).

П'ятнадцять перехресних досліджень, включених в огляд, вивчають діагностичну точність ТЕ у прогнозуванні фіброзу/цирозу печінки у дорослих пацієнтів з ХГВ (Cardoso 2012, Castera 2011, Chan 2009, Chen 2012, Gaia 2011A, Kim 2009, Kim 2010B, Kim 2012B, Lesmana 2011, Marcellin 2009A, Myers 2010B, Verveer 2012, Viganò 2011, Wong 2010, Zhu 2011).

Сім досліджень мають нез'ясований ризик систематичної помилки (Cardoso 2011, Kim 2009, Kim 2010B, Kim 2012B, Lesmana 2011, Marcellin 2009A, Zhu 2011), а інші мають високий ризик; відсутні дослідження дуже високого ризику. Деталі з оцінки якості можна знайти у Додатку N. Дослідження Wong 2010 використовувало алгоритм, що містить різні порогові значення для різних рівнів АЛТ – його необхідно вважати як дослідження з високим ризиком систематичної помилки з потенційно непрямими доказами.

Всі представлені AUC наведені в розділі G.1,1 додатку G. Пов'язані форест-діаграми чутливості і специфічності для фіброзу і цирозу при стандартних порогових значеннях можна знайти в розділі G.1,1 додатка G.

Аналіз чутливості без дослідження Wong 2010 вивчало лише вражених фіброзом і мало недостатній ефект.

**Таблиця 26: Площа під ROC-кривою (95% ДІ) транзитornoї еластографії (Фіброскан) за відсутності фіброзу (F0)**

Включені дослідження	N	AUC (95% ДІ)
Gaia 2011A	70	0,59 (0,47–0,71)

**Таблиця 27: Стислий виклад доказів для транзитornoї еластографії (Фіброскан) для різних стадій фіброзу**

Показники результатів	Результати: Середнє значення з його 95% ДІ і діапазон у всіх дослідженнях	Питання якості
<b>Значимий фіброз (<math>\geq F2</math>)</b>		
AUC (8 досліджень)	81% (95% ДІ від 73 до 86) Діапазон: від 61 до 95%	Суттєва невідповідність, половина досліджень були віднесені до високого ризику систематичної помилки; Відсутня важлива опосередкованість <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при пороговому значенні 7,2 кПа (4 дослідження)	68% (95% ДІ 52 до 81) Діапазон 62 до 74%	Суттєва невідповідність, половина досліджень були віднесені до високого ризику систематичної помилки; Відсутня важлива опосередкованість <b>ПОМІРНА ЯКІСТЬ</b>
Відповідна специфічність при пороговому значенні 7,2 кПа (4 дослідження)	63% (35 до 85%) Діапазон від 63 до 88%	Суттєва невідповідність, половина досліджень були віднесені до високого ризику систематичної помилки; Відсутня важлива опосередкованість <b>ПОМІРНА* ЯКІСТЬ</b>
<b>Тяжкий фіброз (<math>\geq F3</math>)</b>		
AUC (8 досліджень)	87% (95% ДІ від 82 до 93%) Діапазон від 66 до 99%	Суттєва невідповідність, половина досліджень були віднесені до високого ризику систематичної помилки; Відсутня важлива опосередкованість <b>ПОМІРНА ЯКІСТЬ</b>
<b>Цироз F4</b>		
AUC (11 досліджень)	92% (95% ДІ 89 до 95%) Діапазон: 76 до 98%	Суттєва невідповідність, половина досліджень були віднесені до високого ризику систематичної помилки; Відсутня важлива опосередкованість <b>ПОМІРНА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при пороговому значенні 11,0 кПа (4 дослідження)	75% (від 48 до 93%) Діапазон від 73 до 100%	Суттєва невідповідність, половина досліджень були віднесені до високого ризику систематичної помилки; Відсутня важлива опосередкованість <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Відповідна специфічність при пороговому значенні 11,0 кПа (4 дослідження)	90% (від 85 до 94%) Діапазон від 87 до 92%	Суттєва невідповідність, половина досліджень були віднесені до високого ризику систематичної помилки; Відсутня важлива опосередкованість

### Вплив рівня АЛТ на діагностичну точність транзитornoї еластографії (ТЕ)

Одне з обмежень ТЕ полягає в тому, що виміряна жорсткість печінки зростає із збільшенням рівня АЛТ незалежно від стадії фіброзу (Wong 2010), тобто у людей з високим рівнем АЛТ позитивний результат ТЕ, швидше за все, буде давати хибнопозитивний результат, порівняно з особами з більш низьким рівнем АЛТ, а отже може призвести до гіпердіагностики у пацієнтів з цирозом печінки. Це зумовило необхідність отримати різні порогові значення для різних рівнів АЛТ, наприклад, >9,0 кПа і >12,0 кПа для діагностики цирозу печінки при нормальному та підвищеному АЛТ (в 1–5×ВМН) (Wong 2010). Chan 2009 також запропонував різні порогові значення для різних рівнів АЛТ: для фіброзу – 6,0 кПа ( $\leq 1 \times \text{ВМН}$ ) і 7,5 кПа (1–5×ВМН), для прогресуючого фіброзу – 9,0 кПа ( $\leq 1 \times \text{ВМН}$ ) і 12,0 кПа (1–5×ВМН), для цирозу – 12,0 ( $\leq 1-5 \times \text{ВМН}$ ) і 13,4 кПа (1–5×ВМН).

Cardoso 2011 досліджував вплив на чутливість і специфічність різних рівнів АЛТ і різних порогових значень для 186/202 пацієнтів з точними значеннями АЛТ і виявив наступне:

Ступінь фіброзу печінки	АЛТ $\leq 1 \times \text{ВМН}$	АЛТ 1–5×ВМН
Виражений фіброз Однакові порогові значення (7,2)	Чутливість 61% Специфічність 92%	Чутливість 74% Специфічність 86%
Виражений фіброз Різні порогові значення	<b>Порогове значення 6,0 кПа</b> Чутливість 78% Специфічність 69%	<b>Порогове значення 7,5 кПа</b> Чутливість 70% Специфічність 88%
Поширений фіброз Однакові порогові значення 8,1	Чутливість 86% Специфічність 93%	Чутливість 90% Специфічність 76%
Поширений фіброз Різні порогові значення	<b>Порогове значення 9,0 кПа</b> Чутливість 71% Специфічність 95%	<b>Порогове значення 12,0 кПа</b> Чутливість 53% Специфічність 96%
Цироз Однакові порогові значення 11,0	Чутливість 67% Специфічність 97%	Чутливість 73% Специфічність 88%
Цироз Різні порогові значення	<b>Порогове значення 12,0 кПа</b> Чутливість 67% Специфічність 98%	<b>Порогове значення 13,4 кПа</b> Чутливість 55% Специфічність 96%

Не було знайдено жодних істотних відмінностей між використанням різних порогових значень і однакових порогових значень для різних рівнів АЛТ.

**Таблиця 28: Діагностична точність транзитornoї еластографії для визначення фіброзу ( $\geq \text{F2}$ ) залежно від рівня АЛТ**

Дослідження	АЛТ	Порогові значення (кПа)	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
Vigano 2011	$\leq 1 \times \text{ВМН}$	--	100	100	--	--
	$> 1 \times \text{ВМН}$	--	94	93	--	--
Myers 2010	$< 100$ Од/л	7	70	64	63	71
	$\geq 100$ Од/л	8,6	67	92	97	44
Cardoso 2011	$\leq 1 \times \text{ВМН}$	7,2	61	92	73	87
	1–5×ВМН	7,2	74	86	83	78
	$\leq 1 \times \text{ВМН}$	6,0	78	69	48	89
	1–5×ВМН	7,5	70	88	84	76

**Таблиця 29: Діагностична точність транзитornoї еластографії відповідно до рівня АЛТ для діагностики цирозу (F4)**

Дослідження	АЛТ	Порогові значення (кПа)	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
Chan 2009	Normal АЛТ	12	71	100	100	79
	1–5×ВМН	13,4	75	93	78	92
Vigano 2011	≤1×ВМН	--	100	97	--	--
	>1×ВМН	--	97	94	--	--
Chen 2012	<5×ВМН	10,4	93	71	46	97
	≥5×ВМН	13,7	95	76	59	97
Myers 2010	<100 Од/л	11,1	94	84	37	99
	≥100 Од/л	11,5	100	73	45	100
Cardoso 2011	≤1×ВМН	11,0	67	97	50	98
	1–5×ВМН	11,0	73	88	40	97
	≤1×ВМН	12,0	67	98	67	98
	1–5×ВМН	13,4	55	96	60	95

### 8.3.3.3 Діагностична точність системи оцінки APRI

APRI є простим показником використання біомаркерів сироватки крові, зібраних із звичайних лабораторних тестів.

Формула = Індекс співвідношення Аспартатамінотрансферази до кількості тромбоцитів (APRI) =  $[(ACT/ВМН)/\text{кількість тромбоцитів (10}^9/\text{л)}] \times 100$

Шістнадцять досліджень вивчали діагностичну точність шкали APRI у прогнозуванні фіброзу/цирозу серед дорослих пацієнтів з ХГВ (Castera 2011, Chen 2012, Kim 2010A, Lesmana 2011, Liu 2011, Raftopoulos 2012, Sebastiani 2007, Sebastiani 20011, Seto 2011, Shin 2008, Wai 2006, Wong 2010, Wu 2010, Yilmaz 2011, Zhang 2008, Zhu 2011).

Чотири дослідження мали дуже високий ризик систематичної помилки (Liu 2011, Wai 2006, Wu 2010, Yilmaz 2011) і дослідження Yilmaz 2011 було виключено з аналізу, оскільки застосовувало невірне визначення фіброзу. Шість досліджень мали високий ризик систематичної помилки (Castera 2011, Chen 2012, Raftopoulos 2012, Seto 2011, Shin 2008, Wong 2010), три з нез'ясованим ризиком систематичної помилки (Lesmana 2011, Sebastiani 2007, Sebastiani 2011, Zhu 2011) та два мали низький ризик (Kim 2010A, Zhang 2008). Детальні оцінки якості можна знайти в додатку G. Слід зазначити, що дослідження Castera 2011 включає значний відсоток безсимптомних носіїв (61%).

Дослідження дуже високого ризику систематичної помилки вказані червоним та з підкресленими іменами. Їх виключення не має великого значення.

**Таблиця 30: Стислі результати досвіду застосування шкали APRI для різних стадій фіброзу**

Показники результатів	Результати: Середнє значення з 95% ДІ і діапазоном у всіх дослідженнях	Питання якості
Виразений фіброз (≥ F2)		
AUC (11 досліджень)	71% (95%ДІ від 63 до 80) Діапазон: від 63 до 86%	Суттєва невідповідність; більшість досліджень мають високий або дуже високий ризик систематичної помилки; відсутні важливі опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при пороговому значенні 1,5 (8 досліджень)	30% (95%ДІ від 17 до 45) Діапазон від 14 до 75%	Суттєва невідповідність і одне різько віддалене значення; Більшість досліджень високого ризику систематичної помилки; відсутні важливі опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>

Показники результатів	Результати: Середнє значення з 95% ДІ і діапазоном у всіх дослідженнях	Питання якості
Відповідна специфічність при пороговому значенні 1,5 (8 досліджень)	88% (79 до 94%) Діапазон від 80 до 100%	Відсутні суттєві невідповідності; більшість досліджень високого ризику систематичної помилки; відсутні важливі опосередкованості <b>ПОМІРНА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при пороговому значенні 0,5 (7 досліджень)	82% (69–91) Діапазон від 61 до 97%	Суттєві невідповідності; більшість досліджень високого ризику систематичної помилки; відсутні важливі опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Відповідна специфічність при пороговому значенні 0,5 (7 досліджень)	83% (від 75 до 89) Діапазон від 34 до 86%	Дуже важливі невідповідності; більшість досліджень високого ризику систематичної помилки; відсутні важливі опосередкованості <b>ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Тяжкий фіброз ( $\geq F3$ )		
AUC (3 дослідження)	78% (95% ДІ від 68 до 87%) Діапазон від 76 до 80%	Відсутні суттєві невідповідності; Одне дослідження дуже високого ризику систематичної помилки; Одне дослідження високого ризику систематичної помилки і одне дослідження нез'ясовано щодо ризику; Відсутні важливі опосередкованості <b>ПОМІРНА ЯКІСТЬ</b>
Цироз F4		
AUC (7 досліджень)	78% (95% ДІ від 70 до 86%) Діапазон: від 61 до 84%	Дуже важливі невідповідності; Більшість досліджень нез'ясовано щодо ризику; відсутні важливі опосередкованості <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при пороговому значенні 2,0 (2 дослідження)	41% (21 до 64%) і 20% (10 до 35%)	Суттєві невідповідності; нез'ясовано щодо ризику систематичної помилки; відсутні важливі опосередкованості <b>ПОМІРНА ЯКІСТЬ</b>
Відповідна специфічність при пороговому значенні 2,0 (2 дослідження)	85% (76 до 92%) та 84% (78 до 88%)	Відсутні суттєві невідповідності; нез'ясовано щодо ризику систематичної помилки; відсутні важливі опосередкованості <b>ПОМІРНА ЯКІСТЬ</b>
Чутливість при пороговому значенні 1,0 (3 дослідження)	67% (95% ДІ 35 до 90) Діапазон: 47 до 76%	Суттєві невідповідності; 2/3 досліджень високого ризику систематичної помилки; Можливі опосередкованості в 1/2 досліджень; <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>
Відповідна специфічність при пороговому значенні 1,0 (3 дослідження)	81% (95% ДІ 73 до 87) Діапазон: від 69 до 81%	Суттєві невідповідності; 2/3 досліджень високого ризику систематичної помилки; Можливі опосередкованості в 1/2 досліджень; <b>НИЗЬКА ЯКІСТЬ</b>



### 8.3.3.4 Діагностична точність АктіТесту

АктіТест включає 6 показників сироватки крові з ФіброТесту, а також АЛТ (з поправкою на вік і стать).

Два дослідження, включені в даний огляд, вивчали діагностичну точність АктіТест в прогнозуванні фіброзу/цирозу печінки у дорослих пацієнтів з ХГВ. Обидва дослідження мають дуже високий ризик систематичної помилки ( $\geq 2$  з нижчезказаного: непослідовна/випадкова вибірка, порогові значення попередньо не зазначені, недоречний інтервал між досліджуваними та референтними тестами чи не наведена інформація щодо засліплення референтних результатів). Детальні оцінки якості можна знайти в додатку N.

Одне дослідження продемонструвало дані AUC HBeAg-статусу позитивних та негативних пацієнтів (Roynard 2009). AUC склала 0,71 для HBeAg-позитивних і 0,84 для HBeAg-негативних пацієнтів.

Всі наведені дані AUC представлені в розділі G.1,1 Додатка G. Діаграму чутливості проти специфічності можна знайти в розділі G.1,1 додатка G

**Таблиця 31: Площа під ROC-кривою (95% ДІ) – АктіТест**

Некрозапальна активність	Включені дослідження	N	AUC (95% ДІ)
A2-3 проти. A0-1	Myers 2003	209	0,82 (Ч 0,04)
		35	HBeAg (+): 0,71 (Ч 0,09)
		174	HBeAg (-): 0,84 (Ч 0,05)
	Roynard 2009	462	0,81 (95%ДІ 0,78 до 0,83)

**Таблиця 32: Зведені AUC для прогнозування фіброзу та цирозу – АктіТест**

	Діапазон наведених AUC у включених дослідженнях
Некрозапальна активність	0,81–0,82 (2 дослідження)

**Таблиця 33: Чутливість, специфічність, прогностичні цінність та відношення правдоподібності– АктіТест**

Порогові значення	Включені дослідження	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	КП+	КП-
0,52	Roynard 2009	70	60	88	32	-	-

### 8.3.3.5 Неінвазивні біохімічні тести на ступінь фіброзу печінки і активності запалення

Не було виявлено жодного відповідного дослідження з питань тесту розширеного фіброзу печінки в прогнозуванні фіброзу печінки.

### 8.3.3.6 Магнітно-резонансна спектроскопія

Не було виявлено жодного відповідного дослідження з питань магнітно-резонансної спектроскопії в прогнозуванні фіброзу печінки.

### 8.3.3.7 Поєднання транзитornoї еластографії (TE) та APRI

Два дослідження (Lesmana 2011; Kim 2009), включені в даний огляд, вивчали діагностичну точність комбінації TE і APRI у прогнозуванні фіброзу/цирозу печінки у дорослих пацієнтів з ХГВ. Одне дослідження має високий ризик систематичної помилки (нез'ясовано чи відбувалось засліплення референтних результатів) і одне дослідження має дуже високий ризик систематичної помилки (порогові значення не вказані, нез'ясовано чи відбувалось засліплення досліджуваних та референтних результатів, нез'ясований інтервал

між досліджуваним та референтним тестами). Детальніше щодо оцінки якості описано в додатку N.

Всі дані AUC наведені в розділі G.1,1 додатка G. Форест-даграми чутливості проти специфічності фіброзу, тяжкого фіброзу і цирозу печінки можна знайти в розділі G.1,1 додатка G.

**Таблиця 34: Площа під ROC-кривою (95% ДІ) транзиторної еластографії та APRI при прогнозуванні фіброзу ( $\geq F2$ )**

Включені дослідження	N	AUC (95% ДІ)
Lesmana 2011	117	0,70 (0,60–0,80)

**Таблиця 35: Площа під ROC-кривою (95% ДІ) транзиторної еластографії та APRI при прогнозуванні тяжкого фіброзу ( $\geq F3$ )**

Включені дослідження	N	AUC (95% ДІ)
Lesmana 2011	117	0,79 (0,65–0,86)

**Таблиця 36: Площа під ROC-кривою (95% ДІ) транзиторної еластографії та APRI при прогнозуванні цирозу ( $\geq F4$ )**

Включені дослідження	N	AUC (95% ДІ)
Kim 2009	130	0,85 (0,78–0,91)

**Таблиця 37: Діагностичні значення TE та APRI для фіброзу ( $\geq F2$ )**

Порогові значення	Включені дослідження	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	КП+	КП-
0,31	Lesmana 2011	67,1	61,4	74,2	52,9	1,74	0,54

**Таблиця 38: Діагностичне значення TE та APRI для тяжкого фіброзу ( $\geq F3$ )**

Порогові значення	Включені дослідження	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	КП+	КП-
0,31	Lesmana 2011	72,4	71,6	45,7	88,7	2,55	0,39

### 8.3.4 Зведені результати досліджень у дітей з хронічним гепатитом B

#### 8.3.4.1 ФіброТест

Одне дослідження (Sokucu 2010) (N=25), включене в цей огляд, вивчало діагностичну точність ФіброТесту в прогнозуванні фіброзу/цирозу печінки у дітей з ХГВ. Це дослідження має невеликий розмір вибірки, тому результати слід інтерпретувати з обережністю. Воно має високий ризик систематичної помилки (не наводиться інформація щодо осліплення референтних результатів, інтервал між референтним і досліджуваним тестами). Деталі оцінки якості можна знайти в додатку N.

**Таблиця 39: Чотирьохпольна таблиця для ФіброТесту**

ФіброТест	Шкала Ishak		Всього
	Наявність вираженого фіброзу	Відсутність вираженого фіброзу	
Точка розподілу	$\geq F3-6$	$< F0-2$	
>0,31	0 (ДІ)	9 (ХП)	9
<0,31	2 (ХН)	14 (ДН)	16

	Шкала Ishak		
Всього	2	23	25

**Таблиця 40: Діагностичне значення ФіброТесту в прогнозуванні фіброзу ( $\geq F3-6$ )**  
(Обчислюється за допомогою чотирьохпольної таблиці, взятої з дослідження)

Порогові значення	Включені дослідження	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	КП+	КП-
0,31	Sokucu 2010	0	$14/23 \times 100 = 60,9$	0	$14/16 \times 100 = 87,5$	0	$(100-0)/60,9 = 1,64$

### 8.3.4.2 АктіТест

Одне дослідження (Sokucu 2010) (N=25), включене в цей огляд, вивчало діагностичну точність АктіТесту в прогнозуванні фіброзу/цирозу печінки у дітей з ХГВ. Дане дослідження містить невеликий розмір вибірки, тому результати слід інтерпретувати з обережністю. Воно має високий ризик систематичної помилки (не наводяться дані щодо засліплення референтних результатів, інтервалу між референтним та досліджуваним тестами; невеликий розмір вибірки). Деталі оцінки якості можна знайти в додатку N.

**Таблиця 41: Чотирьохпольна таблиця для АктіТесту**

	Шкала Ishak		
АктіТест Точка розподілу	Наявність вираженої активності $\geq A2-4$	Відсутність вираженої активності $< A0-1$	Всього
>0,31	4 (ДП)	0 (ХП)	4
<0,31	15 (ХН)	6 (ДН)	21
Всього	19	6	25

**Таблиця 42: Діагностичне значення АктіТесту в прогнозуванні фіброзу ( $\geq F3-6$ )**  
(Обчислюється за допомогою чотирьохпольної таблиці, взятої з дослідження)

Порогові значення	Включені дослідження	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	КП+	КП-
0,36	Sokucu 2010	$4/19 \times 100 = 21,1$	$6/6 \times 100 = 100$	$4/4 \times 100 = 100$	$6/21 \times 100 = 28,6$	0	$100 - 21,1/100 = 0,79$

### 8.3.4.3 Система оцінок APRI

Одне дослідження (McGoogan 2010) (N=11), включене в цей огляд, вивчало діагностичну точність системи оцінок APRI у прогнозуванні фіброзу/цирозу печінки у дітей з ХГВ. Дослідження також включало ВІЛ-інфікованих дітей (N=25). Статистичні показники, такі як чутливість і специфічність були встановлені в загальній змішаній групі (N=36) і не були обмежені пацієнтами з ХГВ. Таким чином, отримані результати слід інтерпретувати з обережністю. Докази містили дуже високий ризик систематичної помилки (малий розмір вибірки, ретроспективний дизайн і включення пацієнтів тільки з повними даними, недоречний інтервал між референтним та досліджуваним тестами, нез'ясовано чи відбувалось засліплення результатів досліджуваного і референтного тестів) і включали також непрямі докази (змішана популяція з ВГВ і ВГС, з 69% гепатиту С). Детальніше щодо оцінки якості можна знайти у додатку N. Відсутні дані для розрахунку чотирьохпольних таблиць, так що чутливість і специфічність наводяться без довірчих інтервалів.

**Таблиця 43: Площа під ROC-кривою (95% ДІ) оцінки APRI в прогнозуванні фіброзу (F2-3)\***

Включене дослідження	N	AUC (95% ДІ)
----------------------	---	--------------

Включене дослідження	N	AUC (95% ДІ)
McGoogan 2010	11	0,64 (0,28–1,00)

\*на основі лише дітей з гепатитом В (N=11)

**Таблиця 44: Точність діагностичного дослідження APRI для фіброзу ( $\geq F2$ )\***

Порогові значення	Включені дослідження	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	КП+	КП-
>0,5	McGoogan 2010	47	90	80	65	4,5	N/A
>1,5		18	100	100	58	0,6	0,8

\*на основі загального дослідження (ВГВ+ВГС (69%); N=36)

**Таблиця 45: Точність діагностичного дослідження APRI для цирозу ( $\geq F2$ )\***

Порогові значення	Включені дослідження	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	КП+	КП-
>0,5	McGoogan 2010	33	73	10	92	1,2	0,9
>1,5		0	91	0	91	0	1,1

\*на основі загального дослідження (ВГВ + ВГС (69%); N=36)

### 8.3.5 Резюме доказів для показників досліджень: ФіброТест, транзиторна еластографія та APRI і у дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом В

Два дослідження порівнювали ФіброТест та ТЕ з біопсією печінки (Castera 2011, Кім 2012В); дослідження Castera 2011 вважалось як таке, що містило високий ризик систематичної помилки і виконувалось у пацієнтів з ХГВ, 61% з яких були безсимптомними носіями. Були отримані наступні результати:

AUC (95%ДІ)		
Kim 2012В	90% (95%ДІ 84 до 97)	87% (95%ДІ 80 до 94)
Castera 2011	71% (95%ДІ 58 до 85)	76% (95%ДІ 63 до 90)
AUC (95%ДІ)		
Kim 2012В	87% (95%ДІ 82 до 92)	91% (95%ДІ 87 до 95)
Castera 2011	74% (95%ДІ 58 до 90)	89% (95%ДІ 80 до 98)

**Таблиця 46**

	ФіброТест	ТЕ
<b>Фіброз</b>		
Чутливість при стандартних порогових значеннях Castera 2011	61% (95%ДІ 45 до 76)	68% (95%ДІ 52 до 81)
Специфічність при стандартних порогових значеннях Castera 2011	81% (95%ДІ 54 до 96)	63% (95%ДІ 35 до 85)
<b>Цироз</b>		
Чутливість при стандартних порогових значеннях Castera 2011	47% (95%ДІ 21 до 73)	73% (95%ДІ 45 до 92)
Специфічність при стандартних порогових значеннях Castera 2011	91% (95%ДІ 79 до 98)	87% (95%ДІ 73 до 95)

Таблиця 47 порівнює три показники всіх досліджень, які надали докази.

**Таблиця 47: Результати доказів різних тестів при різних стадіях фіброзу**

Медіана та діапазон у всіх дослідженнях	ФіброТест	ГЕ	APRI
<b>Фіброз</b>			
AUC (середнє значення(95%ДІ) і діапазон (Д) у всіх дослідженнях)	76% (73–80) Д: від 69 до 90% (7 досліджень) Низька якість	81% (73–86) Д: від 61 до 95% (8 досліджень) Низька якість	71% (63–80) Діапазон: від 63 до 86% (11 досліджень) Низька якість
Чутливість при стандартних порогових значеннях	0,48 61% (45–76) Д: від 54 до 81% (5 досліджень) Низька якість	7,2 кПа 68% (52–81) Д: від 62 до 74% (4 дослідження) Помірна якість	0,5 82% (69–91) (7 досліджень) Д: від 61 до 97% Низька якість 1,5 30% (17–45) (8 досліджень) Д: від 14 до 75% Низька якість
Відповідна специфічність	81% (54–96) Д: від 69 до 91% (5 досліджень)	63% (35–85) Д: від 63 до 88% (4 дослідження)	83% (75–89) (7 досліджень; 0,5) Д: 34 до 86% 88% (79–94) (8 досліджень; 1,5) Д: від 80 до 100%
<b>Цироз</b>			
AUC	76% (67–85) Д: від 68 до 92% (6 досліджень) Низька якість	92% (89–95) Д: 76 до 98% (11 досліджень) Помірна якість	78% (70–86) Діапазон: від 61 до 84% (7 досліджень) Низька якість
Чутливість при стандартних порогових значеннях	0,74 47% (21–73) Д: 42 до 78% (4 дослідження) Низька якість	11,0 кПа 75% (48–93) Д: 73 до 100% (4 дослідження) Низька якість	1,0 67% (35–90) Д: від 47 до 76% (3 дослідження) Низька якість 2,0 41% (21–64) і 20% (10–35) (2 дослідження) Помірна якість
Відповідна специфічність	91% (79–98) Д: від 89 до 97% (4 дослідження)	90% (85–94) Д: від 87 до 92% (4 дослідження)	81% (73–87) Д: від 69 до 81% (3 дослідження; порогове значення 1,0) 85% (76–92%) і 84% (78–88%) (2 дослідження; порогове значення 2,0)

Це також відображено в ROC-кривих порівняльних досліджень, що наведені в розділі G.1,1 додатку G. Виявилось, що мало чим відрізняється ФіброТест, транзиторна еластографія і APRI для визначення фіброзу, але для цирозу печінки, ROC-криві різні, при цьому транзиторна еластографія виявилась найкраща, а найгіршою – система оцінок APRI.

## 8.4 Економічні дані

### Опублікована література

Не виявлено відповідної економічної оцінки порівняння різних методів оцінки тяжкості некрозапальної активності і фіброзу печінки.

При відсутності аналізу ефективності витрат Великої Британії, для допомоги у розгляді економічної ефективності нижче наведена відповідна собівартість.

**Таблиця 48: Витрати методів оцінки тяжкості некрозапальної активності і фіброзу печінки**

Дослідження	Собівартість	Джерело
Біопсія печінки (одноденне втручання)	£528	Референтні ціни NHS a
Транзиторна еластографія (FibroScan)	£250 до £300	Думка експертів
Сироваткові показники фіброзу (ФіброТест)	£150	Думка експертів
Визначення розширеного фіброзу печінки	£75	Думка експертів
Індекс співвідношення аспартатамінотрансферази/загальної кількості тромбоцитів (APRI)	£10	Думка експертів b
Магнітно-резонансна спектроскопія	£163	Думка експертів

(a) Референтні ціни NHS 2010–2011 NHS Trusts and PCTs combined Day Cases HRG Data; GB04Z Endoscopic/Radiology category 1,

(b) наближення, засноване на сукупних витратах на визначення АСТ (£ 5,20) і загального аналізу крові (£ 4,50), отриманих від членів групи, що підготувала рекомендації, їх підрозділом по комерційним послугам.

### Економічні аспекти

Витрати і наслідки неінвазивних методів дослідження функції печінки повинні розглядатися порівняно з дослідженнями, пов'язаними з біопсією печінки, яка на теперішній час вважається золотим стандартом для оцінки фіброзу печінки у пацієнтів з ХГВ.

Біопсія печінки є інвазивною процедурою з асоційованою летальністю між 0,13% і 0,33%<sup>34</sup>. Найбільш частим ускладненням біопсії печінки є біль, який виникає у приблизно 30% пацієнтів, з помірними і сильними болями в 3% і 1,5%, відповідно. Більшість біопсій печінки, виконаних серед дорослих пацієнтів Великої Британії, була одноденною процедурою з використанням місцевих анестетиків і потребувала відпочинку пацієнта впродовж декількох годин після процедури. Відповідно до цієї категорії ресурсів, вартість біопсії печінки приблизно в два рази більша, ніж найбільш ефективне неінвазивна альтернатива.

Також варто відзначити несприятливі події, пов'язані з біопсією печінки. Пацієнт з більш тяжкою формою фіброзу або цирозу печінки, швидше за все, буде мати кровотечу, тому йому варто проводити неінвазивний метод дослідження. Використання неінвазивних методів може зменшити ризик ускладнень і знизити витрати.

Неінвазивні методи пов'язані з більш низькою вартістю, мінімальним дискомфортом пацієнта і відсутністю летальності чи хворобливості. Тим не менш, вони менш точні, ніж біопсія печінки. Помилковий діагноз призведе до призначення непотрібного противірусного лікування. Останнє складає велику вартість (близько £ 500 000 для повнолітньої молодої особи), що призведе до зниження якості життя і ризиків, пов'язаних з вагітністю, в той час як за пацієнтом бажано було б спостерігати і необхідність в лікуванні могла не виникнути.

Пацієнтам все одно доведеться виконати біопсію для того, щоб підтвердити випадки неоднозначних результатів сканування або у пацієнтів, де сканування не підтвердило наявності хвороби, але є клінічна картина свідчить на користь хвороби. Є надія, однак, що дешевша вартість неінвазивних досліджень допоможе уникнути цієї необхідності в проведенні біопсії і тим самим скоротити витрати і поліпшить результати пацієнта.

## 8.5 Доказові дані

### 8.5.1 Клінічні доказові дані

#### 8.5.1.1 Дорослі з хронічним гепатитом В

Для фіброзу в якості цільового стану:

- Вісімнадцять досліджень навели площі під ROC-кривими всіх показників досліджень<sup>6</sup>: ФіброТест (7 досліджень), ТЕ (8 досліджень) і APRI (11 досліджень), деякі порівнювали два або більше теста. Була деяка невідповідність між дослідженнями в AUC для кожного показника тесту. Існує невелика різниця в середній площі під ROC-кривими між тестами, з медіанами в межах від 71% для APRI до 81% для ФіброТесту (низька якість доказів).

- Чутливість-специфічність при оптимальному пороговому значенні, по одному на дослідження, були відображені на ROC-кривій і оцінені візуально. Була незначна різниця між показниками тестів, хоча була деяка неоднорідність між тестами.

- Чутливість і специфічність для «стандартних порогових значень» показали медіану чутливості, з відповідною медіаною специфічності:

- ФіброТест 0,48 (5 досліджень): чутливість 61% (95% ДІ від 45 до 76), специфічність 81% (95% ДІ від 69 до 91%) (середня якість доказів);

- ТЕ 7,2 кПа (4 дослідження): чутливість 68% (95% ДІ від 52 до 81), специфічність 63% (95% ДІ від 35 до 85) (середня якість доказів);

- APRI 0,5 (7 досліджень): чутливість 82% (95% ДІ від 69 до 91), специфічність 83% (95% ДІ від 75 до 89) (низька якість доказів).

- У рамках дослідження порівняння ФіброТесту і ТЕ було продемонстровані дуже схожі результати AUC і чутливості для двох показників тесту, з відповідною специфічністю, яка становила на 20% більше, в одному з досліджень ФіброТесту.

Для цирозу в якості цільового стану:

- В 16 дослідженнях наводились площі під ROC-кривими для дослідження ФіброТесту (6 досліджень), ТЕ (11 досліджень) і APRI (7 досліджень), деякі дослідження порівнювали два або більше тестів. Зазначена деяка невідповідність між дослідженнями ТЕ й ФіброТесту, але серйозна невідповідність для APRI. Площа під ROC-кривою була більшою для ТЕ, ніж для інших показників тестів: середнє значення AUC 92% (95% ДІ від 89 до 95) для ТЕ, 76% (95% ДІ від 67 до 85%) для ФіброТесту і 78% (95% ДІ від 70 до 86) для APRI (всі докази низької якості).

- Пари чутливість-специфічність для стандартних порогових значень, по одному в дослідженні, були нанесені на ROC-кривій і оцінені візуально. Помітною стала різниця між досліджуваними тестами, в наступній послідовності, ТЕ > ФіброТест > APRI, хоча була деяка гетерогенність між дослідженнями.

- Чутливість і специфічність для «стандартних порогових значень» показали медіану чутливості, з наведенням відповідної специфічності:

- ФіброТест на 0,74 (4 дослідження): чутливість 47% (95% ДІ від 21 до 73), специфічність 91% (95% ДІ від 79 до 98%) (низька якість доказів);

- ТЕ 11,0 кПа (4 дослідження): чутливість 75% (95% ДІ від 48 до 93), специфічність 90% (95% ДІ від 85 до 94) (низька якість доказів);

- APRI 1,0 (3 дослідження): чутливість 67% (95% ДІ від 35 до 90), специфічність 81% (95% ДІ від 73 до 87) (низька якість доказів).

- Порівняння ФіброТесту і ТЕ у двох дослідженнях показали дуже схожі AUC в одному дослідженні і на 15% вище значення отримано для ТЕ в іншому дослідженні. Чутливість для двох зазначених тестів в одному дослідженні становила різницю в 26% на користь ТЕ, з подібною відповідною специфічністю.

У трьох дослідженнях вивчалася ТЕ у пацієнтів з різними рівнями АЛТ; одне велике дослідження не показало ніяких істотних відмінностей у чутливості або специфічності між рівнем АЛТ 1×ВМН і нижче порівняно з АЛТ 1–5×ВМН, або для фіброзу або для цирозу.

Були обмежені дані двох інших досліджень, які запропонували використання більш високих порогових значень у пацієнтів з вищими рівнями АЛТ.

### 8.5.1.2 Діти з хронічним гепатитом В

• Два невеликих дослідження у дітей показали наступні результати для визначення фіброзу:

- ФіброТест – при пороговому значенні 0,31 чутливість дорівнює 0%, а специфічність становить 61%, при цьому ППЦ=0% і НПЦ=87,5% (1 дослідження, N=25) (дуже низька якість доказів);

- APRI – при пороговому значенні 1,5 чутливість=18%, специфічність=100%, при ППЦ=100% і НПЦ=58% (1 дослідження, N=36). Однак, це дослідження засноване на змішаній популяції з вірусним гепатитом С та В, в якій пацієнти з гепатитом В склали менш ніж третину (дуже низька якість доказів);

• Два невеликих дослідження у дітей показали наступні результати для визначення цирозу; мали дуже низьку якість доказів:

- APRI – при пороговому значенні 1,5 чутливість=0%, а специфічність=91%, при цьому ППЦ=0% і НПЦ=91% (1 дослідження, N=36). Однак, це дослідження засноване на змішаній популяції вірусного гепатиту В і С (ВГВ N=11), тому його слід інтерпретувати з обережністю (низький рівень придатності).

• Некрозапальна активність:

- АктіТест – при пороговому значенні 0,36 чутливість=21% і специфічність=100%, з ППЦ=100% і НПЦ=28,6% (1 дослідження, N=25).

### 8.5.2 Економічні доказові дані

Не було виявлено відповідної економічної оцінки, яка би порівнювала різні методи оцінки тяжкості некрозапальної активності і фіброзу печінки.

### 8.6 Рекомендації та посилання на докази

Рекомендації	
	<p>14. Переконайтеся, що всі медичні працівники, які направляють дорослих для неінвазивних обстежень стану печінки, пройшли навчання щодо того, як інтерпретувати результати і враховувати супутні фактори, що впливають на еластичність печінки (наприклад, жирові дистрофії печінки, пов'язана з ожирінням або зловживанням алкоголем).</p> <p>15. Обговоріть з пацієнтом точність різних методів обстеження стану печінки, їхні обмеження і ризики.</p> <p>16. Запропонуйте ТЕ в якості початкового обстеження стану печінки дорослим пацієнтам, щойно направленим на обстеження.</p> <p>17. Запропонуйте протівірусне лікування без біопсії печінки дорослим з оцінкою <math>TE \geq 11</math> кПа<sup>ii</sup> відповідно до рекомендації 29.</p> <p>18. Розгляньте проведення біопсії печінки для підтвердження ступеня фіброзу у дорослих з результатами <math>TE</math> 6–10 кПа.<sup>jj</sup> Запропонуйте протівірусне лікування відповідно до рекомендацій 22, 23 і 27–29.</p> <p>19. Запропонуйте проведення біопсії печінки дорослим з результатами <math>TE &lt; 6</math> кПа, якщо вони молодші 30 років і ДНК ВГВ <math>&gt; 2000</math> МО/мл, якщо мають підвищений рівень АЛТ (<math>\geq 30</math> МО/мл для чоловіків і <math>\geq 19</math> МО/мл для жінок), за результатами 2-х досліджень, проведених з</p>

<sup>ii</sup> Дорослі з даними  $TE \geq 11$  кПа, дуже імовірно, мають цироз і підтвердження за допомогою біопсії печінки не потребують.

<sup>jj</sup> Ступінь фіброзу не може бути точно передбачена у дорослих з даними  $TE$  6–10 кПа. За цих обставин, деякі люди можуть обрати біопсію печінки, щоб підтвердити ступінь ураження печінки.



	<p>інтервалом в 3 місяці.<sup>kk</sup> Запропонуйте противірусне лікування відповідно до рекомендацій 22, 23 і 27–29.</p> <p>20. Не пропонуйте проведення біопсії печінки дорослим з даними ТЕ &lt;6 кПа, які мають нормальний АЛТ (&lt;30 МО/мл для чоловіків і &lt;19 МО/мл для жінок), ДНК ВГВ &lt;2000 МО/мл, оскільки вони навряд чи будуть мати прогресуючу хворобу печінки або необхідність в проведенні противірусного лікування (див. рекомендації 22, 23 і 27–29).<sup>3</sup></p> <p>21. Дорослим, які не отримують противірусного лікування, пропонуйте щорічно оцінювати стан печінки за допомогою ТЕ.</p> <p>22. Запропонуйте противірусне лікування дорослим віком до 30 років, які мають ДНК ВГВ &gt;2000 МО/мл і збільшені рівні АЛТ (<math>\geq 30</math> МО/мл для чоловіків і <math>\geq 19</math> МО/мл для жінок) за результатами 2-х досліджень, проведених з інтервалом в 3 місяці, якщо є підтвердження некротичного запалення або фіброзу за даними біопсії печінки або якщо ТЕ &gt;6 кПа.</p> <p>23. Розгляньте противірусне лікування у дорослих пацієнтів з ДНК ВГВ &gt;2000 МО/мл і доказами некротичного запалення або фіброзу за результатами біопсії печінки.</p> <p><b>Діти та молоді особи</b></p> <p>24. Обговоріть точність, обмеження і ризику біопсії печінки при визначенні необхідності противірусного лікування з дитиною або молодого людиною і з батьками або опікунами (за потреби).</p> <p>25. Розгляньте проведення біопсії печінки, як метод для оцінки стану печінки і необхідності противірусного лікування у дітей і молодих людей з ДНК ВГВ &gt;2000 МО/мл і збільшеними значеннями АЛТ (<math>\geq 30</math> МО/мл для чоловіків і <math>\geq 19</math> МО/мл для жінок) за результатами 2-х досліджень, проведених з інтервалом в 3 місяці. Запропонуйте біопсію під загальним наркозом для дітей, які занадто молоді, щоб терпіти процедуру під місцевою анестезією.</p>
Відносні значення різних результатів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чутливість та специфічність для попередньо визначених порогових значень.</li> <li>• Площа під ROC-кривою.</li> <li>• Узагальнені ROC-криві різних досліджень для оптимальних порогових значень.</li> </ul> <p>ГРН розглянула відносну важливість наявності високого хибнонегативного та високого хибнопозитивного рівня. У першому випадку, пацієнти, у яких не було виявлено хвороби при застосуванні дослідження, не матимуть належного лікування і в подальшому мають ризик розвитку прогресування хвороби печінки та ГЦК, хоча спостереження за такими хворими може цьому завадити.</p> <p>В останньому випадку пацієнти з хибнопозитивним результатом дослідження підлягатимуть біопсії або почнуть приймати противірусне лікування і будуть знаходитися під спостереженням для оцінки ефективності. ГРН вважає за необхідне уникати помилково негативного призначення, таким чином чутливість вважається важливішою, ніж специфічність. Вимірювання чутливості і специфічності вимагає визначення порогових величин, але вони не</p>

<sup>kk</sup> Дорослі з оцінкою ТЕ  $\geq 11$  кПа, з великою імовірністю мають цироз і підтвердження за допомогою біопсії печінки не потребують.

	<p>завжди чітко визначені. Тому були взяті три підходи для дослідження корисності неінвазивних тестів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Площа під ROC-кривою (AUC або AUROC) порівнювала в різних дослідженнях кожний показник з визначенням середнього значення.</li> <li>- Форест-діаграма чутливості та специфічності була розроблена на основі попередньо зазначених порогових значення і відображала середнє значення (за відсутності достатніх обґрунтувань для діагностичного метааналізу).</li> <li>- Поєднання чутливості та специфічності при оптимальному пороговому значенні або пороговому значенні, підбраному автором, по одному на дослідження, були нанесені на ROC-криву і криві порівнювались візуально.</li> </ul>
<p>Співвідношення між клінічною користю і шкодою</p>	<p>ГРН вважає біопсію печінки недосконалим золотим стандартом. Біопсія печінки є інвазивною процедурою і здатна мати помилкові результати. Враховуючи ризик ускладнень і небажання пацієнта пройти біопсію печінки, для деяких пацієнтів може надаватись перевага неінвазивним дослідженням. У деяких пацієнтів можна уникнути біопсії печінки, особливо серед тих, у кого виявлений мінімальний фіброз (METAVIR &lt;F2) або з визначеним цирозом печінки (METAVIR F4) шляхом неінвазивних досліджень. Виявлення фіброзу і цирозу може знизити ризик подальших ускладнень, таких як ГЦК і трансплантація печінки.</p> <p>Доказові дані, отримані в 18 дослідженнях, продемонстрували, що для фіброзу характерна незначна різниця між показниками досліджень ФіброТест, TE і APRI для кожного з їх результату: AUC, сумарні ROC-криві, чутливість і специфічність при стандартних порогових значеннях. Середнє значення чутливості для всіх досліджень при стандартних порогових значеннях становило 61–82%, що означає, що більша частина пацієнтів з фіброзом потенційно можуть бути пропущені.</p> <p>Відповідно специфічність варіювала від 63 до 83%. Доказові дані для цирозу відрізнялись: дані 16 досліджень показали, що середня AUC була значно вищою для TE [92% (95% ДІ 89–95)] порівняно з ФіброТестом [76% (95% ДІ 67–85%)] і APRI [78% (95% ДІ 70–86)], без перехрещення ДІ. Візуальний огляд ROC-кривих показав, що TE була кращою, ніж дослідження ФіброТесту або APRI. Середні значення чутливості та специфічності для стандартних порогових значень показали, що TE мала на 26% більше чутливості, ніж ФіброТест, з однаковою специфічністю. Ця середня чутливість для TE при пороговому значенні 11,0 кПа склала 75% (95% ДІ 48–93%) і відповідна специфічність склала 90% (95% ДІ 85–94).</p>
<p>Економічні аспекти</p>	<p>Неінвазивні дослідження візуалізації пов'язані з більш низькою вартістю і меншим дискомфортом пацієнтів, ніж біопсія печінки. Хоча неінвазивні дослідження можуть бути трохи менш точними, ніж біопсія печінки (і, отже, пов'язані з додатковими витратами і зниженням якості життя при неналежному противірусному лікуванні в меншості пацієнтів), ГРН загалом вважає, що використання неінвазивної візуалізації, швидше за все, призведе до зниження витрат і підвищення якості життя і через це, імовірно, представляє найбільш економічно ефективно використання ресурсів NHS.</p> <p>Біопсія, як і раніше, буде мати місце, однак, неінвазивними дослідженнями буде простіше діагностувати більш тяжких пацієнтів,</p>

	<p>тим самим усуваючи для них необхідність в проведенні біопсії. Це дозволить знизити витрати й ускладнення та поліпшити стан пацієнта. Було встановлено, що ТЕ є найбільш точним дослідженням, і з урахуванням високої вартості хибнопозитивних результатів і високої вартості компаратора, біопсії, було вирішено, що це дослідження, імовірно, буде економічно ефективним використанням ресурсів.</p>
Якість доказів	<p>Здебільшого якість доказів була низькою, з великою мінливістю серед досліджень, що не так незвично для діагностичних досліджень з визначення точності вимірювань. Більшість досліджень не мали високого ризику систематичної помилки.</p>
Інші аспекти	<p>ГРН визначає роль неінвазивних методів обстеження як перших серед всіх по виконанню за певних обставин, а можливі й інші методи обстеження, якими можна замінити в інших випадках, залежно від цільового стану (тобто фіброзу або цироз печінки).</p> <p>ГРН вирішила, що чутливість і специфічність досліджень для визначення фіброзу занадто низькі, щоб рекомендувати їх для визначення цього стану, але для цирозу печінки вони можуть бути рекомендовані в якості досліджень, якими можна замінити біопсію печінки у пацієнтів з позитивними результатами. ГРН відзначила, що число людей, які мають помилково позитивний результат, було досить малим і ТЕ може виявити 75% тих, хто має цироз, і таким особам повинно бути запропоноване лікування.</p> <p>ГРН визнала, що серед пацієнтів, які мають негативні результати ТЕ, буде невелика частка пацієнтів з цирозом печінки (хибнонегативні), пацієнти з клінічно значущим фіброзом і ті, у кого клінічно незначущі фіброзу або цироз (істинно негативні).</p> <p>ГРН вважає недоцільним піддавати всю вказану групу біопсії печінки, тому що це означало б, що люди, які не мають клінічно значущого фіброзу, будуть піддаватись без необхідності інвазивним втручанням. Тому вони намагались виявити людей, які достатньо переконливо мали імовірність наявності клінічно значущого фіброзу, і використовували низькі порогові значення в наукових дослідженнях для тако вибору (див. Додаток О.2.2). Значення 6 кПа було використане в двох дослідженнях для виявлення поширеного фіброзу. ГРН відзначила, що навіть якщо деякі люди були пропущені, спостереження буде визначати розвиток більш вираженого фіброзу, який може підлягати зворотньому розвитку при відповідному вірусологічному пригніченню; це може бути ідентифіковано за допомогою подальшого фібросканування.</p> <p>ГРН також зазначила, що люди з пороговим рівнем нижче зазначеного повинні мати АЛТ і ДНК ВГВ нижче 2000 МО/мл, щоб мати впевненість, що пацієнти, яким не буде запропоноване лікування, будуть з малою імовірністю мати фіброзу.</p> <p>Ведення пацієнтів, які мали значення ТЕ 6–11 кПа, повинно бути вирішене наступним чином: пацієнти з підвищеним рівнем АЛТ і ДНК ВГВ <math>\geq 2000</math> МО/мл і старше 30 років швидше за все потребують лікування без необхідності в проведенні біопсії печінки; ті, що мають підвищений рівень АЛТ і ДНК ВГВ <math>\geq 2000</math> МО/мл, але молодше 30 років, повинні бути обстежені з подальшою біопсією печінки і запропонованим лікуванням, якщо гістологічно в них було виявлено некротичне запалення і/або фіброзу; нарешті, ті особи, які мали нормальні рівні АЛТ і ДНК ВГВ <math>&lt; 2000</math> МО/мл, не відповідають</p>

	<p>вимогам лікування і повинні бути належним чином під спостереженням.</p> <p>Було відзначено, що виконання ТЕ часто буває утруднене у людей з більш високим рівнем індексу маси тіла (ІМТ), можливо, більше ніж 26 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>ГРН прийняла до відома наявність інших неінвазивних методів обстеження, таких як розширений фіброз печінки. Всі дослідження щодо розширеного фіброзу печінки виконувались серед пацієнтів з гепатитом С, і жодних досліджень не було виявлено для популяції з ВГВ. Всі неінвазивні тести є опосередкованими, які не визначають безпосередньо фіброз. Таким чином, вони перебувають під впливом інших чинників, включаючи рівень запалення печінки і жирову інфільтрацію. Незважаючи на суперечливі докази впливу АЛТ на точність тесту, ГРН відзначила, що підвищені рівні АЛТ можуть бути пов'язані з іншими причинами, ніж ХГВ. ГРН попереджає, що це буде частиною підготовки з підвищення інформованості запропоновані в рекомендаціях.</p> <p>ГРН відзначила, що може бути виділена підгрупа пацієнтів з підвищеним АЛТ через не пов'язану з алкоголем жирову хворобу печінки або пов'язану з алкоголем хворобу печінки, які також є носіями ВГВ; є ризик того, що ці пацієнти можуть підлягати невідповідному лікуванню гепатиту В через відсутність суперечливих даних біопсії.</p> <p>ГРН вирішила розрізняти активний ХГВ і неактивний ХГВ, при якому підвищення рівня АЛТ відбувається через деякі інші хронічних хвороби печінки, додавши необхідність визначення ДНК ВГВ разом з призначенням ТЕ для виявлення цирозу. У випадку активного ХГВ, ДНК ВГВ може буде виявлена, а в неактивній групі – ДНК ВГВ не буде виявлятися; ГРН встановила порогову межу для будь-якого випадку з виявленим/невиявленим рівнем, <math>\geq 2000</math> МО/мл за даними двох послідовних тестів, оскільки вважає, що імовірно більшість з високими показниками ТЕ будуть мати цироз через ВГВ, і, що важливо, розпочати протівірусне лікування пацієнтів з цирозом печінки якомога швидше.</p> <p>ГРН вважає, що люди з жировою хворобою печінки та алкогольною хворобою печінки у поєднанні з цирозом можуть опинитися під загрозою ускладнень після біопсії печінки і їм не бажано рекомендувати біопсію. Замість цього рекомендований досить частий моніторинг пацієнтів з високим рівнем ТЕ, наприклад, кожні 12–24 тижні, на розсуд лікаря. Якщо рівень ДНК ВГВ можна виявити в кожному окремому випадку, пацієнту буде запропоноване протівірусне лікування. Пацієнтам з підвищеним рівнем АЛТ у зв'язку з іншими чинниками, які мали показник ТЕ 6–10 кПа, буде запропонована біопсія печінки та будуть виявлятися інші причини.</p> <p>Дані щодо використання неінвазивних тестів у дітей відсутні і ГРН зазначила, що вирішальним дослідженням у дітей є біопсія печінки. Тим не менш, була висловлена думка, що не кожна дитина/молода особа потребує біопсії до початку лікування, особливо діти/молоді особи, які пройшли від фази імунної толерантності до фази імунного очищення; у цих пацієнтів лікування може бути розпочато на основі віремії, що триває, при збільшених рівнях активності АЛТ.</p> <p>Серед інших молодих осіб, наприклад мігрантів з ендемічних регіонів</p>
--	---

	<p>з високим вірусним навантаженням і активними трансаміназами, нез'ясовано, як довго вони були в імунно-реактивній фазі інфекційного процесу і вони можуть мати виражений фіброз. Окрім того, біопсія печінки може виявити іншу патологію і уберегти від протівірусного лікування. Таким чином, біопсія печінки буде передувати лікуванню цих молодих людей.</p> <p>За цих причин рекомендації щодо проведення біопсії для дітей і молодих людей передбачають розглядати біопсію печінки з метою оцінки стану печінки у тих, хто має рівні ДНК ВГВ &gt;2000 МО/мл і підвищений рівень АЛТ. Цілком імовірно, що групу, якій буде запропонована біопсія, будуть складати пацієнти, які мають ці показники при первинному огляді, але рекомендації все ще дозволяють проведення біопсії печінки для інших молодих людей з цими показниками на розсуд лікаря. Відповідні рекомендації по лікуванню зазначають, що лікування може бути розпочато на основі або даних фіброзу за результатами біопсії (зазвичай для нових пацієнтів), або більш просто на підставі підвищеного рівня АЛТ при наявності віремії за результатами двох обстежень, в якості міри прогресування хвороби (як правило, в існуючих пацієнтів). Рекомендації щодо лікування, таким чином, охоплюють більш ніж один тип пацієнтів. Звичайна практика буде застосовуватись для дуже маленьких дітей, яким біопсія печінки виконується під загальною анестезією.</p>
--	---

## **EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION, 2012**

### **Оцінка тяжкості патологічного процесу в печінці до початку терапії**

На першому етапі необхідно визначити причинно-наслідковий зв'язок між хронічною HBV-інфекцією й ураженням печінки, оцінити тяжкість патологічного процесу в печінці. Крім того, всім родичам першого ступеня спорідненості та статевим партнерам пацієнтів із хронічною HBV-інфекцією слід рекомендувати визначення сироваткових маркерів HBV-інфекції (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) і вакцинацію за відсутності цих маркерів (A1).

Не у всіх пацієнтів із ХГВ постійно підвищена активність амінотрансфераз. У хворих у фазі імунної толерантності й осіб із неактивним носійством завжди визначається нормальний рівень АЛТ, періоди нормалізації цього показника можуть спостерігатися і в частини пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ. Отже, дуже важливий тривалий медичний нагляд.

- (1) Оцінка тяжкості ураження печінки має охоплювати контроль біохімічних показників, у т. ч. аспартатамінотрансферази (АСТ), АЛТ, гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТ), лужної фосфатази, рівень білірубину, альбуміну плазми і глобулінів, загальний аналіз крові, протромбіновий час і УЗД печінки (A1). Зазвичай активність АЛТ вища, ніж АСТ. Однак при прогресуванні хвороби і розвитку цирозу печінки може бути зворотне співвідношення. Характерні ознаки цирозу – прогресуюче зниження рівня альбуміну плазми і/або підвищення рівня гамма-глобулінів і подовження протромбінового часу, що часто супроводжується зменшенням числа тромбоцитів.
- (2) Виявлення ДНК HBV і визначення її концентрації надзвичайно важливі для діагностики, вирішення питання про проведення терапії та подальшого нагляду за пацієнтами (A1). Украй важливе використання кількісних методів визначення рівня ДНК HBV на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу, що зумовлено їхньою високою чутливістю, специфічністю, точністю і широким динамічним діапазоном [38-41] (A1). Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)

визначила міжнародний стандарт для уніфікації опису концентрацій ДНК HBV [42]. Концентрацію HBV-ДНК у сироватці слід виражати в МО/мл, аби забезпечити можливість порівняння результатів. В одного і того ж пацієнта необхідно використовувати один і той же метод обстеження для оцінки ефективності протівірусної терапії. У даних рекомендаціях значення ДНК HBV указані в МО/мл; для переведення значень, виражених у копіях/мл, у МО/мл значення в копіях/мл ділили на 5.

- (3) Необхідно також проводити систематичний пошук інших можливих причин хронічного захворювання печінки, включаючи ко-інфекцію HDV, HCV і/або ВІЛ (A1). У пацієнтів із хронічною HBV-інфекцією необхідно також визначати антитіла до вірусу гепатиту А (анти-HAV), а за їх відсутності слід рекомендувати щеплення проти HAV. Необхідно також брати до уваги наявність супутніх хвороб, таких як алкогольні, аутоімунні та метаболічні ураження печінки, які супроводжуються стеатозом чи стеатогепатитом (A1).
- (4) Проведення біопсії печінки для визначення ступеня запалення, некрозу і фіброзу часто рекомендується пацієнтам, оскільки дані про морфологічні зміни печінки можуть бути корисні для прийняття рішення про початок терапії (A1).

Показання до біопсії печінки визначають разом із показаннями до терапії. Біопсія також може допомогти виявити інші можливі причини ураження печінки, такі як стеатоз чи стеатогепатит. Попри те, що біопсія печінки – інвазивна процедура, ризик тяжких ускладнень у край низький (1:4 000–10 000). Дуже важливо, щоб при пункційній біопсії розмір отриманого зразка був достатньо великим для точного судження про ступінь ураження печінки і вираженості фіброзу [43] (A1). Біопсії зазвичай не потребують хворі з клінічними ознаками цирозу печінки, а також пацієнти, яким терапія показана незалежно від ступеня активності процесу і стадії фіброзу (A1). Зростає зацікавленість використанням неінвазивних методів, які дозволяють оцінювати вираженість печінкового фіброзу. Ці методи, які ґрунтуються на визначенні серологічних параметрів чи проведенні непрямої еластографії, можна використовувати замість чи як доповнення біопсії [44–51]. Транзиторну еластографію як неінвазивний метод широко застосовують у Європі. Цей метод забезпечує високу точність у діагностиці цирозу печінки, хоча трактування її результатів може бути утруднене при вираженому запаленні з високою активністю АЛТ, а також через відсутність єдиних критеріїв оцінки ущільнення печінки як ознаки фіброзу в різних дослідженнях [52, 53].

## NICE CG 165 «HEPATITIS B (CHRONIC) DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS», 2013

### 9 ГЕНОТИПУВАННЯ

#### 9.1 Вступ

Існує десять генотипів ВГВ (А–J) з міжгруповою різницею більше 8% в повній нуклеотидній послідовності<sup>9,49,70</sup>. Поширеність кожного генотипу змінюється залежно від географічного розташування, а також кожен генотип вводиться міграцією інфікованих людей. У дослідженні 293 пацієнтів з Великої Британії найбільш поширеним був генотип D (42,7%), потім С (18%), В (17%), А (14%), Е (8%) і G (0,3%). Генотип ВГВ відрізняється залежно від етнічної приналежності: серед білих людей переважають генотипи А (46%) і D (46%), серед китайців – генотипи В (44%) і С (46%), серед чорних африканців – генотипи А (21%) і Е (43%); і в Пакистані – генотип D (97%).<sup>30</sup>

Огляд даних 2002 року узагальнив результати спостережень і виявив, що генотипи В і С були найбільш поширені в тих країнах, де була найвищою ендемічність, яка посилюється шляхом перинатального та вертикального інфікування, які характерні для азіатських країн.<sup>46</sup> Тому генотип ВГВ, як прийнято вважати, відіграє важливу роль у прогресуванні залежного від ВГВ ураження печінки і у відповіді на лікування інтерфероном.<sup>32</sup> Зокрема, різні генотипи визначають строки сероконверсії, стійкості ремісії, активності некротичного запалення та швидкості розвитку ГЦК.

Генотипування все ще використовується в якості наукового інструмента у Великій Британії і в даний час не використовується для визначення лікування на основі ІФН. Тим не менш, з такою високою часткою популяції з генотипуванням ВГВ виникає питання щодо необхідності генотипування на теперішній час. Генотип може служити маркером для епідеміологічного розслідування материнської передачі, сімейного групування та географічного розподілу штамів ВГВ, а також надання важливої інформації щодо прогнозу і результатів лікування пацієнта. Цілком можливо, що використання рутинного генотипування могло б допомогти виявити тих, хто має більш високий ризик прогресування хвороби, так щоб лікування на основі ІФН могло бути розпоче раніше.<sup>19,47</sup>

#### 9.2 Питання для обговорення:

**Яка клінічна ефективність та витрати – практична ефективність генотипування для визначення необхідності противірусного лікування у людей з ХГВ?**

Це питання можна розглядати з двох сторін: або шляхом проведення аналізу підгруп під час втручання залежно від генотипу і спостерігаючи за взаємодією (наприклад, порівняно зокрема противірусних препаратів з плацебо/іншого компаратора), або шляхом вивчення прогностичної здатності різних генотипів людей у лікуванні противірусними препаратами, зокрема для того, щоб передбачити відповідь на лікування.

Протокол по аналізу втручання надається у розділі противірусних препаратів, а протокол для прогностичного аналізу надається в цьому розділі, з докладним описом у додатку С.

**Таблиця 49: Характеристики ПВПР питань для розгляду**

<b>Популяція</b>	Діти, молоді особи і дорослі з ХГВ, які отримують противірусне лікування
<b>Прогностичні фактори</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявність чи відсутність певних генотипів</li> <li>• Різні генотипи порівняно один з одним</li> </ul>

<b>Результати</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зниження ДНК ВГВ в сироватці крові</li> <li>• Виявлення ДНК ВГВ</li> <li>• Втрата HBeAg/сероконверсія</li> <li>• Втрата HBsAg/сероконверсія</li> <li>• Нормалізація рівня АЛТ</li> <li>• Частота резистентності</li> <li>• Будь-яки комбінований кінцевий результат, включаючи викладені вище результати</li> </ul>
<b>Дизайн дослідження</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняння протівірусного лікування з плацебо/ламівудином та стратифікацією за генотипом за результатами РКД</li> <li>• Проспективні і ретроспективні когортні дослідження</li> </ul>

### 9.3 Клінічні дані відповіді пацієнтів з ХГВ на протівірусне лікування відповідно до генотипу

Для прогностичного аналізу ми шукали проспективні і ретроспективні когортні дослідження пацієнтів для порівняння відповіді на протівірусні препарати в залежності від генотипу ВГВ. Результати представлені окремо для HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів і пацієнтів з різним протівірусним лікуванням. Лікування було обмежене Пег-ІФН (оскільки вони рекомендуються в якості терапії першої лінії) та ЛАМ і АДФ (представники нуклеазидів).

Дані наведені нижче в наступній підгрупі:

- Лікування Пег-ІФН  $\alpha$  (2a і 2b)
  - НBeAg-позитивні пацієнти
  - НBeAg-негативні пацієнти
- Лікування ЛАМ
  - НBeAg-позитивні пацієнти
  - НBeAg-негативні пацієнти
- Лікування АДФ
  - НBeAg-позитивні пацієнти
  - НBeAg-негативні пацієнти

В огляді, присвяченому вивченню лікування протівірусними препаратами, не було відповідних досліджень, присвячених аналізу підгруп, і тільки одне дослідження, Lau 2005, надало аналіз підгруп залежно від генотипу.

У прогностичний аналіз було включено 40 оглядових спостережень. Повна інформація про всі дослідження наведені в таблицях доказів і форест-діаграмах, але в цей розділ були включені тільки узагальнені дані багатофакторного аналізу; це було повідомлено в 15 дослідженнях. Див. діаграму у Додатку G, таблиці доказів в дослідженні в додатку E і список винятків у додатку L.

Здебільшого, якість досліджень була прийнятною в 15 дослідженнях. В одному дослідженні (Hsieh 2009), яке не вважається належним щодо виконання оцінки, наведені результати лінійного регресійного аналізу безперервної змінної, часу до появи резистентності. ГРН було попередньо визначено, що ключовими коваріатами, які повинні бути включені в багатофакторний аналіз (поряд з генотипом), був рівень АЛТ; всі багатофакторні аналізи, за винятком одного (Suzuki 2003), включали це. Відношення подій до коваріат було  $>10$  в 5 дослідженнях (Kobayashi 2006, Suzuki 2003, Westland 2003, Yuen 2004, Zheng 2008), від 5 до 10 – в 5 дослідженнях (Bonino 2007, Chien 2003, Fan 2012, Janssen 2005, Sonneveld 2012) і  $<5$  – в 4 дослідженнях (Buti 2007, Chen 2011, Tseng 2008, Zhao 2007).

П'ять досліджень (Buti 2007, Fan 2012, Kobayashi 2006, Suzuki 2003, Westland 2003) мали змішану популяцію позитивності HBeAg і всі, крім одного з них (Westland 2003), включали HBeAg-статус в багатофакторній моделі; такий змішаний позитивний результат аналізу вважався мірою опосередкованості популяції. Чотири дослідження об'єднали втручання, які зазвичай не враховуються в аналізі (Bonino 2007, Janssen 2005, Sonneveld 2012, Zhao 2007).



### 9.3.1 Пацієнти з хронічним гепатитом В на Пег-ІФН $\alpha$

#### 9.3.1.1 Результати включених досліджень з багатофакторного аналізу

**Таблиця 50: Резюме досліджень, включених в аналіз дослідження тестування генотипу у пацієнтів з ХГВ на Пег-ІФН  $\alpha$  ( $\alpha$ -2a і  $\alpha$ -2b)**

Дослідження	Визначення генотипу	Популяція	Результати	Деталі багатофакторного аналізу
<b>НВеАg-позитивні</b>				
Chen 2011(N=88)	В проти С; також досліджувалася мутація <b>precure і core</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НВеАg +</li> <li>• Пацієнти, які отримують Пег-ІФН впродовж 6 місяців; спостереження 24 тижні після лікування</li> <li>• До лікування ДНК ВГВ 41% &gt; 10<sup>8</sup> копій/мл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Втрата НВеАg в кінці 24 тижня спостереження (34 подій)</li> <li>• сероконверсії НВеАg після 24 тижнів спостереження (32 події)</li> <li>• Комбінована відповідь: ДНК ВГВ &lt;10<sup>5</sup> копій/мл + НВеАg сероконверсія + АЛТ (24 тижнів спостереження) (25 подій)</li> </ul>	9 предикторів: генотип В проти С, вік, стать, АЛТ ≤ 200, загальний білірубін, зразки НВеАg до лікування: гранична межа ≤ 200, ДНК ВГВ ≤ 8 log <sub>10</sub> , Т1846 мутація, А1896 мутація. Події/коваріати =3,8
Janssen 2005	А проти С А проти D В проти С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НВеАg +</li> <li>• Пацієнти, які отримують Пег-ІФН ± ЛАМ впродовж 52 тижнів</li> </ul>	Втрата НВеАg (кінець 26 тижня спостереження) (89 подій)	Для стійкої відповіді на 26-му тижні після лікування: близько 17 предикторів – вік, стать, маса тіла, етнічна приналежність (біла, азіатську, інша/змішана), передача ВГВ (вертикальна, статевим шляхом/парентеральна, невідомо), АЛТ, ДНК ВГВ, ВГВ генотип (А, В, С, D і ін), історія цирозу, попереднє лікування інтерфероном в анамнезі, попереднє лікування ламівудином. Співвідношення події/коваріати =5,2
Sonneveld 2012 (засноване на Janssen 2005)	А проти В, С, D, дослідження мутації РС/BCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НВеАg +</li> <li>• Пацієнти, які отримують Пег-ІФН ± ЛАМivudine впродовж 52 тижнів</li> </ul>	Відповідь визначена як втрата сироваткового НВеАg і рівень ДНК ВГВ <10 000 копій/мл в кінці 26 тижня спостереження (n=41 подія)	7 предикторів: АЛТ, ДНК ВГВ, генотип ВГВ (А, В, С, D), вік, наявність дикого типу (вірусу дикого типу проти не дикого типу (виявлення РС і/або мутуючий BCP). Події/коваріати =5,9
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• НВеАg +</li> <li>• Пацієнти, які отримують Пег-ІФН або ІФН 24 тижні</li> </ul>	Комбінована відповідь: ДНК ВГВ <10 <sup>5</sup> копій/мл + втрата НВеАg + нормальний рівень АЛТ (24 тижні спостереження)	6 предикторів - вік, стать, генотип (С порівняно з В), вихідний рівень АЛТ, ДНК ВГВ (вихідний рівень) і лікування (без ефекту). Події/коваріати =4,8
<b>НВеАg-негативні</b>				
Bonino 2007	А проти В проти С проти D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НВеАg –</li> <li>• Пацієнти, які отримують Пег-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комбінована відповідь: нормалізація АЛТ +</li> </ul>	14 предикторів - вік, стать, генотип (4 категорії), етнічна приналежність, маса тіла,

Дослідження	Визначення генотипу	Популяція	Результати	Деталі багатофакторного аналізу
		ІФН ± ламівудин впродовж 48 тижнів	ДНК ВГВ <20 000 (24 тижні спостереження; 131 подія)	оцінка ІК, сироватковий рівень АЛТ (скринінг і вихідний рівень), сироватковий рівень ДНК ВГВ (вихідний рівень). Співвідношення події/коваріати =9,4
<b>Комбіновані (HBeAg-позитивні та HBeAg-негативні)</b>				
Fan 2012	В проти С; визначення експресії IFNAR 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Змішана група HBeAg + і - (60,6%/73,7% позитивні для генотипу В/С</li> <li>Пег-ІФН впродовж 6 місяців</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінована відповідь: нормалізація АЛТ на 26 тижні і втрата ДНК ВГВ на 24 тижні спостереження (30 подій)</li> </ul>	6 предикторів – IFNAR 2 експресія в печінці, рівень АЛТ, вік, стать, HBeAg статус, Генотип, ДНК ВГВ. Події/коваріати =5,0

### 9.3.1.2 Висновки з аналізу підгруп з порівняння лікування

В одному дослідженні (Lau 2005) були представлені дані по генотипу, що дозволило виконувати аналіз підгруп дослідження, яке порівнює Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і плацебо проти ламівудину і Пег-ІФН з ЛАМ проти ЛАМ. Дослідження не стратифікувалось за генотипом до рандомізації, і цей аналіз підгрупи не був попередньо встановлений. Результати для числа пацієнтів з сероконверсією HBeAg впродовж 24 тижнів наведені у Додатку G. Для обох порівнянь дослідження відмінностей підгруп не показало ніякої різниці між генотипами ( $I^2=0\%$ ), у тому числі для генотипу А порівняно з не-А, але є небагато пацієнтів з генотипом А.

### 9.3.1.3 Результати досліджень, включених в багатофакторний аналіз

Багатофакторний аналіз п'яти групових досліджень були визначені для порівняння відповіді на Пег-ІФН  $\alpha$  (2a і 2b) у HBeAg-позитивних пацієнтів з ХГВ, враховуючи генотип (Chen 2011, Fan 2012, Janssen 2005, Sonneveld 2012 Zhao 2007). Sonneveld 2012 був окремим аналізом даних Janssen 2005; популяція в Fan 2012 була від 61 до 73% HBeAg-позитивною, залежно від генотипу.

Два дослідження (Janssen 2005, Zhao 2007) вивчали «звичайну» вихідну характеристику в якості коваріат поряд з генотипом в багатофакторному аналізі та три дослідження вивчали незалежну здатність генотипу прогнозувати у присутності (1) експресії типу 1 ІФН  $\alpha$  субодиниці  $\beta$ -рецепторів в печінці (Fan 2012) і (2) мутацій в **precore** і базальному **core** промоторі (Chen 2011, Sonneveld 2012). Всі аналізи включали рівень АЛТ (який за думкою ГРН є ключовим чинником, що погіршує стан пацієнта).

Дослідження Zhao 2007 включало порівняння лікування (Пег-ІФН проти ІФН), але було повідомлено, що не було жодного ефекту від лікування, і тому поєднані дані від всіх пацієнтів Fan 2012 не дали жодних чисельних результатів, але встановлено, що генотип В порівняно з С не був значущим для пацієнтів (змішані HBeAg-позитивні і HBeAg-негативні). Інші результати наводяться в Додатку G і викладені в таблиці GRADE нижче.

Таблиця 51: Генотип В порівняно з генотипом С

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість	
Кількість Досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Генотип В	Генотип С	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>Втрата HBeAg (кінець 26 тижня спостереження)</b>												
1	Janssen 2005	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки <sup>(а)</sup>	Незначна	Незначна <sup>(б)</sup>	Значна <sup>(с)</sup>	Багатофакторний аналіз	10/23 (44%)	11/39 (28%)	СШ 2,20 (0,70–0,7)	157 на 1000 (від 52 до 439)	Низька
<b>Втрата HBeAg+ негативний рівень ДНК ВГВ+ нормальні рівні АЛТ (кінець 26 тижня спостереження)</b>												
2	Chen 2011 Zhao 2007	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки <sup>(д)</sup>	Незначна	Незначна <sup>(е)</sup>	Незначна	Багатофакторний аналіз	25/48 та 16/60	9/40 та 13/170	СШ 7,20 (2,10–24,69) та 5,29 (2,18–12,82)	451 на 1000 (від 154 до 653) та 228 на 1000 (від 76 до 438)	Середня
<b>Кліренс HBeAg (втрата або сероконверсія) в кінці 24 тижня спостереження</b>												
2	Chen 2011	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки <sup>(с)</sup>	Незначна	Незначна	Незначна	Багатофакторний аналіз	20/48	5/40	СШ 4,40 (1,20–16,13)	261 на 1000 (від 21 до 572)	Середня

(а) Події/коваріати 5; але знизило 1 у комбінації з опосередкованістю.

(б) 48,8% вибірки отримували комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2b + ЛАМ. Проте, автори повідомили, що між двома групами лікування не спостерігалось різниці.

(с) Довірчий інтервал широкий і перетинає нуль.

(д) Chen 2011 події/коваріата 3,8; Zhao 2007 події/коваріата 4,8

(е) Chen 2011 події/коваріата 2,8

(ф) 1 з 2 досліджень (Zhao, 2007) мало 50% пацієнтів, які отримували ІФН, але автори засвідчують, що не було ніякої відмінності між втручаннями.

Таблиця 52: Генотип А проти С

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість Досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Генотип А	Генотип С	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Втрата HBeAg (кінець 26 тижня спостереження)</b>											
1 Janssen 2005	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки (a)	Незначна	Значна (b)	Незначна	Багатофакторний аналіз	42/90 (46,7%)	11/39 (28,2%)	СШ 3,60 (1,40–8,90)	304 на 1000 (від 73 до 496)	Середня
<b>Втрата HBeAg+ рівень ДНК ВГВ &lt;10 000 копій (кінець 26 тижня спостереження)</b>											
1 Sonneveld 2012	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки (c)	Незначна	Незначна (b,d)	Незначна	Багатофакторний аналіз	Відсутні дані	Відсутні дані	СШ 9,09 (1,40–9,26)	Неможливо обрахувати	Низька

(a) Події/коваріати 5,9; але зменшено на 1 у зв'язку із опосередкованістю прогностичного фактору

(b) ≈50% вибірки отримували комбіноване лікування Пег-ІФН α-2b + ЛАМ. Проте, автори повідомили, що між двома групами лікування не було різниці у відповіді на лікування.

(c) Події/коваріати 5,9; але зменшено на 1 у зв'язку із опосередкованістю

(d) Порогова межа ДНК ВГВ 10 000 копій

NS: статистично не значуще

Таблиця 53: Генотип А проти В

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість Досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Генотип А	Генотип В	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Втрата HBeAg+ рівень ДНК ВГВ &lt; 10 000 копій (кінець 26 тижня спостереження)</b>											
1 Sonneveld 2012	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки (а)	Незначна	Рнчна (b,d)	Значна(d)	Багатофакторний аналіз	Відсутні дані	Відсутні дані	СШ 1,79 (0,45–7,14)	Неможливо обрахувати	Дуже низька

(a) Події/коваріати 5,9; але зменшено на 1 у зв'язку із опосередкованістю прогностичного фактору

(b) ≈50% вибірки отримували комбіноване лікування Пег-ІФН α-2b + ЛАМ. Проте, автори повідомили, що між двома групами лікування.

(c) Порогова межа ДНК ВГВ при 10 000 копій

(d) Довірчий інтервал широкий і перетинає нуль

Таблиця 54: Генотип А проти D

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість Досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Генотип А	Генотип D	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Втрата HBeAg (кінець 26 тижня спостереження)</b>											
1 Janssen 2005	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки (а)	Незначна	Значна (b)	Незначна	Багатофакторний аналіз	42/90 (46,7%)	26/103 (25%)	СШ 2,40 (1,30–4,43)	195 на 1000 (від 53 до 347)	Середня
<b>Втрата HBeAg+ рівень ДНК ВГВ &lt; 10 000 копій (кінець 26 тижня спостереження)</b>											
1 Sonneveld 2012	Когортне дослідження	Значний ризик систематичної помилки (с)	Незначна	Рнчна (b,d)	Значна(с)	Багатофакторний аналіз	Відсутні дані	Відсутні дані	СШ 2,86 (0,90–9,09)	Неможливо обрахувати	Дуже низька

(a) Події/коваріати 5; але зменшено на 1 у зв'язку із опосередкованістю

(b) ≈50% вибірки отримували комбіноване лікування Пег-ІФН α-2b + ЛАМ. Проте, автори повідомили, що між двома групами лікування

(c) Події/коваріату 5,9; але зменшено на 1 у зв'язку із опосередкованістю прогностичного фактора

(d) Порогова межа ДНК ВГВ при 10 000 копій

(e) Довірчий інтервал широкий і перетинає нуль

### 9.3.2 HBeAg-негативні пацієнти з ХГВ, які лікуються Пег-ІФН ( $\alpha$ -2a і $\alpha$ -2b)

#### 9.3.2.1 Висновки аналізу підгруп з порівняння лікування

В одному з досліджень (Bonino 2007) представлені дані РКД Marcellin 2004, в якому порівнювалось лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2a + плацебо проти ламівудину і Пег-ІФН + ЛАМ проти ЛАМ залежно від генотипу. Дослідження Marcellin не було стратифіковано за генотипом, аналіз підгрупи не був попередньо визначений. Результати наведені у Додатку G. Дослідження для підгруп різнилися між генотипами ( $I^2=0\%$ ), навіть для генотипу С порівняно з не-С ( $I^2=23\%$ ).

Тим не менш, при порівнянні Пег-ІФН та ЛАМ проти ЛАМ була відзначена суттєва різниця між генотипами  $I^2=78\%$ , а для генотипу В порівняно з не-В становила  $I^2=93\%$ .

Дослідження також вивчало взаємозв'язок між лікуванням і генотипом у групі пацієнтів, які отримували монотерапію Пег-ІФН або монотерапію ламівудином у багатофакторному логістичному регресійному аналізі (див. нижче). Не було відзначено значної взаємодії ( $p=0,637$ ), що вказує на те, що рівень комбінованої відповіді був вищим для Пег-ІФН проти ЛАМ, незалежно від генотипу.

З іншого боку, при проведенні багатофакторного аналізу, обмеженого пацієнтами, які отримували монотерапію Пег-ІФН + ЛАМ, взаємодія між лікуванням і генотипом була значущою ( $p=0,027$ ). Після поправки на вік, вихідний рівень АЛТ і вихідний рівень ДНК ВГВ, порівняння Пег-ІФН в поєднанні з ламівудином з монотерапією Пег-ІФН в багатофакторному аналізі дав наступні результати:

- У генотипі В: ВР=3,5 (95% ДІ від 1,3 до 9,1); ризик в контрольній групі 19/43 (44%)
- У генотипі D: ВР=0,4 (95% ДІ від 0,1 до 1,2); ризик в контрольній групі 9/55 (16%)

#### 9.3.2.2 Результати включених досліджень з багатофакторним аналізом

Дослідження віддалених результатів (Bonino 2007) з РКД (Marcellin, 2004) було присвячене порівнянню відповіді на Пег-ІФН  $\alpha$  серед HBeAg-негативних пацієнтів з ХГВ. Багатофакторний підгруповий аналіз був виконаний серед пацієнтів, які отримували Пег-ІФН з або без ламівудину), і тільки одне порівняння генотипів мали значимі результати, С порівняно з D, див. Додаток G.

**Таблиця 54: Генотип А проти D**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість Досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Генотип А	Генотип D	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>ДНК ВГВ &lt;20 000 копій/мл + нормальний рівень АЛТ (кінець 24 тижня спостереження)</b>											
1 Bonino 2007	Когортне дослідження	Відсутність серйозної систематичної помилки <sup>(a)</sup>	Відсутня виражена невідповідність	Виражена <sup>(b)</sup>	Відсутня виражена	Багатофакторний аналіз	3/11(27%)	9/55(16%)	СШ 3,30 (1,70 до 6,41)	Більше 229 на 1000 (від більше 86 до більше 393)	Помірна

- (a) Події/коваріату  $>10$ ;
- (b)  $\approx 50\%$  вибірки отримували комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2b + ЛАМ. Порогове значення ДНК ВГВ при 20 000 копій.

### 9.3.3 Пацієнти з ХГВ на ламівудині і адефовірі

#### 9.3.3.1 Результати включених досліджень з багатофакторним аналізом

**Таблиця 56: Результати досліджень, включених в огляд визначення генотипу для пацієнтів з ХГВ, які лікуються ламівудином**

Дослідження	Вивчення генотипу	Популяція	Результати	Деталі багатофакторного аналізу
Yuen 2004	В проти С	НВеАg +	Вірусологічні прорив з опором (43 події)	Регресійний аналіз Кокса трьох предикторів: генотип (В порівняно з С), Рівні ДНК ВГВ, рівень АЛТ на момент виявлення. Співвідношення подій/коваріати = 14,3, Тільки р-значення повідомили для генотипу ( $p=0,95$ )
Tseng 2008 (ретроспективний аналіз)	В проти С	НВеАg +, 3,6% Цироз	НВеАg сероконверсія (кінець лікування, 6 місяців спостереження) (29 події)	Багатофакторний аналізі 8 предикторів: вік, стать, АЛТ рівень до лікування, тривалість лікування, додаткове лікування після сероконверсії НВеАg, вірусне навантаження і генотип В порівняно з С; попередня використання ламівудину, співвідношення подій/коваріата = 3,6, Тільки рівень значимості дається ("немає значної різниці")
Suzuki 2003	В проти С	НВеАg-**, 13,2% Цироз, з яких 47% НВеАg +	• Нормалізація АЛТ, негативний рівень ДНК ВГВ (кінець 1, 2 років лікування) • Резистентність	Для розвитку резистентності під час лікування, (n=60 подій), 3 предиктори - рівень ДНК ВГВ, НВеАg (позитивні та і негативні) і стадія гепатиту. Генотип не має значення при одновимірному аналізі
Kobayashi 2006	В проти С	НВеАg-** 53% НВеАg позитивний	• Резистентність (208 подій) • Розвиток прориву гепатиту (близько 176 подій)	Багатофакторний аналіз Кокса щодо розвитку прориву гепатиту і для резистентності, Предиктори не з'ясовані, але, для резистентності, принаймні генотип А порівняно з В порівняно з С і стан НВеАg. Для проривного гепатиту, принаймні, рівень АЛТ, цироз печінки, стан НВеАg, ДНК ВГВ, генотип
Chien 2003	В проти С	НВеАg+	Нормалізація рівня АЛТ+не виявлення ДНК ВГВ+ сероконверсія НВеАg (43 події)	Для стійкої відповіді впродовж лікування, (N=43 події), 5 предикторів - вік, рівень АЛТ, генотип В порівняно з С, додатковий час лікування після сероконверсії і загальний час лікування Співвідношення події/коваріати = 8,6, Пацієнти з відсутніми значенням не включались
Hsieh 2009 (b)	В проти С	Більшість НВеАg+	-Ранній початок появи резистентності до ламівудину (впродовж перших 12 місяців	Багатофакторний Multivariable лінійний регресійний аналіз на безперервну змінну, час до резистентності



Дослідження	Вивчення генотипу	Популяція	Результати	Деталі багатофакторного аналізу
			лікування) - Резистентність до ламівудину (кінець лікування)	

**Таблиця 57: Результати досліджень, включених в огляд генотипу тестування для пацієнтів з хронічним гепатитом В, які лікуються адефовіром**

Дослідження	Вивчення генотипу	Популяція	Результати	Деталі багатофакторного аналізу
Zheng 2008	В проти С	HBeAg +	Рання вірусологічна відповідь (24 тижні лікування), (57 подій) • Втрата HBeAg (кінець 48 тижнів лікування), • Сероконверсія HBeAg (кінець 48 тижнів лікування), • Нормалізація АЛТ (кінець 48 тижнів лікування)	Для результатів первинної вірусологічної відповіді, 3 предиктори: вік, рівень АЛТ і ДНК ВГВ. Генотип В порівняно з С статистично не значущим при одновимірному аналізі
Westland 2003	А, В, С, D	HBeAg +, -	Зниження ДНК ВГВ після 48 тижнів (269 подій)	Багатофакторний аналіз включає 9 предикторів: вік, рівень АЛТ, рівень ДНК ВГВ і генотипи А до G Співвідношення події/коваріати >10, Статус HBeAg поєднаний і без поправки
Buti 2007	А проти D	Змішана група HBeAg + та -, 13,2% Цироз, з яких 47% HBeAg +	вірусологічна відповідь після 12 місяців (38 подій), втрата HBeAg	Для вірусологічної відповіді, 10 предикторів: вік, ІМТ, тривалість лікування ламівудиним, базових рівнів АЛТ, і концентрації ДНК ВГВ, стать, генотип ВГВ, статус HBeAg, цироз печінки, група лікування (монотерапія АДФ або комбінація АДФ та ЛАМ + комбінація ЛАМ). Співвідношення подій/коваріати =3,8

### 9.3.4 HBeAg-позитивні пацієнти з ХГВ, які отримували лікування ламівудином

П'ять досліджень (Chien 2003, Kobayashi 2006, Suzuki 2003, Tseng 2008, Yuen 2004) надали багатофакторний аналіз різних генотипів осіб, які отримують лікування ламівудином. Багатофакторні аналізи проводилися для показників ефективності та резистентності.

Чотири дослідження повідомили, що результат визначення генотипу не був значущим для наступних результатів:

- сероконверсія HBeAg (Tseng 2008; немає істотних відмінностей між генотипами В і С);
- вірусологічний прорив з мутаціями YMDD (Yuen 2004;  $p=0,95$  для генотипу В порівняно з генотипом С);
- загострення гепатиту під час лікування (Kobayashi 2006; не має істотного значення для генотипу В порівняно з генотипом С);
- розвитку резистентності (Suzuki 2003; не має істотного значення для генотипу Порівняно з генотипом С, хоча 96% пацієнтів мали генотип С);

мали генотип С);

Два інших дослідження представлені в діаграмах у додатку G і в таблицях GRADE нижче.

**Таблиця 58: Профіль клінічних доказів: Генотип В порівняно з генотипом С**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Результат		Якість
Кількість Досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Генотип А	Генотип D	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Повна відповідь (Нормальний рівень АЛТ + втрата ДНК ВГВ + сероконверсії до анти-HBe) на 12 місяці</b>											
1 Chien 2003	Когортне дослідження	Відсутність серйозної систематичної помилки <sup>(a)</sup>	Відсутня виражена невідповідність	Відсутність вираженої опосередкованості <sup>(b)</sup>	Відсутня виражена	Багатофакторний аналіз	38/62(61,3%)	5/20(25%)	СШ 5,92 (від 1,61 до 21,77)	Більше 414 на 1000 (від більше 88 до більше 629)	Помірна
<b>Резистентність- початок резистентності впродовж лікування</b>											
1 Kobayashi 2006	Когортне дослідження	Відсутність серйозної систематичної помилки	Відсутня виражена невідповідність	Виражена опосередкованість <sup>(b)</sup>	Виражена	Багатофакторний аналіз	11/38(28,9%)	185/449(41,2%)	СШ 0,81 (від 0,41 до 1,61)	Менше 62 на 1000 (від менше 216 до більше 163)	Низька

(a) Події/коваріати =8,6;

(b) Змішана за HBeAg

(c) Широкий довірчий інтервал перетинає нуль

Таблиця 59: Профіль клінічних доказів: Генотип А порівняно з В

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Результат		Якість
Кількість Досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Генотип В	Генотип С	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Резистентність- початок резистентності впродовж лікування</b>											
1 Kobayashi 2006	Когортне дослідження	Виражена (а)	Відсутня виражена невідповідність	Виражена опосередкованість <sup>(б)</sup>	Відсутність вираженої неточності	Багатофакторний аналіз	12/15 (80%)	11/38 (28,9%)	ВР 2,78 (від 1,08 до 7,12)	Більше 324 на 1000 (від 19 до 623)	Низька

(а) Відсоток пацієнтів з генотипом А низький (3%)

(б) Змішана HBeAg позитивність

### 9.3.5 Пацієнти з ХГВ, які отримували лікування адефовіром

За результатами трьох досліджень (Buti 2007, Westland 2003, Zeng 2008) був викладений багатофакторний аналіз різниці генотипів для пацієнтів, які отримують лікування АДФ. Всі дослідження не показали значного незалежного впливу генотипу, крім того не були надані жодні деталі.

Дослідження показали, що вплив генотипу не був значущим для наступних результатів:

- початкова вірусологічна відповідь (Zeng 2008; не є статистично значущим при одновимірному аналізі між генотипами В та С у HBeAg-позитивних пацієнтів);
- вірусологічна відповідь після 48 тижнів (Westland 2003; ніяких істотних відмінностей у відповіді серед генотипів від А до D у людей зі змішаним HBeAg-статусом);
- вірусологічна відповідь після 12 місяців (Buti 2007; немає істотної різниці між генотипами А і D у пацієнтів зі змішаною HBeAg-позитивністю і резистентністю до ЛАМ).

## 9.4 Економічні дані

### Опубліковано література

Не було виявлено відповідної економічної оцінки, яка би порівнювала дослідження з генотипуванням і без генотипування.

### Новий аналіз ефективності витрат

Цій області приділялась першорядна увага при проведенні нового аналізу ефективності витрат.

Представлені нижче резюме методів і результатів, заснованих на моделі лікування препаратом, включало і генотипування. Всі методи і результати можна знайти в Додатку І.

### Резюме моделі

У моделі вартість генотипування була застосована до загальної вартості найбільш економічно ефективного лікування, щоб визначити, яке лікування буде вважатися економічно ефективним в цілому. Сукупна ефективність двох втручань з Пег-ІФН (Пег-ІФН і Пег-ІФН+ЛІАМ) були також включені з урахуванням генотипу. Співвідношення шансів і витрат зазначені нижче.

Клінічний огляд, проведений з питання генотипу ВГВ, показав відмінності в ефективності Пег-ІФН серед різних генотипів. Для НВеАg-позитивних осіб генотипи А і В показали кращі втрати е-антигену, ніж С і D. Співвідношення шансів для ефективності Пег-ІФН серед різних генотипів для зниження е-антиген можна знайти в таблиці 60,

**Таблиця 60: Таблиця співвідношення шансів для втрати НВеАg з Пег-ІФН при порівнянні між генотипами**

<b>Співвідношення шансів для втрати НВеАg (кінець 26 тижнів спостереження) порівнюючи генотипи, на Пег-ІФН (позитивний)</b>			
Порівняння генотипу	СШ	Нижня межа 95% ДІ	Верхня межа 95% ДІ
А проти С	3,6	1,4	8,9
А проти В	1,79	0,45	7,14
А проти D	2,4	1,3	4,43
<b>Співвідношення шансів для ДНК, що не виявляється (кінець 26 тижня спостереження), порівнюючи генотипи, на Пег-ІФН (негативний)</b>			
С проти А	0,29	0,1	0,82
В проти А	0,63	0,2	1,88
D проти А	0,86	0,29	2,56

Різні генотипи будуть проаналізовані для економічної ефективності, а потім, якщо один вид лікування буде більш сприятливим порівняно з іншими, витрати на генотипування будуть додані до загальної вартості для визначення, чи буде це економічно ефективними для проведення аналізів до лікування. На думку експертів, вартість ряду досліджень становить близько £ 88,

### Результати

Результати аналізу можна знайти в Таблиці 61, Результати показують, що послідовність від Пег-ІФН (+/- ЛІАМ) до ТНФ, з подальшим лікуванням ТНФ + ЛІАМ є все ще економічно вигідним у всіх пацієнтів, які мають позитивний ВГВ. У пацієнтів з генотипом С і D додавання ЛІАМ до Пег-ІФН є економічно доцільним, проте коефіцієнт ефективності додаткових витрат (КЕДВ) дуже близький до £ 20 000 за один QALY; враховуючи виражену невизначеність і резистентність до ЛІАМ, ГРН не була впевнена в тому, що додавання ЛІАМ буде економічно вигідним в реальності.

Серед ВГВ-негативних пацієнтів щодо генотипів А і D найбільш економічно ефективним методом лікування був ЕТВ з подальшим переходом на ТНФ, ніж Пер-ІФН. Однак різниця у витратах і QALY була спірною.

**Таблиця 61 Економічна ефективність вибору лікування в залежності від генотипу**

Лікувальна тактика	Витрати	QALY	КЕДВ (£ за QALY проти попередньої тактики)
<b>Генотип А (позитивний)</b>			
Без лікування	£31,623	14,869	-
Пер-ІФН>ТДФ >ТДФ+ЛАМ	£43,794	16,403	£7,934
Пер-ІФН+ЛАМ >ТНФ >ТНФ+ЛАМ	£44,296	16,405	£25,100
<b>Генотип В (позитивний)</b>			
Без лікування	£31,623	14,869	-
Пер-ІФН> ТНФ> ТНФ+ЛАМ	£43,640	16,409	£7,802
Пер-ІФН+ЛАМ> ТНФ> ТНФ+ЛАМ	£44,136	16,411	£24,800
<b>Генотип С (позитивний)</b>			
Без лікування	£26,2284-	13,871	-
Пер-ІФН > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£41,185	15,309	£10,401
Пер-ІФН + ЛАМ > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£41,736	15,312	£18,367
<b>Генотип D (позитивний)</b>			
Без лікування	£26,228	13,871	-
Пер-ІФН > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£41,189	15,309	£10,405
Пер-ІФН + ЛАМ > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£41,740	15,312	£18,367
<b>Генотип А (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,056	-
ЕТВ > ТНФ	£57,515	13,350	£6,314
Пер-ІФН > ЕТВ > ТНФ	£57,611	13,284	Переважає
<b>Генотип В (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,055	-
Пер-ІФН > ЕТВ > ТНФ	£57,737	13,441	£2,416
Пер-ІФН > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£59,245	13,444	£502,667
<b>Генотип С (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,055	-
Пер-ІФН > ЕТВ > ТНФ	£57,913	13,633	£1,402
Пер-ІФН > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£59,568	13,636	£551,667
<b>Генотип D (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,054	-
ЕТВ > ТНФ	£57,515	13,349	£6,314
Пер-ІФН > ЕТВ >	£57,652	13,336	Переважає

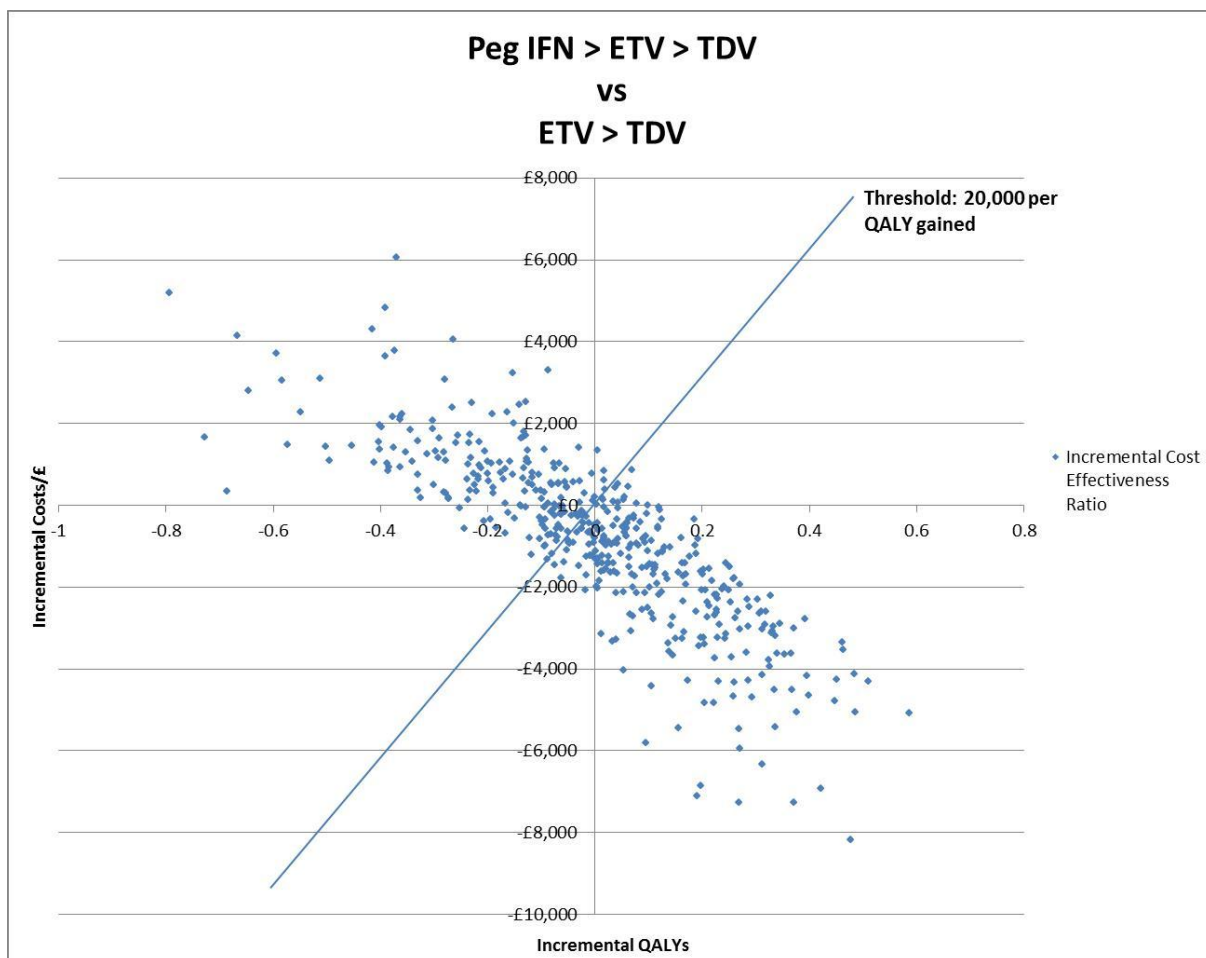
Лікувальна тактика	Витрати	QALY	КЕДВ (£ за QALY проти попередньої тактики)
ТНФ			

У таблиці 62 вартість генотипування додається до економічно ефективної стратегії; це зроблено з метою відтворення результатів генотипування, щоб визначити, чи є лікування Пег-ІФН економічно вигідним. Результати схожі з аналізами, представленими в таблиці 61, Діаграма розсіяння даних на рис. 5 показує, що розбіжності у витратах і ефективності ЕТВ > ТНФ порівняно з Пег-ІФН > ЕТВ > ТНФ в негативній популяції з генотипом А були незначними. Точки на рисунку представляють поєднання додаткових витрат і додаткової ефективності при кожному імовірному відтворенні. Вони майже порівну розділені на площині вище і площині нижче £ 20 000 порогового значення QALY.

**Таблиця 62 Скориговані витрати для визначення економічної ефективності генотипування серед негативної популяції**

Лікувальна тактика	Витрати	QALY	Скориговані КЕДВ (£ на QALY проти попереднього вибору)
<b>Генотип А (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,056	-
Пег-ІФН > ЕТВ > ТНФ	£57,611	13,284	£6,738
ЕТВ > ТНФ	£57,773	13,350	£2,454
<b>Генотип В (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,055	-
Пег-ІФН > ЕТВ > ТНФ	£57,995	13,441	£6,247
Пег-ІФН > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£59,503	13,444	£502,667
<b>Генотип С (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,055	-
Пег-ІФН > ЕТВ > ТНФ	£58,171	13,633	£5,598
Пег-ІФН > ТНФ > ТНФ + ЛАМ	£59,826	13,636	£551,667
<b>Генотип D (негативний)</b>			
Без лікування	£49,337	12,054	-
Пег-ІФН > ЕТВ > ТНФ	£57,652	13,336	£6,486
ЕТВ > ТНФ	£57,773	13,349	£9,308

**Рис. 5: Результати імовірного аналізу економічної ефективності ЕТВ> ТНФ порівняно з Пег-ІФН> ЕТВ> ТНФ у негативних щодо генотипу А пацієнтів**



## 9.5 Доказові дані

### 9.5.1 Клінічні доказові дані

Для пацієнтів, які є HBeAg-позитивними і отримують лікування Пег-ІФН  $\alpha$ :

- В одному дослідженні порівнювали ефект Пег-ІФН  $\alpha$ -2a проти ЛАМ, і Пег-ІФН+ ЛАМ порівняно з ЛАМ, по сероконверсії HBeAg після 48 тижнів лікування та 24 тижнів спостереження у ретроспективному аналізі підгрупи осіб, які мали різні генотипи. Не було виявлено жодного істотного розходження у відносних результатах для різних генотипів або між А і не-А генотипами, але якість доказів була низькою.

- Помірна і низька якість доказів у двох дослідженнях показала при багатофакторному аналізі, що Пег-ІФН є значно більш клінічно ефективним у людей з генотипом А порівняно з генотипом С, як при втраті HBeAg, так і при комбінованій втраті HBeAg/негативному рівні ДНК ВГВ.

- Помірна і дуже низька якість доказів двох досліджень визнала Пег-ІФН більш клінічно ефективним у людей з генотипом А порівняно з генотипом D.

- Дуже низька якість доказів в одному дослідженні показала в багатофакторному аналізі, що немає ніякої істотної різниці між генотипами А і В у ефективності Пег-ІФН.

- Помірна якість доказів впродовж трьох досліджень показали в багатофакторному аналізі, що Пег-ІФН є значно більш клінічно ефективним у людей з генотипом В порівняно з генотип С, або для кліренсу HBeAg, або для комбінованого результату.

У пацієнтів, які HBeAg-негативні і отримують Пег-ІФН:

- В одному дослідженні порівнювали ефект Пег-ІФН  $\alpha$ -2а проти ЛАМ і Пег-ІФН+ ЛАМ порівняно з ЛАМ на комбіновану відповідь (ДНК ВГВ < 20 000 і нормальний рівень АЛТ) після 48 тижнів лікування і 24 тижнів спостереження в ретроспективному аналізі підгрупи осіб, які мали різні генотипи. Не було ніякого істотного розходження у відносному результаті між різними генотипами при порівнянні Пег-ІФН з ЛАМ. Тим не менш, існує значна різниця для Пег-ІФН та ЛАМ порівняно з ЛАМ, з більш ефективним Пег-ІФН, ніж ЛАМ для всіх генотипів не-В (низька якість доказів), і навпаки для генотипу В (дуже низька якість доказів).

- Помірна якість доказів в одному дослідженні була показана при багатофакторному аналізі, що Пег-ІФН клінічно більш ефективніший у людей з генотипом С порівняно з генотипом D, для негативного рівня ДНК ВГВ і нормального рівня АЛТ.

- Те ж дослідження показало в багатофакторному аналізі, що поєднання Пег-ІФН+ ЛАМ було клінічно більш ефективним, ніж монотерапія Пег-ІФН в осіб з генотипом В, і навпаки було у людей з генотипом D.

У пацієнтів, які HBeAg-позитивні і отримують лікування ламівудином:

- Результати були змішані в різних дослідженнях, що проводять багатофакторні аналізи, які порівнюють людей з генотипами В і С: помірна якість доказів одного дослідження, яке виявило значно більшу швидкість комбінованої відповіді у людей з генотипом В, але не було жодної істотної різниці в сероконверсії в іншому дослідженні (дуже низька якість). Чотири дослідження з низькою якістю доказів визнали, що вірусологічний прорив або поява резистентності істотно не відрізняються між генотипами В і С.

- Одне дослідження низької якості доказів у людей зі змішаною HBeAg-позитивністю виявило, що у людей з генотипом А значно більш імовірно виникає резистентність, ніж у людей з генотипом В, хоча було небагато пацієнтів з генотипом А.

У пацієнтів, які отримували АДФ:

- Три дослідження низької якості не виявили істотних відмінностей вірусологічної відповіді між пацієнтами з генотипом В проти генотипу С (одне дослідження) і порівняно з генотипом D (два дослідження).

### 9.5.2 Дані економічної оцінки:

- Економічна оцінка показала малу імовірність того, що генотипування є економічно ефективним у HBeAg-позитивних пацієнтів, однак цілком можливо, що це може бути економічно ефективним серед негативних пацієнтів, але є багато невизначеності в цих результатах.

### 9.6 Рекомендації та посилання на докази

<b>Рекомендації</b>	26. Не пропонуйте проведення генотипування для визначення початкового лікування у пацієнтів з ХГВ
Відносні показники різних наслідків	Сероконверсія HBeAg Втрата HBeAg Негативний рівень ДНК ВГВ ГРН вважає сероконверсію HBeAg найбільш важливим результатом для цього питання. Якщо сероконверсії HBeAg не досягнуто лікуванням з ІФН, то пацієнти вважаються такими, які не відповідають на лікування.
Протириччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг	Клінічні дані багатофакторного аналізу когортного дослідження, визначають, чи є генотип незалежним предиктором відповіді на лікування. Докази у HBeAg-позитивних осіб припускають, що генотип А може бути пов'язаний з кращою відповіддю на лікування Пег-ІФН (оцінювався за негативним рівнем ДНК ВГВ і втратою HBeAg), ніж генотипи С або D. В одному з досліджень Пег-ІФН не продемонстрував



	<p>жодної істотної відмінності у відповіді між генотипами А і В.</p> <p>Тим не менше, ретроспективний аналіз підгруп за генотипом порівняння Пег-ІФН порівняно з ЛАМ не показав суттєвої різниці в ефективності між будь-якими з генотипів, у тому числі генотипом А порівняно з не-А.</p> <p>Дані 3-х досліджень свідчать, що Пег-ІФН є більш ефективним у пацієнтів з генотипом В порівняно з генотипом С. Пацієнти, які були НВеАg-негативні і отримували Пег-ІФН або Пег-ІФН з ЛАМ, мали значно ефективніше лікування з генотипом С порівняно з генотипом D.</p> <p>Ретроспективний аналіз підгрупи за генотипом порівняння Пег-ІФН порівняно з ЛАМ не показав суттєвої різниці в ефективності між будь-якими генотипами. Проте, для Пег-ІФН порівняно ЛАМ була значна зміна напрямку ефекту для генотипу В порівняно з іншими генотипами. Це було розцінено з обережністю, зважаючи на низьку численність і нерандомізований характер порівняння в ретроспективному дослідженні.</p> <p>Багатофакторний аналіз дослідження НВеАg-позитивних пацієнтів, які лікувалися ЛАМ, мав змішані висновки; імовірно була краща відповідь у людей з генотипом В порівняно з генотипом С; не було ніякого істотного розходження між генотипами В і С щодо резистентності, але, можливо, резистентність була більшою у генотипа А порівняно з генотипом В. У людей, які отримували АДФ, не було значної різниці у відмінності вірусологічної відповіді між генотипом В порівняно з С або А порівняно з D.</p>
Економічні аспекти	<p>Оригінальна модель з модифікації лікування виходячи, з даних дослідження генотипу, показала, що те ж саме лікування, імовірно, буде економічно ефективним у кожного НВеАg-позитивного пацієнта, незалежно від їх генотипу. З цієї причини, визначення генотипу в НВеАg-позитивних пацієнтів не додає жодної корисної інформації для ведення пацієнта і не буде економічно ефективним. У НВеАg-негативних пацієнтів модель показує, що для пацієнтів з генотипом А і D найбільш економічно ефективним є лікування ЕТВ з подальшим лікуванням ТНФ, а не Пег-ІФН; однак розбіжності у витратах і QALY між стратегіями ЕТВ&gt;ТНФ і Пег-ІФН&gt;ЕТВ&gt;ТНФ є незначними і дуже невизначеними. ГРН засвідчила, що у світлі цієї невизначеності і тому, що генотипування не є широко доступним або регулярно виконуваним, збільшення інвестицій в обладнання по генотипуванню не буде вигідним використанням ресурсів NHS.</p>
Якість доказів	<p>Зосереджуючись на даних, отриманих з багатофакторного аналізу – прогностична здатність різних генотипів у людей, які лікуються специфічними заходами – якість для цього типу огляду була в основному від помірної до низької.</p> <p>Два дослідження повідомили про переважний аналіз – дослідження порівняння лікування для різних груп генотипів, однак, в обох випадках проводився ретроспективний аналіз підгруп, до якого слід ставитися з обережністю. Необхідно віддавати перевагу стратифікації за генотипом і подальшому призначенню лікування. Не було знайдено жодного дослідження для дітей.</p>
Інші обговорення	<p>ГРН зазначила, що поширеність генотипу, сильно залежить від країни походження вірусу. Наприклад, генотип В і С є більш поширеними в осіб азіатського походження, в той час як А і D є більш поширеними</p>

	<p>серед білих європейців.  ГРН відзначила, що пацієнти, які отримують лікування, будуть спостерігатись задля досягнення ефективності; тому, якщо Пег-ІФН буде визнаний неефективним, такі пацієнти будуть виявлені.  Можуть існувати інші додаткові обставини, за яких пацієнти хотіли б дізнатися їх генотип, тоді може бути запропоновано генотипування, як джерело інформації, але це виходить за рамки цієї настанови, яка визначає, чи може вплинути генотипування на вибір лікування. Також можуть бути додаткові прогностичні причини, за яких лікар бажає виконати генотипування.</p>
--	--

## 10 ПОРОГОВІ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ

### 10.1 Вступ

Рішення, що стосуються лікування гепатиту В, як правило, приймаються на підставі клінічних ознак, рівнів АЛТ і ДНК ВГВ у сироватці крові і, якщо це можливо, даних гістологічного дослідження печінки.

Перспективні дослідження надали надійну оцінку швидкості прогресування хвороби печінки, пов'язаної з ВГВ. Відзначено, що вік, стать, рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), вірусні чинники, включаючи рівень ДНК ВГВ в сироватці крові, варіанти генотипу і ВГВ **precore/core** промотора, впливають на розвиток хвороби. Кількісна оцінка рівнів сироваткового ДНК ВГВ, яка є ключовою мірою успіху протівірусного лікування для ХГВ, також зазнала радикальних змін. Десять років тому аналізи, засновані на визначенні шляхом не-ПЛР з нижньою межею виявлення (НМВ) >100 000 копій/мл ( $\approx$ 20 000 МО/мл), все ще використовувалися в багатьох країнах й оцінка ПЛР, доступна на той час, мала НМВ близько 1000 копій/мл ( $\approx$ 200 МО/мл). Сучасна оцінка ПЛР з НМВ 10–30 МО/мл широко використовується в даний час для моніторингу відповіді на протівірусне лікування. У порівняльних дослідженнях протівірусної ефективності ми використовували формулу Дакін<sup>22</sup> для корекції відмінності в НМВ.

В минулому десятилітті також намітилися дослідження, які намагались визначити нормальний рівень АЛТ. Дослідження донорів крові та осіб, які оцінені як імовірні прижиттєві донори печінки, показало, що здорові особи, які мали негативні результати наявності гепатитів В і С і які заперечували регулярне вживання алкоголю і використання потенційно гепатотоксичних препаратів, мали рівень АЛТ значно нижче верхньої межа норми (ВМН), визначеної клініко-діагностичною лабораторією<sup>57,84</sup>. Підтримка для зниження ВМН для АЛТ також отримана в результаті досліджень, які показали, що пацієнти з ХГВ з рівнем АЛТ в межах норми, визначеної діагностичною лабораторією, можуть мати запалення і фіброз за даними біопсії печінки.<sup>48</sup>

Рішення про початок протівірусного лікування досить чітке для пацієнтів, які звертаються із загрозливою для життя хворобою печінки: гостра печінкова недостатність, декомпенсований цироз печінки і важкі загострення ХГВ (визначається різким зростанням рівня АЛТ, що супроводжується жовтяницею і/або коагулопатією). Лікування цих пацієнтів є перехідною стадією до трансплантації печінки. Окрім того, ранній початок протівірусного лікування при поширеній печінковій недостатності може запобігти рецидиву ВГВ у пацієнтів, які в кінцевому рахунку потребують трансплантації печінки. Рішення про початок протівірусного лікування є очевидним серед пацієнтів з компенсованим цирозом, незважаючи на те, що вихідні рівні ДНК ВГВ до початку лікування відрізняються в настановах професійних товариств.<sup>25,59,63</sup>

У пацієнтів, у яких не розвинувся цироз, рішення щодо того, коли розпочати лікування, базується на рівнях АЛТ, ДНК ВГВ та даних гістології печінки. Не всі пацієнти з хронічним гепатитом будуть мати підвищений рівень АЛТ. Зокрема, під час фази імунної толерантності хвороби буде мати місце НВеАg-позитивність і високий рівень реплікації ВГВ при нормальних або низьких рівнях амінотрансфераз. Впродовж цієї стадії хвороби пацієнти

будуть високо інфікованими, але будуть мати незначне або взагалі відсутнє некротичне запалення печінки і дуже повільне прогресування фіброзу.<sup>27,61</sup> Тільки пізніше, впродовж хвороби, пацієнт пройде імунореактивну HBeAg-позитивну фазу з триваючою HBeAg-позитивністю, але з імунною відповіддю, що призводить до зниження реплікації ВГВ з ризиком наростання некротичного запалення. Під час цієї фази хвороби ризик прогресування фіброзу буде набагато вищим, але з високою схильністю до втрати HBeAg і сероконверсії. Важливо забезпечити спрямування лікування в правильній фазі ХГВ, щоб бути впевненими в тому, що лікування здійснюється, коли імовірність сероконверсії максимальна або коли ризик прогресування фіброзу є найбільшим впродовж імунного очищення або фази імунного очищення. Відповідне тривале спостереження має вирішальне значення у визначенні відправної точки лікування. Це включає в себе оцінку тяжкості стану печінки, визначення вірусного навантаження, наявності ко-інфекції з такими вірусами, як гепатит D, гепатит С або ВІЛ, а також ступінь некротичного запалення і фіброзу печінки.

## 10.2 Питання для обговорення:

**Які порогові значення (наприклад, рівні ДНК ВГВ, АЛТ) необхідні для того, щоб розпочати лікування після встановлення діагнозу і виконання попередніх обстежень на вірусний гепатит В?**

Для більш повної інформації див. протокол огляду в Додатку С. Спочатку питанням, яке ставила ГРН, було направлення до спеціалізованих закладів, але згодом ГРН переглянула питання для безпосереднього вирішення стосовно порогових значень, які в подальшому і визначать, яка подальша оцінка буде потрібною (наприклад, за допомогою інвазивних або неінвазивних діагностичних методів) або коли має бути розпочате лікування.

Огляд досліджує деякі аспекти порогових значень залежно від фази гепатиту В:

- Для пацієнтів, які знаходяться в імунно-толерантній фазі або є неактивними носіями, рівні АЛТ та ДНК ВГВ використовуються для позначення змін фази хвороби та імовірного існування фіброзу (тобто діагностика).
- Для пацієнтів, які знаходяться в імунно-активній фазі (HBeAg-позитивні) або фазі імунного вивільнення (HBeAg-негативні), рівні АЛТ і ДНК ВГВ використовуються для визначення імовірного подальшого прогресування хвороби печінки і показань для лікування (тобто прогноз).

Таким чином, питання може стосуватись обох діагностичних і прогностичних предикторів, але структура огляду аналогічна.

**Таблиця 63: Структура предикторів питання, що досліджується**

Протокол	
Популяція	Діти, молоді особи та дорослі з ХГВ
Прогностичні чинники	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Порогові значення негативного рівня ДНК ВГВ</li> <li>• Порогові значення нормального або відхиленого від норми рівня АЛТ</li> </ul>
Результати	Показання для ведення ХГВ (лікування та подальше дослідження)

Наступні результати тестів були розглянуті для представлення показань для ведення:

- Гістологія
  - Фіброз за результатами біопсії печінки ( $F \geq 2$  за METAVIR, або  $\geq 3$  за ІК/Ishak)
  - Запалення за результатами біопсії печінки ( $IK > 1$ )
- Біологічні маркери
  - Поєднання маркерів, що вказує на активне фазу хвороби.

Відзначимо на початку цього огляду, що порогові значення ДНК ВГВ можуть бути представлені в копіях/мл або МО/мл. Коефіцієнт становить  $1 \text{ МО/мл} \approx 5,3 \text{ копій/мл}$ , але, як правило, межа  $2000 \text{ МО/мл}$  відповідає, як прийнято вважати,  $10\,000 \text{ копій/мл}$  (або  $4 \log_{10} \text{ копій/мл}$ ). Верхня межа норми (ВМН) для значень АЛТ є  $40 \text{ МО/л}$  або, з недавніх пір,  $30 \text{ МО/л}$  для чоловіків і  $19 \text{ МО/л}$  для жінок.

### 10.3 Клінічні дані

Ми шукали дослідження, які вивчали різні порогові значення ДНК ВГВ і АЛТ для ведення пацієнтів з ХГВ. Шістнадцять досліджень були визначені та включені в цей огляд. Більшість досліджень провели багатофакторний аналіз; однак, деякі не повідомляли коваріати, включені в моделі.

Багатофакторні аналізи дозволили визначити незалежні предиктори, так що можна покладатися на результати цих аналізів.

Докази розглядаються окремо для людей в різних фазах ХГВ, хоча деякі дослідження надають результати змішаної популяції HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних.

#### 10.3.1 Дорослі з ХГВ у фазі імунної толерантності (HBeAg-позитивні, нормальний рівень АЛТ, високі рівні ДНК ВГВ, результати біопсії печінки без відхилень)

**Таблиця 64: Зведена характеристика включених досліджень**

Дизайн дослідження	Характеристика пацієнтів	Прогностичні чинники	Результати
Chu 2007 Проспективне N=133 Тайвань	Імунотолерантна фаза HBeAg (+) пацієнти з нормальним рівнем АЛТ (0–36 МО/л) Більшість були з генотипом В	Максимальні рівні АЛТ впродовж фази імунного очищення	Реактивація гепатиту з подальшою HBeAg сероконверсією (визначається як >2×ВМН АЛТ+ ДНК ВГВ >1,4×10 <sup>5</sup> копій/мл)

##### 10.3.1.1 Резюме результатів

###### Порогове значення: АЛТ

Одне проспективне когортне дослідження (Chu та ін. 2007) було проведено в 133 HBeAg-позитивних пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ ( $\leq 36$  МО/л) (в фазі імунної толерантності). Багатофакторний аналіз пропорційних ризиків Кокса проводився на основі змінних, які мали р- значення  $\leq 0,1$  по однофакторному аналізу; були 5 коваріат і 26 подій, даючи співвідношення кількості подій до коваріат 5,2.

Дослідження показало, що люди з рівнем АЛТ >5×ВМН під час фази імунної толерантності, порівняно з людьми з рівнем <2×ВМН, були значно пов'язані з реактивацією гепатиту (визначається як АЛТ >2×ВМН і ДНК ВГВ >1,4×10<sup>5</sup> копій/мл), як мінімум, один рік після HBeAg сероконверсії [середній період спостереження до 5,8 років (SD 4,2)] (Таблиця 65). Категорія 2–5×ВМН була не в значній мірі пов'язана з реактивацією, порівняно з <2×ВМН; кількість пацієнтів у кожній категорії була однаковою. Іншими важливими чинниками багатофакторного аналізу були чоловіча стать, генотип В (порівняно з С) і вік при сероконверсії HBeAg. Докази вважаються помірної якості.

**Таблиця 65 : Порогові значення рівнів АЛТ для реактивації гепатиту під час фази імунної толерантності при мінімум 1 року спостереження**

Порогове значення АЛТ під час фази HBeAg позитивної фази (імунне очищення)	Багатофакторний аналіз* <sup>o</sup>	
	Відношення ризиків (95% ДІ)	Значення р
<2×ВМН	-1 (відносне)	0,08
2–5×ВМН	2,75 (95%ДІ від 0,89 до 8,47)	0,02
>5×ВМН	3,57 (95%ДІ від 1,22 до 10,46)	

\*Регресійна модель пропорційних ризиків Кокса

<sup>o</sup>Багатофакторна модель включала стать, генотип, дві категорії АЛТ і вік на момент сероконверсії HBeAg, чинники достовірні ( $p < 0,1$ ) при однофакторному аналізі.

### 10.3.2 Дорослі з ХГВ в неактивній фазі носійства (фаза імунного контролю) (HBeAg-негативні, АЛТ нормальний, низький рівень ДНК ВГВ, нормально біопсія печінки)

#### 10.3.2.1 Зведена характеристика включених досліджень

Таблиця 66: Включені дослідження HBeAg негативних пацієнтів в неактивній фазі носійства

Дизайн дослідження	Характеристика пацієнтів	Прогностичні чинники	Наслідки
Nakazawa 2011 Проспективне N=104 Японія	HBeAg (-), HBeAb позитивні з нормальними рівнями АЛТ (<40 МО/л) щонайменше 6 місяців	• АЛТ • ДНК ВГВ Тривалість спостереження: в середньому 6,4 роки	Печінкова ре активація (Визначена як $\geq 60$ МО/л, або принаймні $> 1,5 \times \text{ВМН}$ )
Chu 2010 Ретроспективне N=250 Тайвань	HBeAg (-), анти-HBe (+), постійно нормальний рівень АЛТ ( $\leq 36$ МО/л) щонайменше один раз кожні 6-12 місяців впродовж $\geq 10$ років	• ДНК ВГВ (Нижня межа виявлення = 200 копій/мл)	Активний гепатит (Визначається як HBeAg (+), анти-HBe (+), постійно відхилений від норми рівень АЛТ $2 \times \text{ВМН}$ , ДНК ВГВ $> 10^4$ копій/мл)
Paratheodoridis 2008A Ретроспективне N=250 Греція	HBeAg (-) Неактивний: постійно нормальний АЛТ і ДНК ВГВ 2 000-20 000 МО/мл	• ДНК ВГВ (Нижня межа виявлення = 400копій/мл)	Гістологічне визначення для лікування (Рівень $\geq 7$ та/або ступінь $\geq$ , відповідно до шкали Ishak )
Lin 2007A Проспективне N=414 Тайвань	HBeAg (-), анти-HBe (+), постійний нормальний рівень АЛТ (< 40 і < 30 МО/л для чоловіків і жінок) $\geq 2$ років Більшість (~ 78%) генотип В	• ДНК ВГВ (Нижня межа виявлення = 100 копій/мл) Тривалість спостереження: постійне спостереження $> 1$ року після включення	Високий нормальний рівень АЛТ (0,5– $1 \times \text{ВМН}$ )
Montazeri 2010 Проспективне N=132 Іран	HBeAg (-), анти-HBe (+), постійний нормальний рівень АЛТ (<40 МО/л) впродовж 12 місяців Переважно азіати	- ДНК ВГВ (Нижня межа виявлення = 5,8 МО/мл) -АЛТ Тривалість спостереження: тривало 3 місяці після вихідної біопсії печінки	Шкала ІК: Гістологічна хвороба (Визначається як загальний ІК бал $\geq 5$ ) Значний фіброз (Визначається як стадія $\geq 2$ ) Значне запалення (визначається як клас $\geq 4$ )

Дизайн дослідження	Характеристика пацієнтів	Прогностичні чинники	Наслідки
Park 2012B Проспективне N=104 Корея	HBeAg негативні; неактивні носії або HBeAg негативний хронічний гепатит (Реактивація)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ДНК ВГВ               <ul style="list-style-type: none"> <li>а) &lt;850 МО/мл</li> <li>б) &gt; 850 МО/мл</li> </ul> </li> <li>рівні HBsAg               <ul style="list-style-type: none"> <li>а) &lt;850 МО/мл</li> <li>б) &gt; 850 МО/мл</li> </ul> </li> </ul>	Вірусна реактивація (ДНК більше 2000 МО/мл та/або АЛТ більше 40 ОД/л)

### 10.3.2.2 Висновки результатів

#### Порогове значення: ДНК ВГВ

Одне ретроспективне дослідження (Chu та ін. 2010) було проведене серед 250 безсимптомних HBeAg-негативних та анти-HBe-позитивних пацієнтів з постійно нормальним рівнем АЛТ ( $\leq 36$  МО/л) (неактивна фаза носійства) для визначення предикторів присутності активного гепатиту (постійно відхилені від норми АЛТ  $2 \times \text{VMH}$  і ДНК ВГВ  $> 10\,000$  копій/мл); 36% неактивних носіїв мали рівні ДНК ВГВ вище  $10\,000$  копій/мл. Всього 75 носіїв (52 чоловіки і 23 жінки) мали постійно нормальний рівень АЛТ – відповідно до переглянутих критеріїв Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) АЛТ становило  $\leq 30$  МО/л для чоловіків і  $\leq 19$  МО/л у жінок і 43% з них мали рівні ДНК ВГВ  $> 10\,000$  копій/мл (табл. 67).

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз проводився в підгрупі популяції з рівнями ДНК ВГВ вище  $10\,000$  копій/мл (N=90) на основі змінних, які мали р-значення  $< 0,1$  при однофакторному аналізі; було 4 коваріати, але не було зазначено, скільки пацієнтів мали активний гепатит. Іншими значущими предикторами були чоловіча стать і базальний *core* промоутер T1762/A1764.

**Таблиця 67: Порогові значення рівнів ДНК ВГВ серед анти-HBe-позитивних носіїв з ДНК ВГВ  $> 104$  копій/мл для активної інфекції \***

N=90	Скориговане СШ (95% ДІ)	Значення p
Рівні ДНК ВГВ $10^4$ – $10^5$ копій/мл	1,0	<0,0001
$> 10^5$ копій/мл	21,5 (8,4–55,4)	

\* Множинна логістична регресія – коваріати статі, генотип C порівняно з B, базальний *core* промоутер.

Інше проспективне дослідження (Lin та ін. 2007A) було проведене серед 414 HBeAg-негативних/анти-HBe-позитивних носіїв (більшість з генотипом B), які мали постійно нормальний рівень АЛТ (40 МО/л для чоловіків і 30 МО/л для жінок) (неактивні носії) не менше 2 років. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз був проведений на основі 8 коваріат з метою прогнозування наявності високого нормального рівня АЛТ, який був визначений як сурогатний маркер прогресії (і, отже, складовий високого ризику систематичної помилки); було 238 подій. Результати показали, що порогове значення ДНК ВГВ  $\geq 10\,000$  копій/мл значно пов'язане з високим нормальним рівнем АЛТ (визначається як  $0,5$ – $1 \times \text{VMH}$ ).

**Коментар робочої групи:** в контексті доказової медицини терміни «сурогатний маркер» чи «сурогатний результат» використовуються на позначення неклінічних результатів. З огляду на те, що в доказовій медицині в основі судження про висновки дослідження лежать результати, що мають практичну цінність з огляду пересічного мешканця (наприклад, скорочення/подовження строків хвороби; зменшення/збільшення болю, кашлю, самопочуття тощо), тобто клінічні результати, то «сурогатні результати», використані в дослідженні можуть бути джерелом систематичної помилки.

**Таблиця 68: Результати багатфакторного аналізу рівня ДНК ВГВ з високим нормальним рівнем АЛТ (0,5–1×ВМН) на етапі спостереження**

	СШ (95% ДІ)	Значення <i>p</i>
Рівні ДНК ВГВ		
<4 log <sub>10</sub>	1,0 (відносне)	
≥4 log <sub>10</sub>	1,83 (1,07-3,13)	0,027
Вік	- 1	
< 30 років	2,43 (95% ДІ від 1,18 до	0,016
30-39 років	5,03)	<0,001
40-49 років	4,22 (95% ДІ від 1,99 до	0,002
≥ 50 років	8,93)	
	4,06 (95% ДІ від 1,69 до	
	9,78)	

\*скоригований для статі, віку, генотипу (С проти В), *precore* 1896, базального *core* промотера 1762/1764

Іншими значущими предикторами були: чоловіча стать і вік старше 30 років (табл. 68).

Ще одне проспективне дослідження (Montazeri та ін. 2010) було проведене серед 132 НВеAg-негативних, анти-НВе позитивних пацієнтів (більшість азіатів) з постійно нормальним рівнем АЛТ (<40 МО/л) (неактивні носії) впродовж 12 місяців. Багатфакторний аналіз показав, що порогове значення ДНК ВГВ ≥2,9 log<sub>10</sub> копій/мл на вихідному етапі асоціювалося з наявністю гістологічної хвороби [ІК≥5 (n=50), некротичного запалення (n=53), фіброзу (n=40)] (табл. 69). Порогове значення в 2,9 log<sub>10</sub> МО/мл було обране на основі середніх значень даних спостереження, і це було підтверджено аналізом ROC-кривої (оптимальне значення 2,94 log<sub>10</sub> МО/мл). Були 3 коваріати, так що співвідношення подій/коваріат складає більше 10 для кожного результату.

**Таблиця 69: Порогове значення ДНК ВГВ для виявлення гістологічної хвороби, яке засноване на системі оцінки ІК\***

		Скориговане СШ (95% ДІ)				
ДНК ВГВ (log <sub>10</sub> МО/мл)	Загальна кількість балів (ІК) ≥5 (n=50, 38%)	Значення <i>p</i>	Некротичне запалення (ступінь ≥4) (n=53, 40,2%)	Значення <i>p</i>	Фіброз (стадія ≥2) (n=40, 30,3%)	Значення <i>p</i>
<2,9 (4,467 копій)	1,0	<0,000	1,0	0,02	1,0	
≥2,9	5,43 (2,4-12,3)	1	3,47 (1,58-7,47)		4,23(1,81-9,85)	<0,0001

\* Багатфакторний подвійний регресійний аналіз – незалежними змінними були вік (старше і молодше 36 років), стать і рівень ДНК ВГВ

Жоден з інших предикторів не був значущим; вік старше порівняно з молодше 36 роками (середній) мав СШ 1,98 (95% ДІ від 0,89 до 4,38).

В дослідженні спостерігали 132 пацієнти в середньому впродовж 57 місяців (від 18 до 106); 61 пацієнт мав повторну біопсію. Нескориговане СШ для зростання від вихідного рівня в загальному ІК ≥2 становило:

- Зміни від вихідного рівня ДНК ВГВ вище медіани порівняно з нижче медіани (медіана=2,67 log<sub>10</sub> МО/мл): СШ 4,65 (95% ДІ від 1,5 до 14,6)

- Підвищення рівня ДНК ВГВ ≥1 log<sub>10</sub> порівняно з вихідним рівнем: СШ 4,53 (95% ДІ від 1,2 до 17,5).

Слід зазначити, що для такого результату були відібрані пацієнти, які погодилися виконати другу біопсію.

Проспективне дослідження (Nakazawa та ін. 2011) серед 104 безсимптомних HBeAg-негативних носіїв з постійно нормальним рівнем АЛТ (<40 МО/л) встановило, що реактивація гепатиту (АЛТ  $\geq 60$  МО/л або  $\geq 1,5 \times \text{ВМН}$ ) відбулася у 13,5% пацієнтів (n=14) впродовж періоду спостереження в середньому 6,4 років. Багатофакторний аналіз показав, що порогове значення ДНК ВГВ  $\geq 100\,000$  копій/мл було значною мірою пов'язане в майбутньому з реактивацією гепатиту; також було 2 коваріати. Відбулась все ще мала кількість подій, тому, імовірно, дослідження має високий ризик систематичної помилки.

**Таблиця 70: Порогове значення ДНК ВГВ для майбутньої реактивації гепатиту\***

	Відношення ризиків	Значення <i>p</i>
ДНК ВГВ (log <sub>10</sub> копій/мл)	1,0	
<5 (n=93)	3,43 (1,14–10,31)	0,028
$\geq 5$ (n=11)		

\*Багатофакторний регресійний аналіз Кокса пропорційного ризику – іншими коваріатами був рівень АЛТ

Проспективне дослідження (Park 2012B) було проведене серед 104 дорослих нелікованих пацієнтів з ХГВ (HBeAg-позитивний результат впродовж останніх 6 місяців); пацієнти були HBeAg-негативними/анти-HBe-позитивними, мали генотипу С ВГВ, мали нормальний рівень АЛТ ( $\leq 40$  МО/мл), вірусне навантаження ВГВ <2000 МО/мл впродовж принаймні 12 місяців. У дослідженні розглядався зв'язок між рівнем ДНК ВГВ і реактивацією реплікації ВГВ (визначається як ДНК ВГВ >2000 МО/мл і АЛТ >40 МО/л). Наприкінці спостереження [в середньому 39 (діапазон 36-42) місяців] був 31 чоловік з HBeAg-негативним хронічним гепатитом (реактивацією), чий ДНК ВГВ або АЛТ коли-небудь перевищували попередні стандарти.

При багатофакторному аналізі ДНК ВГВ (> 850 МО/мл порівняно з <850) мали СШ 14,90 (95% ДІ 5,00–44,41),  $p < 0,001$ ; була 31 подія. HBeAg (log<sub>10</sub> МО/мл) був також значущим предиктором. Якість дослідження була оцінена як така, що має помірний ризик систематичної помилки.

**Таблиця 71: Порогове значення ДНК ВГВ для майбутньої реактивації гепатиту\***

	СШ (95% ДІ)	Значення <i>p</i>
ДНК ВГВ (log <sub>10</sub> копій/мл)	1,0	
<850 МО/мл (n=73)	14,90 (95% ДІ від 5,00 до	0,01
$\geq 850$ МО/мл (n=31)	44,41)	

\*Багатофакторний логістичний регресійний аналіз

### Порогове значення: АЛТ

Одне проспективне дослідження (Montazeri та ін. 2010) в 132 HBeAg-негативних, анти-HBe-позитивних пацієнтів з постійно нормальними рівнями АЛТ (<40 МО/л) впродовж 12 місяців (носіїв в неактивній фазі) надали тільки однофакторний аналіз: порогове значення рівня АЛТ при 23 МО/л на початку дослідження не було значною мірою пов'язане з будь-яким типом гістологічного прогресування хвороби (IK $\geq 5$ , некротичне запалення, фіброз) на початку дослідження. Порогове значення 23 МО/мл було обране на основі спостережуваних медіан даних.

Проспективне дослідження (Nakazawa ін. 2011) 104 безсимптомних HBeAg-негативних носіїв з постійно нормальним рівнем АЛТ (<40 МО/л) (носіїв в неактивній фазі) вивчало зв'язок між високим нормальним АЛТ проти низького нормального рівня АЛТ та майбутньої реактивації гепатиту (АЛТ  $\geq 60$  МО/л або  $\geq 1,5 \times \text{ВМН}$ ). Впродовж спостереження в середньому 6,4 років реактивація гепатиту відбулася у 13,5% пацієнтів (n=14). Багатофакторний аналіз показав, що пороговий рівень АЛТ в межах 21–40 МО/мл може



значимо виявляти пацієнтів, які будуть зазнавати майбутньої реактивації гепатиту швидше (табл. 72). Невелика кількість подій, швидше за все, встановить найбільш високий ризик систематичної помилки дослідження, але використання залежних від часу аналізів є правильним.

**Таблиця 72: Порогове значення АЛТ для майбутньої реактивації гепатиту\***

	Відношення ризиків (95% ДІ)	Значення p
АЛТ (МО/мл)		
<20 (n=60)	1,0	
≥21–40 (n=44)	18,43 (95% ДІ від 2,38 до 142,7)	<0,05

\*Багатофакторний регресійний аналіз Кокса пропорційного ризику – іншими коваріатами були рівні ДНК ВГВ і АЛТ

### 10.3.3 Дорослі з ХГВ в імунно-активній фазі (HBeAg-позитивні, підвищений рівень або коливання рівня АЛТ, рівень ДНК ВГВ помірний, біопсія печінки – активне запалення)

#### 10.3.3.1 Зведена характеристика включених досліджень

**Таблиця 73: Включені дослідження у HBeAg-позитивних пацієнтів**

Дизайн дослідження	Популяція	Прогностичні чинники	Наслідки
Lai 2007 Ретроспективне N=193 США	HBeAg (+), з ДНК ВГВ >10 000 копій/мл)	• рівні АЛТ: а) постійно нормальний рівень ( $\leq 40$ МО/л) б) $1-1,5 \times \text{ВМН}$ в) $>1,5 \times \text{ВМН}$ Додаткові підгрупи: Низький нормальний (0– 25 МО/л) Високий нормальний (26–40 МО/л)	Фіброз (визначається як METAVIR стадій 2– 4) Значне запалення (Визначається як клас 2–3)
Kumar 2008 Проспективне N=1387 Індія	HBeAg (+) >50% генотипу D	Рівні АЛТ а) постійно нормальний ( $\leq$ 40 МО/л) б) постійно підвищена АЛТ ( $>40$ МО/л) в) Періодично підвищена АЛТ ( $>40$ МО/л)	Значний фіброз (Визначається як $F \geq 2$ )/запалення (ІК)

#### 10.3.3.2 Зведені результати

##### Порогове значення АЛТ

Ретроспективне перехресне дослідження (Lai та ін. 2007) було проведено в 110 HBeAg-позитивних пацієнтів (і 82 HBeAg-негативних пацієнтів) з ДНК ВГВ  $\geq 10\,000$  копій/мл. Стратифікований багатофакторний аналіз HBeAg-позитивних пацієнтів був заснований на змінних, які були значимими при однофакторному аналізі; було 4 коваріати, але число подій в цій популяції було нез'ясовано.

Пацієнти були розділені на 3 групи за рівнями АЛТ: постійно нормальний рівень ( $< 1 \times \text{ВМН}$ ), АЛТ  $1-1,5 \times \text{ВМН}$  і АЛТ  $> 1,5 \times \text{ВМН}$ . Аналіз показав, що більш високі рівні АЛТ асоціювались з двома діагнозами, такими, як значний фіброз (METAVIR  $\geq F2$ ) і запалення (METAVIR 2–3 ступеня) (табл. 74). В дослідженні стверджуються, що прогностичним фактором були «підвищення АЛТ» або «перехід АЛТ від однієї категорії в іншу»; припускається, що це може бути безперервною змінною, але це не було з'ясовано.

**Таблиця 74: Порогові величини АЛТ для ідентифікації вираженого фіброзу і запалення (Lai та ін. 2007)\***

	<b>Значимий фіброз</b>	<b>Багатофакторне СШ (95% ДІ)</b>	<b>Значення p</b>
Група АЛТ	Підвищення в групі АЛТ	1,77 (95% ДІ від 1,02 до 3,07)	0,04
	<b>Значиме запалення</b>		
Група АЛТ	Підвищення в групі АЛТ	1,89 (95% ДІ від 1,08 до 3,29)	0,026

*Багатофакторна логістична регресійна модель, скорегована за віком, ступенем запалення, групою АЛТ та споживанням алкоголю*

Дослідження було ретроспективним перехресним, тобто прогнозувало наявність хвороби печінки. Популяція була взята із записів реєстраційних бланків пацієнтів, які мали ДНК ВГВ >10 000 копій/мл. Це було розцінено як дослідження з високим ризиком систематичної помилки. Іншими значущими предикторами були: ступінь фіброзу/стадія запалення і вік: СШ 1,07 (95%ДІ 1,01–1,14) на рік.

Проспективне когортне дослідження (Kumar та ін. 2008) включало 603 безсимптомних HBeAg-позитивних пацієнтів, яких спостерігали щонайменше 1 рік. Пацієнти були розподілені на 3 категорії: ті, хто мав постійно нормальний рівень АЛТ (не менше 3-х результатів АЛТ  $\leq 40$  МО/л у попередньому році і нормальний рівень при подальшому спостереженні); з періодичним підвищеним рівнем АЛТ (не менше 3-х результатів АЛТ  $> 40$  МО/л в будь-який час впродовж попереднього року) і постійно підвищеним рівнем АЛТ (не менше 3-х результатів АЛТ  $> 40$  МО/л впродовж останнього року і підвищений рівень при останньому спостереженні або на початку лікування). Розподіл на категорії також здійснюється за допомогою оновлених критеріїв: рівень 30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок. Дослідження вивчало вплив групи АЛТ на діагностику фіброзу.

- 39,7% з постійно нормальним рівнем АЛТ мали стадію  $\geq 2$ ;
- 65,1% з постійно або періодично підвищеним рівнем АЛТ ( $> 40$  МО/л) мали стадію фіброзу  $\geq 2$ ,

**Таблиця 75: Розподіл стадії фіброзу з постійно нормальним і з постійно/періодичними підвищеними рівнями АЛТ**

<b>HBeAg (+)</b>	<b>F <math>\geq 2</math> (n=360)</b>	<b>F <math>&lt; 2</math></b>	<b>Значення p</b>
Постійно/періодично підвищена АЛТ ( $> 40$ МО/л) (n=508)	331 (65,1%)	177 (34,9%)	
Постійно нормальна АЛТ ( $< 40$ МО/л) (n=73)	29 (39,7%)	44 (60,3%)	$\leq 0,001$

Це дає нескореговане СШ 2,84 (95% ДІ 1,72–4,69) для прогнозування фіброзу у людей з постійним або періодично підвищеним рівнем АЛТ порівняно з постійно нормальним рівнем АЛТ з ризиком в 40% у людей з постійно нормальними рівнями АЛТ.

Багатофакторна логістична регресія була представлена для людей, які були HBeAg-позитивними і негативними, враховуючи 5 факторів, значимих при однофакторному аналізі, і було 360/603 пацієнтів зі ступенем фіброзу  $\geq F2$ . Більш детальна інформація наводиться в розділі 10.3.5.

#### **10.3.4 Дорослі з ХГВ у фазі імунної елімінації (HBeAg-негативний, АЛТ підвищена або її коливання, рівень ДНК ВГВ помірний, біопсія печінки – активне запалення)**

<b>Дизайн дослідження</b>	<b>Характеристика пацієнтів</b>	<b>Прогностичні чинники</b>	<b>Наслідки</b>
Paratheodoridis 2008A	HBeAg (-) Активний:	• ДНК ВГВ (Нижня межа	Гістологічне визначення для

Дизайн дослідження	Характеристика пацієнтів	Прогностичні чинники	Наслідки
Ретроспективне N= 434 Греція	підвищені АЛТ і ДНК ВГВ, який виявляється	виявлення = 400 копій/мл)	лікування (Рівень $\geq 7$ та/або ступінь $\geq$ , відповідно до шкали Ishak )
Lai 2007 Ретроспективне N= 193 США	HBeAg (-), HBeAg (-), з ДНК ВГВ $>10\ 000$ копій/мл	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АЛТ рівні:</li> <li>а) постійно нормальний рівень (<math>\leq 40</math> МО/л)</li> <li>б) <math>1-1,5 \times</math>ВМН</li> <li>в) <math>&gt;1,5 \times</math>ВМН</li> </ul> Додаткові підгрупи: Низький нормальний (0–25 МО/л) Високий нормальний (26–40 МО/л)	Фіброз (визначається як стадія 2-4 по METAVIR) значне запалення (Визначається як клас 2–3)
Kumar 2008 Проспективне N=1387 Індія	HBeAg (-) $>50\%$ генотипу D	Рівні АЛТ а) постійно нормальні ( $\leq 40$ МО/л) б) постійно підвищені ( $> 40$ МО/л) Тривалість спостереження: $\geq 1$ року	Значний фіброз (Визначається як $F \geq 2$ )/запалення (ІК)
Lee 2011 Ретроспективне N=136 Тайвань	HBeAg (-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ДНК ВГВ <math>&gt;20\ 000</math> МО/мл</li> <li>- ДНК ВГВ <math>&gt;1\ 000\ 000</math> МО/мл</li> <li>- АЛТ <math>&gt; 80</math> МО/л</li> </ul>	Значний фіброз (Визначається як $\geq 2$ системі оцінки Ishak) Значиме запалення (оцінка за Ishak $\geq 7$ )

#### 10.3.4.2 Зведені результати

##### Порогове значення: ДНК ВГВ

Ретроспективне дослідження (Paratheodoridis та ін. 2008А) було проведене серед 399 HBeAg-негативних пацієнтів, які не отримували попереднього лікування з виявленим рівнем ДНК ВГВ і підвищеним рівнем АЛТ (не менш 2-х випадків), і оцінювалась прогностична здатність рівнів ДНК ВГВ для визначення гістологічних показників до лікування (визначається як шкала Ishak  $\geq 7$  та/або стадія  $\geq 2$  при біопсії печінки). У 333/399 пацієнтів спостерігалися гістологічні показання до лікування і відсоток був найнижчим у тих, які мали ДНК ВГВ  $<2000$  МО/мл (10,5%). Багатофакторний логістичний регресійний аналіз на основі щонайменше 3-х коваріат продемонстрував, що порогове значення ДНК ВГВ  $200\ 000$  МО/мл значним чином асоціювалось з гістологічними показами до лікування порівняно з  $< 2000$  МО/мл, проте порогові значення від  $2000$  до  $20\ 000$  і від  $20\ 000$  до  $200\ 000$  не були значно пов'язані (табл. 76).

**Таблиця 76: Порогові значення рівня ДНК ВГВ для гістологічних показань до лікування (класифікація за шкалою Ishak  $\geq 7$  та/або стадія  $\geq 2$ )\***

	Частота, (%) (N=399)	Скориговане СШ (95% ДІ)	Значення <i>p</i>
ДНКВГВ (МО/мл)		1 (відносне)	Тендеція <0,001
80 - < 2 000	42 (10,5)	1,6(95%ДІ від 0,6 до 4,2)	0,30
2 000 до < 20 00	63 (15,8)	2,2(95%ДІ від 0,9 до 5,4)	0,098
20 000 до < 200 000	91 (22,8)	4,9(95%ДІ від 2,0 до 11,6)	<0,001
> 200 000	203 (50,9)		
Відхилений від норми рівень АЛТ в день біопсії (>40 МО/л)		2,1 (95%ДІ від 1,1 до 4,2)	0,037
Вік, роки		1 (відносне)	Тендеція <0,001
< 30		2,9 (95% ДІ від 1,3 до 6,4)	0,008
Від 30 до 44		10,5 (95% ДІ від 4,3 до 25,8)	<0,001
Від 45 до 59		20,5 (95% ДІ від 6,6 до 63,4)	<0,001
$\geq 60$ років			

\* Багатофакторна логістична регресія – коваріати включали вік і найбільш високі рівні АЛТ.

Іншими важливими чинниками були: вік і відхилений від норми рівень АЛТ в день проведення біопсії печінки (див. таблицю).

Підгрупа пацієнтів з постійно нормальним рівнем АЛТ

У додатковій групі 35 НВеАг-негативних пацієнтів, які не отримували попереднього лікування з виявленим ДНК ВГВ (2 000–20 000 МО/мл) і постійно нормальним рівнем АЛТ, було встановлено, що 82,9% (29/35) з тих що мали ДНК ВГВ 2 000–20 000 МО/мл мали гістологічні показання до лікування (класифікація за Ishak шкалою  $\geq 7$  та/або стадія  $\geq 2$ ).

**Таблиця 77: Розподіл фіброзу відповідно до рівня ДНК ВГВ серед підгрупи пацієнтів з постійно нормальним рівнем АЛТ, враховуючи рівень 40 МО/л і оновлені критерії**

НВеАг (-)	ДНК ВГВ <5 log <sub>10</sub> копій		ДНК ВГВ <4 log <sub>10</sub> копій	
	<40 МО/л (n=75)	Ч: <30 МО/л Ж: <19 МО/л (n=27)	<40 МО/л (n=52)	Ч: <30 МО/л Ж: <19 МО/л (n=19)
Н з фіброзом печінки	29 (38,7%)	12 (44,5%)	9 (17,3%)	4 (21%)
Будь-який фіброз	15 (51,7)	8 (66,7)	6 (66,7)	2 (50)
Неактивна хвороба печінки (ІК<3 і стадія фіброзу $\leq 1$ ), n (%)	23 (79,3)	9 (75)	7 (77,8)	3 (75)
Активна хвороба печінки (ІК $\geq 3$ і стадія фіброзу $\geq 2$ ), n (%)	6 (20,7)	3 (25)	2 (22,2)	1 (25)

Ретроспективне дослідження (Lee 2011) 136 пацієнтів, які не отримували попереднього лікування, з хронічним вірусним гепатитом В (НВsАг позитивні), які були НВеАг-негативними не менше 6 місяців і мали підвищений рівень АЛТ ( $\geq 40$  МО/л,  $1 \times \text{ВМН}$ ), зафіксований не менше 1 місяця один від одного, і ДНК ВГВ >2000 МО/мл, виявили виражений взаємозв'язок між підвищеним рівнем ДНК ВГВ і фіброзом печінки (визначається як  $\geq 2$  за шкалою Ishak, точка відсікання >20 000 МО/мл) і некротичним

запаленням печінки (як  $\geq 7$  за шкалою Ishak ; точка відсікання  $>10^9$  МО/мл) при багатофакторному аналізі. Зростання АЛТ ( $>80$  МО/л) було також пов'язане з некрозапальним процесом при багатофакторному аналізі. Дослідження є середньої якості (ретроспективне; відповідний багатофакторний аналіз).

**Таблиця 78: Порогові величини рівнів ДНК ВГВ для ідентифікації вираженого фіброзу і запалення (Lai та ін. 2007)\***

	Виражений фіброз	Багатофакторне СШ (95% ДІ)	Значення p
Рівень ДНК ВГВ	$>20\ 000$ порівняно $\leq 20\ 000$ МО/мл	4,60 (95%ДІ від 1,39 до 15,17)	0,0012
	<b>Виражене запалення</b>		
Рівень ДНК ВГВ	$> 10^9$ порівняно з $\leq 10^9$ МО/мл	3,21 (95%ДІ від 1,26 до 8,17)	0,014
Рівень АЛТ	$>80$ МО/мл порівняно з $< 80$ МО/мл	9,92 (95% ДІ від 1,21 до 81,63)	0,033

*Багатофакторна логістична регресійна модель, скорегована за ІМТ, АСТ та тромбоцитами*

#### **Порогове значення: АЛТ**

Проспективне дослідження (Kumar та ін. 2008) було проведено серед 784 безсимптомних HBeAg-негативних пацієнтів (більшість з них мали генотип D) з тривалістю спостереження не менше 1 року. Пацієнти були розділені на 3 категорії: ті, які мали постійно нормальний рівень АЛТ (не менше 3-х результатів АЛТ  $\leq 40$  МО/л в минулому році і нормальний рівень при останньому спостереженні); ті, які періодично мали підвищений рівень АЛТ (принаймні 3 результати АЛТ  $>40$  МО/л в будь-який час впродовж попереднього року) і постійно підвищений АЛТ (принаймні 3 результати АЛТ  $> 40$  МО/л впродовж попереднього року і підвищений при останньому спостереженні чи на початку лікування). Розподіл на категорії також здійснювався за допомогою оновлених критеріїв: порогове значення 30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок. Дослідження вивчало вплив групи АЛТ на діагностику фіброзу.

- 13,8% з постійно нормальним рівнем АЛТ мали фіброз  $\geq 2$  стадії;
- 19,2% з постійно нормальним рівнем АЛТ, визначених за оновленими критеріями (Ч: 30 МО/л; Ж: 19 МО/л) (N=26), мали фіброз  $\geq 2$  стадії;
- 63,9% з постійно або періодично підвищеним рівнем АЛТ ( $>40$  МО/л) мали фіброз  $\geq 2$  стадії.

**Таблиця 79: Розподіл стадії фіброзу відповідно до різних груп АЛТ, враховуючи рівень 40 МО/л**

HBeAg (-)	F $\geq 2$	F $< 2$	Значення p
Постійно/періодично підвищена АЛТ ( $>40$ МО/л) (n=634)	405 (63,9)	229 (36,1)	
Постійно нормальна АЛТ ( $<40$ МО/л) (n=58)	8 (13,8)	50 (86,2)	$\leq 0,001$

Це дає нескореговане СШ 11,05 (95% ДІ 5,15–23,72), ризик для нормального рівня АЛТ становить 14% (8/58). Слід зазначити, що 34 (5%) зразки біопсії печінки не були доступні для групи з постійним підвищенням, і половина була пропущена (58) в постійно нормальній групі. Це надає даному аналізу високий ризик систематичної помилки. Багатофакторна логістична регресія виконана для людей, які були HBeAg-позитивні і негативні, враховуючи 5 значущих чинників при однофакторному аналізі, і виявлено 360/603 пацієнтів з рівнем фіброзу  $\geq F2$ . Більш детальна інформація наводиться в розділі 10.3.5.

Ретроспективне перехресне дослідження (Lai та ін. 2007) було проведено серед 110 HBeAg-позитивних пацієнтів (і 82 HBeAg-негативних пацієнтів) з ДНК ВГВ  $\geq 10\ 000$

копій/мл. Стратифікований багатофакторний аналіз HBeAg негативних пацієнтів був заснований на змінних, значимих при однофакторному аналізі; коваріат було 4, але число подій не з'ясовано в цій групі популяції.

Пацієнти були розділені на 3 групи АЛТ: постійно нормальний рівень ( $<1 \times \text{VMH}$ ), АЛТ  $1-1,5 \times \text{VMH}$  і АЛТ  $>1,5 \times \text{VMH}$ . Аналіз показав, що більш високі рівні АЛТ значимо асоціювались з діагнозом або вираженого фіброзу (METAVIR  $\geq 2$ ), або запалення (METAVIR 2–3 ступеня), але даних не наводилось. Дослідження виявилось ретроспективним перехресним, тобто прогнозувало наявність хвороби печінки. Популяція була взята із записів реєстраційних бланків пацієнтів, які мали ДНК ВГВ  $>10\,000$  копій/мл. Дослідження виявилось з високим ступенем систематичної помилки.

### 10.3.5 Зведені результати включених досліджень у змішаних HBeAg дорослих пацієнтів з інфекцією ХГВ

Таблиця 80: Включені дослідження у змішаних HBeAg пацієнтів

Дизайн дослідження	Популяція	Прогностичні чинники	Наслідки
Chen 2010B Ретроспективне N=228 Китай	Змішаний HBeAg-статус	<ul style="list-style-type: none"> <li>АЛТ рівні:               <ol style="list-style-type: none"> <li>Нормальний рівень (<math>\leq 1 \times \text{VMH}</math>)</li> <li>Незначно підвищений рівень АЛТ (<math>&gt; 1 \times \text{VMH}</math> та <math>&lt; 2 \times \text{VMH}</math>)</li> </ol> </li> <li>ДНК ВГВ               <ol style="list-style-type: none"> <li><math>&lt;100\,000</math> копій/мл</li> <li><math>\geq 100\,000</math> копій/мл</li> </ol> </li> </ul>	Шкала Scheuer: значимий фіброз (Визначається як стадія $\geq 2$ ) Значне запалення (визначається як клас $\geq 2$ )
Lai 2007 Ретроспективне N=193 США	Змішаний HBeAg-статус, з ДНК ВГВ $>10\,000$ копій/мл)	<ul style="list-style-type: none"> <li>рівні АЛТ:               <ol style="list-style-type: none"> <li>постійно нормальний рівень (<math>\leq 40</math> МО/л)</li> <li><math>1-1,5 \times \text{VMH}</math></li> <li><math>&gt;1,5 \times \text{VMH}</math></li> </ol> </li> <li>Додаткові підгрупи: Низький нормальний (0–25 МО/л) Високий нормальний (26–40 МО/л)</li> </ul>	Фіброз (визначається як стадія METAVIR 2–4) Значне запалення (Визначається як клас 2–3)
Kumar 2008 Проспективне N=1387 Індія	Змішаний HBeAg-статус, $>50\%$ генотипу D	Рівні АЛТ: <ol style="list-style-type: none"> <li>постійно нормальний (<math>\leq 40</math> МО/л)</li> <li>постійно/періодично підвищений (<math>&gt;40</math> МО/л)</li> </ol> Тривалість спостереження $\geq 1$ року	Значний фіброз (Визначається як $F \geq 2$ )/запалення (ІК)
Seo 2005 Ретроспективне N=64 Японія	Змішаний HBeAg-статус	ДНК ВГВ Різні рівні відліку	Класифіковано як неактивних носіїв або фази реактивації
Malik 2011 Перехресне N=140 Велика Британія	Змішаний HBeAg-статус	Вірусне навантаження: рівень ДНК ВГВ $> 6 \log$	Виразений фіброз (модифікована система оцінки Ishak : 0–2 визначається як легка хвороба, 3–4 помірна

Дизайн дослідження	Популяція	Прогностичні чинники	Наслідки
			хвороба, 5–6 тяжка хвороба)
Göbel 2011 Ретроспективне N=253 Німеччина	Змішаний HBeAg-статус	АЛТ (нормальна; 1–2×ВМН; >2×ВМН)	Виражений фіброз (Desmet/Scheuer шкала $\geq F2$ ) Виражене запалення (ступінь $\geq G2$ )
Zheng 2012 Перехресне N=13637 Люди без факторів ризику хвороби печінки (Визначення групи для нового визначення ВМН АЛТ. Ті ж 13 637 чоловік + 3 523 осіб з ХГВ + 5 598 з неалкогольною жировою хворобою печінки (NAFLD)	Змішаний HBeAg-статус	Визначення нової верхньої межі норми в групі (n=13 637) без факторів ризику хвороби печінки: 95 <sup>й</sup> перцентиль від АЛТ 35,2 МО/л у чоловіків і 23,4 МО/л у жінок. Ці значення використовуються як нові верхні межі нормального рівня в наступній частині дослідження.	Прогнозування статусу ХГВ (діагноз ХГВ відомий в той же час, що і біохімія)

### 10.3.6 Зведені результати у дорослих зі змішаною HBeAg-позитивністю ХГВ

#### 10.3.6.1 Порогові значення: ДНК ВГВ

Одне ретроспективне дослідження (Chen 2010В) було проведене серед 228 пацієнтів зі змішаною HBeAg-позитивністю (104 HBeAg-позитивних і 124 HBeAg-негативних), які мали рівень АЛТ нижче 2×ВМН, з метою вивчення впливу порогового значення ДНК ВГВ для прогнозування наявності фіброзу (стадія  $\geq 2$ , по шкалі Scheuer) і запалення (ступінь  $\geq 2$ ). Багатофакторний аналіз всіх пацієнтів включав визначення HBeAg-статусу в якості змінної поряд з 6 іншими коваріатами; було 112 подій; 51,4% і 47% пацієнтів з ДНК ВГВ на вихідному рівні нижче 100 000 копій/мл і вище 100 000 копій/мл мали значний фіброз (Стадія  $\geq 2$ ) (шкала Scheuer), відповідно. Порогове значення в 100 000 копій/мл не було значущим предиктором в багатофакторному аналізі. Дослідження виявилось з високим ступенем систематичної помилки.

**Таблиця 81: Виражені фіброз або запалення в залежності від рівнів ДНК ВГВ**

	Виражений фіброз	Багатофакторне СШ (95% ДІ)	Значення p
ДНК ВГВ	<100 000 копій/мл (n=56) >100 000 копій/мл (n=56)	1 1,03 (95%ДІ від 0,48 до 2,23)	0,936
	<b>Виражене запалення</b>		
ДНК ВГВ	< 100 000 копій/мл (n=46)	0,73 (95%ДІ від 0,36 до 1,52)	0,405

\* Багатофакторна модель логістичної регресії з поправкою на АЛТ, вік, HBeAg-позитивність, сімейний анамнез позитивного гепатиту В, клас запалення

Значущими предикторами фіброзу були вік (який, можливо, був категорійним або вище і нижче 30 років), позитивний сімейний анамнез ВГВ і ступінь запалення.

Проспективне дослідження (Kumar та ін. 2008) 1387 безсимптомних пацієнтів (більшість з них мали генотип D) з тривалістю спостереження не менше 1 року встановило,

що вихідний рівень ДНК ВГВ  $\geq 10\,000$  копій/мл був значною мірою пов'язаний зі значним фіброзом (індекс Кноделя). Пацієнти були розділені на 3 категорії: ті, які мали постійний нормальний рівень АЛТ (щонайменше 3 результати АЛТ  $\leq 40$  МО/л в попередньому році і нормальний рівень при останньому спостереженні); з періодично підвищеним рівнем АЛТ (принаймні 3 АЛТ  $>40$  МО/л в будь-який час впродовж попереднього року) і постійно підвищений АЛТ (щонайменше 3 результати АЛТ  $>40$  МО/л впродовж попереднього року і підвищений при останньому спостереженні або на початку лікування). Розподіл за категоріями також здійснюється за допомогою оновлених критеріїв: порогове значення 30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок. Дослідження вивчало вплив АЛТ групи на діагностику фіброзу.

Багатофакторна логістична регресія була виконана для пацієнтів, які були HBeAg-позитивними і HBeAg-негативними, на основі 5 значущих факторів при однофакторному аналізі; 773 пацієнтів мали виражений фіброз. Дослідження вважається з низьким ризиком систематичної помилки.

**Таблиця 82: Результати багатофакторного аналізу рівня ДНК ВГВ для виявлення вираженого фіброзу**

Виражений фіброз	Скориговане СШ (95% ДІ)	Значення <i>p</i>
Вихідний рівень ДНК ВГВ <10 000 копій	1,0	0,007
>10 000 копій	1,86 (95% ДІ від 1,18 до 2,92)	
Вік, роки < 30	1	0,640
30–39	0,93 (95% ДІ від 0,70 до 1,25)	
40–49	1,13 (95% ДІ від 0,82 до 1,57)	
$\geq 50$	1,66 (95% ДІ від 1,13 до 2,45)	

\* Багатофакторна логістична регресія – коваріати не вказані спеціально для дослідження, але значимі результати були повідомлені для трьох вікових категорій і статусу АЛТ, а також рівня ДНК ВГВ.

Результати для віку також включені в таблицю.

Ретроспективне дослідження (Seo та ін. 2005) 64 пацієнтів, які спостерігалися в середньому впродовж 51,5 місяців (діапазон від 5 до 157 місяців), виявило, що порогове значення  $5 \log_{10}$  копій/мл ( $10^5$  копій/мл) відрізнялось між неактивною фазою носійства і фазою реактивації (особливо, якщо пацієнти були обстежені двічі з інтервалом в 4 місяці). Не було проведено багатофакторного аналізу.

Перефресне дослідження (Malik та ін. 2011) 140 нелікованих дорослих пацієнтів з хронічним інфекційним гепатитом В (HBeAg-позитивний результат більш ніж 6 місяців) досліджували, чи було вірусне навантаження (рівень ДНК ВГВ  $>6 \log_{10}$ ) пов'язане з помірним/тяжким фіброзом печінки (визначається за допомогою модифікованої системи скорингу Ishak: 0–2 визначається як легка форма хвороби, 3–4 помірна, 5–6 тяжка хвороба) при багатофакторному логістичному регресійному аналізі, який був заснований на значущих факторах при одновимірному аналізі. Було шість коваріат і 70 подій для всіх HBeAg-позитивних і негативних пацієнтів з ВГВ; було 74 пацієнти з рівнем ДНК ВГВ  $>6 \log_{10}$  копій і всі HBeAg-позитивні пацієнти мали рівень вище вказаного. Дослідження показало, що порогове значення ДНК ВГВ  $6 \log_{10}$  копій не було значущим та не дає жодного співвідношення шансів.

Ретроспективне дослідження (Göbel та ін. 2011) 253 дорослих нелікованих пацієнтів з ХГВ (HBeAg виявляється впродовж  $>6$  місяців) виявило, що рівень АЛТ був пов'язаний зі значним фіброзом (Desmet/Scheuer бали  $\geq F2$ ;  $p=0,02$ ) і значним запаленням (ступінь  $\geq G2$ ,  $p=0,002$ ), але багатофакторний аналіз не був виконаний для цих результатів.



Перехресне дослідження (Zheng та ін. 2012) 13 637 людей, що не мали факторів ризику хвороби печінки, було виконано для отримання нового визначення ВМН для АЛТ. Ті ж 13 637 чоловік + 3 523 людина з ХГВ + 5 598 з НЖХП були використані для прогнозування статусу ХГВ або НЖХП (окремо). Використовуючи оновлене граничне значення точки відсікання (35,2 МО/л для чоловіків і 23,4 МО/л для жінок), чутливість (95% ДІ) у чоловіків була 39,35 (37,0–41,7) [порівняно із попереднім граничним значенням 15,84 (14,2–17,7)] і 35,27 (32,6–38,0) у жінок [порівняно із попереднім граничним значенням 6,61 (5,3–8,2)]; специфічність 94,84 (94,2–95,4) у чоловіків [порівняно із попереднім граничним значенням 98,68 (98,3–99,0)] і 94,61 (94,1–95,1) у жінок [порівняно із попереднім граничним значенням 99,39 (99,2–99,5)]. Не було багатофакторного аналізу і однакова група з нормальним значенням була використана для виведення нового граничного значення і дослідження цих граничних значень в популяції, яка включала пацієнтів з ХГВ.

### 10.3.6.2 Порогове значення: АЛТ

Одне ретроспективне дослідження (Lai 2007) було проведено з включенням 192 пацієнтів (з  $\approx 50\%$  HBeAg-позитивними пацієнтами) з ДНК ВГВ  $\geq 10\,000$  копій/мл і постійно нормальним рівнем АЛТ ( $< 40$  МО/л) (неактивні носії); 18% пацієнтів групи з нормальним рівнем АЛТ мали значний фіброз ( $\geq 2$ ). 62% і 78% пацієнтів з  $> 1,5 \times \text{ВМН}$  ( $N=107$ ) мали значний фіброз і некротичне запалення, відповідно (табл. 25). Група з нормальним рівнем АЛТ була додатково розподілена на категорію з низьким нормальним рівнем АЛТ (0–25 МО/л) ( $n=20$ ) і високим нормальним рівнем (26–40 МО/л) ( $n=39$ ), 5% пацієнтів з низьким нормальним рівнем АЛТ мали значний фіброз, порівняно з 25% групи з високим нормальним рівнем АЛТ (табл. 26). Групи АЛТ були розділені на підгрупи:  $< 1 \times$ ,  $> 1 \times$ ,  $> 1,5 \times$ ,  $> 2 \times$ ,  $> 3 \times$  і  $> 5 \times \text{ВМН}$ , розподіл стадії і ступеня достовірно не розрізнялися між групами.

**Таблиця 83: Розподіл фіброзу або стадії некротичного запального процесу в залежності від різних порогових значень АЛТ (Lai та ін. 2007)**

	Виразений фіброз (F2–4)	Виражене запалення (A2–3)
Нормальні рівні АЛТ	18%	34%
1–1,5×ВМН	34%	54%
>1,5×ВМН	62%	78%

**Таблиця 84: Розподіл фіброзу або стадії некротичного запального процесу стратифікованого за підгрупою з нормальним рівнем АЛТ (Lai та ін. 2007)**

	Виразений фіброз (F2–4)	Виражене запалення (A2–3)
Група низького нормального рівня АЛТ (0–25 МО/л)	5%	20%
Група високого нормального рівня АЛТ (26–40 МО/л)	25%	41%

Ретроспективне дослідження (Chen 2010B) серед 228 HBsAg-позитивних пацієнтів (104 HBeAg-позитивних і 124 HBeAg-негативних) виявило, що 33% і 41% пацієнтів з нормальним ( $\leq 1 \times \text{ВМН}$ ) і злегка підвищеним рівнями АЛТ ( $> 1 - < 2 \times \text{ВМН}$ ) мали значний фіброз (стадія  $\geq 2$ ) (шкала Scheuer) відповідно (табл. 85). Визначення ВМН, використаної в даному дослідженні, не було вказано і було недостатньо інформації про характеристику пацієнтів.

**Таблиця 85: Розподіл фіброзу або стадії запального процесу залежно від різних порогових значень АЛТ**

	Виразений фіброз (стадія $\geq 2$ )	Виражене запалення (стадія $\geq 2$ )
Нормальний рівень АЛТ	47 (33,3%)	67 (47,5%)

( $\leq 1 \times \text{VMH}$ ) (n=141)		
Злегка підвищений АЛТ ( $> 1 \times \text{VMH}$ але $< 2 \times \text{VMH}$ ) (n=187)	77 (41,4%)	97 (51,7%)

Проспективне дослідження (Kumar та ін. 2008) 1387 безсимптомних пацієнтів (більшість з них мали генотип D) з тривалістю спостереження не менше 1 року показало, що постійне або періодичне підвищення АЛТ  $> 40$  МО/л було значною мірою пов'язано зі значним фіброзом (індекс Кноделя).

**Таблиця 86: Порогове значення АЛТ для вираженого фіброзу\***

Виражений фіброз ( $F \geq 2$ )	Скориговане СШ (95% ДІ)	Значення p
Група АЛТ $< 40$ МО/л постійно нормальний	1,0	
$> 40$ МО/л постійно/періодично підвищений	4,3 (95% ДІ від 2,87 до 6,45)	$< 0,001$

\*Множинна логістична регресія – коваріати не вказані для дослідження, але значимі результати були повідомлені для трьох вікових категорій, АЛТ-статусу і рівня ДНК ВГВ.

#### Прогностичний фактор: рівень ДНК ВГВ

Ретроспективне дослідження (Arai 2012) 423 носіїв HBeAg (без попереднього лікування) (240 HBeAg-негативних і 183 HBeAg-позитивних) вивчало базові вимірювання сироваткового ДНК ВГВ в прогнозуванні майбутнього серокліренсу HBeAg, визначеного на рівні HBeAg  $< 0,03$  МО/мл. Багатофакторний аналіз пропорційних ризиків Кокса, заснований на щонайменше 4 незалежних коваріатах для 25 подій, визначив, що ДНК ВГВ на початку дослідження (з пороговим значенням  $5 \log_{10}$  копій/мл) не є предиктором майбутнього серокліренсу HBeAg (в середньому спостереження тривало 6 років).

**Таблиця 87: Регресійний аналіз Кокса – прогностичні моделі для спонтанного серокліренсу HBeAg в майбутньому**

Прогностичний фактор (на вихідному рівні)	Багатофакторний аналіз*	
	СШ (95% ДІ)	Значення p
ДНК ВГВ $> 5 \log_{10}$ копій/мл	1,0	
$< 5 \log_{10}$ копій/мл	0,94 (0,66–1,35)	Статистично не значуще

\* Коваріати в багатофакторному аналізі включали вік (не має значення і не визначений), статус HBeAg позитивності і рівень HBeAg.

#### 10.3.7 Зведені результати у дітей з ХГВ

Не було виявлено відповідних досліджень.

#### 10.4 Зведена таблиця даних

Докази підсумовуються тільки для багатофакторного аналізу, якщо нескореговані аналізи не забезпечують тільки порівняльні дані. Докази передбачені для порогових значень рівнів ДНК ВГВ і АЛТ; залежність від віку зазначається, де це було доступно.

**Таблиця 88: Зведена таблиця даних**

	Порогові рівні ДНК ВГВ і АЛТ
Позитивний HBeAg Фаза імунної толерантності	АЛТ $> 5 \times \text{VMH}$ (36 МО/л) – в подальшому реактивація гепатиту <ul style="list-style-type: none"> <li>ВР 3,57 (95% ДІ від 1,22 до 10,46) для АЛТ <math>&gt; 5 \times \text{VMH}</math> проти <math>&lt; 2 \times \text{VMH}</math></li> <li>ВР 2,75 (95% ДІ від 0,89 до 8,47) для АЛТ <math>2-5 \times \text{VMH}</math> проти <math>&lt; 2 \times \text{VMH}</math></li> </ul> У багатофакторному аналізі для прогнозування реактивації після сероконверсії; середня якість доказів. [Вік при HBeAg сероконверсії: $\geq 40$ років порівняно з $< 40$ роками: ВР 4,40 (95% ДІ від 1,69 до 11,36)]
Негативний	ДНК ВГВ для прогнозування активного вірусного гепатиту В (всі

	<b>Порогові рівні ДНК ВГВ і АЛТ</b>
<p>НВеАg Неактивні носії</p>	<p><b>мали багатофакторні аналізи):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;10^5</math> копій/мл проти <math>10^4</math>–<math>10^5</math> копій/мл для прогнозування активного ХГВ (постійно відхилені від норми рівні АЛТ <math>2 \times \text{ВМН}</math> і ДНК ВГВ <math>&gt;10\,000</math> копій/мл): <ul style="list-style-type: none"> <li>- СШ 21,5 (95% ДІ від 8,4 до 55,4) (високий ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> <li>• <math>\geq 5 \log_{10}</math> копій/мл проти <math>&lt; 5 \log_{10}</math> копій/мл для реактивації (АЛТ <math>\geq 60</math> МО/л або <math>\geq 1,5 \times \text{ВМН}</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>- ВР 3,43 (95% ДІ від 1,14 до 10,31); (високий ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> <li>• <math>\geq 4 \log_{10}</math> проти <math>&lt; 4 \log_{10}</math> копій/мл для високого нормального рівня АЛТ (<math>0,5</math>–<math>1 \times \text{ВМН}</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>- СШ 1,83 (95% ДІ від 1,07 до 3,13); ризик <math>&lt; 10^4</math> копій/мл (високий ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> <li>• <math>&gt; 850</math> МО/мл (4500 копій/мл) порівняно з <math>\leq 850</math> МО/мл для реактивації (ДНК <math>&gt; 2000</math> МО/мл і АЛТ <math>&gt; 40</math> МО/л): <ul style="list-style-type: none"> <li>- СШ 14,90 (95% ДІ від 5,00 до 44,41) (помірний ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> <li>• <math>\geq 2,9 \log_{10}</math> порівняно з <math>&lt; 2,9 \log_{10}</math> копій/мл: <ul style="list-style-type: none"> <li>- для подальшого фіброзу: СШ 5,43 (95% ДІ від 2,4 до 12,3); (помірний ризик систематичної помилки)</li> <li>- для подальшого некротичного запалення: СШ 3,47 (95% ДІ від 1,58 до 7,47); (помірний ризик систематичної помилки)</li> <li>- для подальшої ІК <math>\geq 5</math>: СШ 5,42 (95% ДІ від 2,4 до 12,3); (помірний ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>АЛТ для прогнозування в майбутньому активного вірусного гепатиту В</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21–40 МО/л порівняно з <math>\leq 20</math> МО/л для майбутньої реактивації (АЛТ <math>\geq 60</math> МО/л або <math>\geq 1,5 \times \text{ВМН}</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>- ВР 18,43 (95% ДІ від 2,38 до 142,7) (високий ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> </ul> <p>[Вік для прогнозування реактивації :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30–39 років порівняно з <math>&lt; 30</math> років: СШ 2,43 (95% ДІ від 1,18 до 5,03) (високий ризик систематичної помилки)</li> <li>• <math>&gt; 36</math> років порівняно з <math>&lt; 36</math> років для виявлення фіброзу: СШ 1,98 (95% ДІ від 0,89 до 4,38) (помірний ризик систематичної помилки)</li> </ul>
<p>Позитивний НВеАg Фаза імунної активності</p>	<p>АЛТ для прогнозування поточного фіброзу і запалення</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Збільшення у групі АЛТ (наприклад, нормальний <math>\rightarrow 1</math>–<math>1,5 &gt; 1,5 \times \text{ВМН}</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>- для вираженого фіброзу: СШ 1,77 (95% ДІ від 1,02 до 3,07) при багатофакторному аналізі (високий ризик систематичної помилки)</li> <li>- для вираженого запалення: СШ 1,89 (95% ДІ від 1,08 до 3,29) при багатофакторному аналізі (високий ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> <li>• <math>&gt; 40</math> МО/л постійно/періодично (більше 3 вимірювань) порівняно з <math>&lt; 40</math> МО/л для вираженого фіброзу: <ul style="list-style-type: none"> <li>- нескореговане СШ 2,84 (95% ДІ від 1,72 до 4,69); ризик <math>&lt; 40</math> МО/л = 40% (29/73) (високий ризик систематичної помилки)</li> </ul> </li> </ul> <p>[Вік: безперервна змінна за один рік для істотного фіброзу: СШ 1,072 (95% ДІ від 1,013 до 1,136) (високий ризик систематичної помилки)</p>
<p>Негативний НВеАg</p>	<p><b>Рівні ДНК ВГВ для прогнозування поточного фіброз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняння за категоріями рівнів ДНК для фіброзу по Ishak (помірний</li> </ul>

Фаза імунного очищення (реактивація)	<p><b>Порогові рівні ДНК ВГВ і АЛТ</b></p> <p>ризик систематичної помилки),  &gt;200 000 МО/мл порівняно з &lt;2000 МО/мл: СШ 4,9 (95% ДІ від 2,0 до 11,6)  20 000 до &lt;200 000 МО/мл порівняно з &lt;2000 МО/мл: СШ 2,2 (95% ДІ від 0,9 до 5,4)  2000 до &lt;20 000 МО/мл порівняно з &lt;2000 МО/мл: СШ 1,6 (95% ДІ від 0,6 до 4,2)  Дослідження 2: &gt;20 000 МО/мл порівняно з &lt;20 000 МО/мл: СШ 4,60 (95%ДІ від 1,39 до 15,17), для 5/21 (24%) у групі низького порогового рівня; система оцінки по Ishak (помірний ризик систематичної помилки)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняння рівнів ДНК за категоріями для некротичного запального процесу:  &gt;10<sup>9</sup> порівняно з ≤10<sup>9</sup> копій/мл: СШ 3,21 (95% ДІ від 1,26 до 8,17), для 11/66 (17%) в групі низького порогового рівня (помірний ризик систематичної помилки)</li> </ul> <p><b>Рівні АЛТ для прогнозування поточного фіброзу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;40 МО/л порівняно з &lt;40 МО/л:  відхилення від норми АЛТ в день біопсії (оцінка за Ishak ): СШ 2,1 (95%ДІ від 1,1 до 4,2) (помірний ризик систематичної помилки)</li> <li>• Збільшення у групі АЛТ (наприклад, нормальний -&gt; 1–1,5 &gt;1,5×ВМН: для вираженого фіброзу: не має значення при багатофакторному аналізі (високий ризик систематичної помилки)</li> <li>• Нескореговане відношення шансів: 11,05 (95% ДІ від 5,15 до 23,72), ризик для нормального рівня АЛТ=14% (8/58)</li> </ul> <p><b>АЛТ для прогнозування некротичного запалення</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;80 МО/л порівняно з &lt;80 МО/л: СШ 9,92 (95% ДІ від 1,21 до 81,63) (високий ризик систематичної помилки)  [Вік: 30–44 років порівняно з &lt;30 років для прогнозування поточного фіброзу (оцінка за Ishak ): СШ 2,9 (95% ДІ від 1,3 до 6,4) (помірний ризик систематичної помилки)]</li> </ul>
Змішаний HBeAg-статус	<p><b>ДНК ВГВ як предиктор поточного фіброзу:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;log<sub>10</sub> копій/мл порівняно з &lt;log<sub>10</sub> копій/мл: незначні при багатофакторному аналізі, але без чисел (високий ризик систематичної помилки)</li> <li>• &gt;100 000 копій/мл порівняно з &lt;100 000 копій/мл:  СШ 1,03 (95% ДІ 0,48 до 2,23) (помірний ризик систематичної помилки)  СШ 1,86 (95% ДІ від 1,18 до 2,92) (низький ризик систематичної помилки)</li> </ul> <p><b>ДНК ВГВ як предиктор поточного запалення:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;100 000 копій/мл порівняно з &lt;100 000 копій/мл:  СШ 0,73 (95% ДІ 0,36 до 1,52) (помірний ризик систематичної помилки)</li> </ul> <p><b>АЛТ як предиктор поточного фіброзу:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;40 МО/л постійно/періодично (більше 3-х вимірювань) порівняно з &lt;40 МО/л (постійно нормальний при 3-х вимірюваннях):  СШ 4,3 (95% ДІ 2,87 до 6,45) (низький ризик систематичної помилки)</li> </ul> <p><b>Вік для прогнозування поточного фіброзу:</b></p>

	<b>Порогові рівні ДНК ВГВ і АЛТ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30–39 років порівняно з &lt;30 років: СШ 0,93 (95% ДІ від 0,70 до 1,25) (низький ризик систематичної помилки)</li> <li>• 40–49 років порівняно з &lt;30 років: СШ 1,13 (95% ДІ від 0,82 до 1,57)</li> <li>• ≥50 років порівняно з &lt;30 років: СШ 1,66 (95% ДІ від 1,13 до 2,45)]</li> </ul>

## 10.5 Економічні дані

### Опублікована література

Не було виявлено опублікованих аналізів економічної ефективності.

### Економічні аспекти

При розгляді найбільш відповідного порогового рівня, при якому пацієнт потребує подальшої оцінки або лікування, важливо розглянути вартість і якість життя, пов'язані з лікуванням більшого числа пацієнтів, ніж необхідно, а також вартість і якість життя, пов'язані з виключенням тих, які можуть отримати користь від лікування. Іншими словами, варто прийняти компромісне рішення між встановленням надмірних порогових значень для включення і виключення. Будь-яке збільшення витрат (при невідповідному лікуванні) повинно бути виправдане за допомогою переваг виявлення тих, які могли лікуватись неналежним чином.

## 10.6 Доказові дані

### 10.6.1 Клінічні доказові дані

#### 10.6.1.1 Дорослі з ХГВ

В одному з досліджень у пацієнтів, які були НВеАg-позитивним у фазі імунної толерантності, було показано, що рівні АЛТ вище 5×ВМН були значущими незалежними предикторами майбутньої реактивації порівняно з рівнями нижче 2×ВМН; проміжні рівні (від 2 до 5×ВМН) були незначущими. Докази були середньої якості. Вік вище 40 років порівняно з нижче 40 років був також значущим незалежним предиктором.

П'ять досліджень вивчали незалежні предиктори майбутнього активного гепатиту у пацієнтів, які були НВеАg-негативними неактивними носіями. Значення ДНК ВГВ вище порогового, починаючи від 5 log<sub>10</sub> копій/мл (20 000 МО/мл) і до 2,9 log<sub>10</sub> копій/мл (4200 МО/мл), були значущими незалежними предикторами. Якість доказів була помірною. Тільки в одному дослідженні були дані про АЛТ, в якому рівень 21–40 МО/л порівняно з <20 МО/л був значущим незалежним предиктором; докази були низької якості. Докази мали протиріччя щодо віку в якості предиктора: одне дослідження продемонструвало, що вік >30 років був незалежним предиктором; інше дослідження показало, що вік старше 36 років не буде значущим; якість доказів була низькою.

Два дослідження вивчали предиктори поточного фіброзу у людей, які були НВеАg-позитивними в імунно-активній фазі. В одному було показано, що збільшення у групі АЛТ до 1–1,5×ВМН було значущим незалежним предиктором, інше виявило, що рівень >40 МО/л є значущим предиктором при однофакторному аналізі; докази були низької якості. Вік, як безперервна змінна, був незалежним предиктором (низька якість доказів).

Два дослідження вивчали предиктори поточного фіброзу у людей, які були НВеАg-негативним в імунній фазі елімінації: обидва показали, що рівні ДНК ВГВ >20 000 МО/мл були незалежними предикторами поточного фіброзу, але одне дослідження показало, що рівні між 2000 і 20 000 МО/мл були незначущими предикторами; докази були середньої якості. Одне дослідження показало, що рівень 9 log<sub>10</sub> копій/мл був незалежним предиктором некротичного запалення (середня якість доказів). Для АЛТ, як предиктора, два дослідження дали суперечливі дані: в одному рівні АЛТ вище порогового значення 40 МО/л були значущим незалежним предиктором, в іншому зміни до 1–1,5×ВМН не були значущими (низька якість доказів). Вік >30 років був значущим незалежним предиктором в одному дослідженні (середня якість доказів).

У двох дослідженнях у пацієнтів зі змішаним HBeAg-статусом рівні ДНК ВГВ >100 000 копій/мл (20 000 МО/мл) мали суперечливі результати; в одному було показано, що це порогове значення було незалежним предиктором поточного фіброзу, в іншому так не виявилось (середня якість доказів). Порогове значення АЛТ в 40 МО/л було значущим незалежним предиктором (постійно або періодично вище порогового значення при щонайменше 3 випадках) порівняно з постійно нормальним (висока якість доказів). Вік >30 років не був значущим предиктором поточного фіброзу, але вік >50 років був значущим, порівняно з віком <30 років (висока якість доказів).

Не було жодних доказових даних у дітей.

### 10.6.2 Економічні доказові дані

Не було визначено опублікованих аналізів економічної ефективності.

### 10.7 Рекомендації та посилання на докази

<p><b>Рекомендації</b></p>	<p>27. Запропонуйте противірусне лікування дорослим у віці <math>\geq 30</math> років, у яких ДНК ВГВ &gt;2000 МО/мл і збільшені рівні АЛТ (<math>\geq 30</math> для чоловіків і <math>\geq 19</math> для жінок) за результатами 2-х послідовних вимірювань, проведених з інтервалом в 3 місяці один від одного.</p> <p>28. Запропонуйте противірусне лікування дорослим, які мають ДНК ВГВ <math>\geq 20\,000</math> МО/мл і відхилені від норми рівні АЛТ (<math>\geq 30</math> для чоловіків і <math>\geq 19</math> для жінок) за результатами 2-х послідовних вимірювань, проведених з інтервалом в 3 місяці один від одного, незалежно від віку або ступеня ураження печінки.</p> <p>29. Запропонуйте противірусне лікування дорослим з цирозом і позитивною ДНК ВГВ, незалежно від HBeAg-статусу, рівнів ДНК ВГВ і АЛТ.</p> <p><b>Діти і молоді люди із хворобою печінки на фоні ХГВ</b></p> <p>30. Запропонуйте противірусне лікування, якщо є докази вираженого фіброзу (стадія за METAVIR &gt;F2 або стадія за Ishak <math>\geq 3</math>) або відхилені від норми рівні АЛТ (<math>\geq 30</math> для чоловіків і <math>\geq 19</math> для жінок) за результатами 2-х послідовних вимірювань, проведених з інтервалом в 3 місяці один від одного.</p>
<p>Відносні значення різних результатів</p>	<p>Наявність імунно-реактивної фази, яку визначають по реплікації ДНК ВГВ і гепатиту, що призводить до значного фіброзу (визначається за METAVIR стадією <math>\geq F2</math>), вважається найбільш важливим наслідком, оскільки ці пацієнти мають найбільший ризик розвитку цирозу, декомпенсації, печінкової недостатності і ГЦК. Таким чином, ці пацієнти повинні бути обстежені і проліковані, якщо це буде необхідно.</p>
<p>Співставлення клінічної переваги та шкоди</p>	<p>Огляд доказів направлений на визначення пацієнтів, яким повинно бути запропоновано противірусне лікування, в залежності від рівнів ДНК ВГВ і АЛТ пацієнта, і пацієнтів, які не потребують лікування на цій стадії хвороби.</p> <p>Високі рівні цих прогностичних факторів або вказують, що пацієнт, який знаходиться в неактивній фазі, може швидше перейти до більш активної фази, або що пацієнт має фіброз, який потребує лікування, щоб запобігти подальшому ураженню печінки. Метою огляду було визначити порогові значення ДНК ВГВ і АЛТ, які відрізняють пацієнтів, які потребують і не потребують лікування. Тому всі наведені аналізи засновані на відносній імовірності біохімічної реактивації (визначається зростанням АЛТ) або фіброзу. Результати багатофакторних аналізів підсумовані для визначення незалежних предикторних порогових значень.</p> <p>Докази представлені по фазам гепатиту В, але ГРН розглянула більш широку картину всіх фаз при визначенні порогових значень для початку</p>

	<p>лікування.</p> <p>Найбільше доказів для порогових значень ДНК ВГВ було у HBeAg-негативних пацієнтів в неактивній фазі носійства і встановлено, що порогові значення для ДНК ВГВ від 4200 МО/мл можуть розрізняти людей з і без ризику біохімічної реактивації гепатиту В. З іншого боку, рівні ДНК ВГВ &lt;20 000 МО/мл не були значущими предикторами фіброзу у людей в фазі імунної евакуації, а іноді і не були в змішаній популяції. ГРН вирішила, що було б краще лікувати при нижчому пороговому рівні для того, щоб уникнути поширеного ураження печінки (уникаючи помилково негативних результатів), але ефективно спостерігати пацієнтів. На даний час є два порогових значення, 20 000 і 2000 МО/мл, і ГРН вирішила рекомендувати останнє.</p> <p>Відносно невелика меншість в основному HBeAg-позитивних людей також потребує лікування – ті, які мають некротичне запалення або фіброз при біопсії з рівнем ДНК ВГВ &gt;20 000 МО/мл і відхилені від норми рівні АЛТ.</p> <p>Здебільшого, рівень АЛТ вище 1×ВМН був значущим предиктором фіброзу, але більш точне порогове значення, описане в одному з кращих досліджень, було порогове значення постійно або періодично вище 40 МО/л щонайменше в трьох випадках. ГРН стверджує, що особливо важливо, коли рівні АЛТ коливаються, і слід використовувати це порогове значення для всіх фаз. ГРН вирішила рекомендувати більш оновлене визначення ВМН (30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок) на противагу 40 МО/л.</p> <p>Вік, як предиктор, не широко наводився в цих дослідженнях, але де це було включено в багатофакторний аналіз, найнижче порогове значення віку складало 30 років.</p> <p>Пацієнти старше 30 років піддаються більшому ризику розвитку фіброзу або піддаються ризику прогресування більш активної фази. Таким чином, ГРН вирішила надавати диференційовані рекомендації для людей вище і нижче цього віку.</p>
Економічні аспекти	<p>ГРН розглядала витрати, ефективність та доступність неінвазивних досліджень для пацієнтів з ХГВ. ГРН стверджує, що якщо:</p> <p>Рівень АЛТ був постійно відхилений від норми за результатами більше ніж двох вимірювань <math>\geq 30</math> МО/мл для чоловіків і <math>\geq 19</math> МО/мл для жінок і/або</p> <p>Рівень ДНК ВГВ був постійно <math>\geq 2000</math> МО/мл</p> <p>Це буде представляти найбільш економічно ефективні порогові значення для лікування. ГРН вважає, що вартість обстеження всіх пацієнтів при цих порогових значеннях буде виправданою підвищенням якості життя і зниженням летальності, пов'язаної з раннім початком адекватного лікування. ГРН погодилися, що на основі огляду клінічних даних у розділі 4 діагностичної точності дослідження, ТЕ є найбільш клінічно і економічно ефективним неінвазивним дослідженням для людей з хронічним гепатитом.</p>
Якість доказів	<p>Огляд доказів був обмежений проспективними і ретроспективними дослідженнями з визначення предикторів майбутньої реактивації або існуючого фіброзу.</p> <p>Більшість досліджень навели багатофакторні аналізи які використовувалися скрізь, де це було можливо, ці аналізи оцінені задля якості. Дослідження, які надавали нескореговані або однофакторні аналізи, вважалися з високим ризиком систематичної помилки і потенційно</p>

	<p>змішаними. Деякі дослідження мали декілька подій і вважалися з високим ризиком систематичної помилки. Ретроспективні дослідження вважалися менш надійними, ніж проспективні дослідження через ризик повторної систематичної помилки. Дослідження показали різні порогові значення і мали різні значення результатів, особливо для реактивації, але важливим фактором була послідовність у всіх дослідженнях. Як правило, якість доказів була низькою або помірною.</p> <p>Дослідження не були знайдені для дітей по відношенню до ДНК ВГВ і порогового значення АЛТ, що вказує на необхідність подальшого дослідження. Проте, ГРН вважає, що порогові значення 2000 МО/мл для рівнів ДНК ВГВ і відхиленого від норми рівня АЛТ (<math>\geq 30</math> років для чоловіків і <math>\geq 19</math> для жінок) для дорослих з ХГВ можуть бути екстрапольовані на дітей з ХГВ.</p>
Інші обставини	<p>ГРН дійшла висновку, що початкове питання полягало в тому, щоб визначити, де порогові значення, за якими направлялись до спеціалізованої служби, не були правильними. Через складність передбачуваних серологічних результатів досліджень, виконаних в первинній ланці охорони здоров'я, ГРН погодилась, що всі пацієнти з ХГВ мають бути направлені до спеціаліста для оцінки стану печінки. Які порогові значення визначати і коли потрібна подальша оцінка стану печінки і фіброзу, чи потрібно виконувати неінвазивні або інвазивні методи, або коли слід починати противірусне лікування, має бути вирішено межах спеціалізованої служби.</p> <p>Незважаючи на те, що докази порогових значень були розглянуті у фазах гепатиту В, ГРН взяла до уваги докази на всіх фазах при визначенні порогових значень для лікування. Докази про вік, як пре диктор, вилучені з досліджень в даному огляді. Ми не шукали доказів цього предиктора, але було достатньо доказів, щоб підтримати цю рекомендацію.</p> <p>Ці рекомендації були засновані на оглядах доказів і на досвіді і думці ГРН. ГРН пам'ятає, що порогові значення для рекомендацій з лікування повинні розглядатись разом з рекомендаціями щодо лікування, спостереження і припинення, й інформацією про пацієнта при різних типах лікування ХГВ, в тому числі обізнаність можливості лікування в короткий строк (одноразове) лікування Пег-ІФН порівняно з можливістю довічного лікування нуклеотидами, побічні ефекти лікарських засобів, включаючи резистентність і з посиленням на план індивідуального догляду пацієнта (Розділ 6)</p>



## 11 ПРОТИВІРУСНЕ ЛІКУВАННЯ

### 11.1 Фармакологічні методи лікування

#### 11.1.1 Вступ

Кінцевою метою фармакологічного лікування хронічного гепатиту В (ХГВ) є запобігання розвитку фіброзу печінки, цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). ХГВ неможливо вилікувати; кінцевою метою є зниження запального процесу внаслідок хронічної інфекції, що визначається втратою та/або сероконверсією HBsAg. Вірус гепатиту В синтезує ковалентно закриті циркулярні ДНК в короткий строк після інфекування, яке в подальшому постійно залишається в печінці. Було відзначено, що сероконверсія до позитивності HBsAg найбільш виражена у пацієнтів, які підлягають імуносупресії внаслідок хіміотерапії при раку або після трансплантації органу.

Необхідно визначити цілі та рівень відповіді на призначене лікування. Нормалізація сироваткового рівня АЛТ є основним біохімічним показником, який відображає зменшення некротичного запалення в печінці. Основною вірусологічною відповіддю є зниження навантаження сироваткового ДНК ВГВ, втрата та/або сероконверсія HBeAg і, в кінцевому рахунку, втрата та/або сероконверсія HBsAg. Зменшення некротичного запалення і зменшення або уповільнення фіброзу також можна визначити безпосередньо шляхом гістології печінки.

Інтерферон (ІФН)  $\alpha$  і ЛАМ були рекомендовані для лікування ХГВ в 1990-ті роки (ОМТ96). Впродовж останнього десятиліття були ліцензовані два розчини Пег-ІФН та чотири додаткові нуклеозидні аналоги (НА). Пег-ІФН замінив звичайний ІФН, що дозволило використовувати його щотижнево замість трьох ін'єкцій на тиждень з поліпшеною толерантністю та підвищеними показниками відповіді. Хоча ІФН має слабку противірусну активність, він має імуностимулюючі властивості та підвищує виведення клітин, інфікованих ВГВ. Перевагою лікування ІФН є визначена тривалість лікування, більш тривала сероконверсія і більш висока швидкість втрати HBsAg, особливо у пацієнтів з інфекцією генотипу А. Нуклеозидні аналоги мають сильну інгібуючу дію на реплікацію ДНК ВГВ. Перевагами НА є зручність (пероральний прийом один раз на день) і переносимість. Зважаючи на тривалий період напіввиведення вірусу, який інфікує гепатоцит<sup>75</sup>, рецидив вірусної інфекції є поширеним явищем при припиненні прийому НА, таким чином, необхідне тривале і часто позитивне лікування з впливаючим ризиком виникнення резистентності до препарату і високих кумулятивних витрат. У настанові даються рекомендації по послідовності, в якій доступні ліцензійні препарати, які слід застосовувати, коли необхідно лікувати ВГВ. ІФН не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, гострою печінковою недостатністю, при лікуванні імуносупресивною терапією в разі супутніх хвороб, вагітності або психіатричних протипоказань. Пацієнти з цирозом і без ознак портальної гіпертензії можуть лікуватись Пег-ІФН.

Однією з основних проблем при тривалому лікуванні НА є розвиток і поява мутацій, які викликають резистентність до препаратів. ВГВ має високу швидкість реплікації з продукцією  $10^{12}$  віріонів в день і мутаційною швидкістю  $10^{-5}$  заміщень в основі за цикл.<sup>75</sup> Це означає, що щодня може продукуватись до  $10^{10-12}$  мутацій; для такого маленького геному це означає, що всі можливі нуклеотидні заміни можуть відбуватись за один день. Інтенсивність, з якою розвивається резистентність до лікування за рахунок мутації, залежить від загального рівня ДНК ВГВ, швидкості, з якою було досягнуто вірусної супресії і тривалість лікування (включаючи будь-яке попереднє лікування)<sup>62</sup>. Ламівудин є нуклеозидним аналогом, який найвищою мірою пов'язаний з розвитком резистентності до препарату, при цьому застосування ЕТВ має найнижчий показник резистентності. На даний час не було виявлено індукованої мутації резистентності до препарату, викликаній призначенням ТНФ. Перш за все, віруси, які резистентні до препарату, як правило, мають знижену здатність реплікації порівняно з вірусом дикого типу, що призводить до зниження рівня ДНК ВГВ.<sup>76</sup> Тим не

менш, здатність до пристосування вірусів вцілому покращується, оскільки вірус накопичує компенсаторні мутації під час триваючого лікування. Зростаючі рівні ДНК ВГВ можуть перевищувати показники до лікування, що призведе до вірусологічного прориву. За вірусологічним проривом, імовірно, буде слідувати біохімічний прорив, при якому АЛТ починає рости знову, оскільки імунна система пацієнта виявляє акумульовані вірусні частки. В деяких випадках така поява резистентності до противірусних препаратів може призвести до загострень гепатиту і прогресування печінкової декомпенсації.

Деякі мутації, що призводять до резистентності до препаратів, зменшують ефективність більш ніж одного НА, що призводить до перехресної резистентності і, таким чином, обмежує можливості лікування в майбутньому. Це може стати конкретним ризиком серед пацієнтів, які отримували ступінчасту терапію НА, використовуючи тільки поодинокі агенти.<sup>31,106</sup> Після того, як розвинулись мутації резистентності до препаратів, вони архівуються в популяції вірусу і вийдуть повторно на поверхню, якщо той самий препарат або препарат з перехресною реакцією буде повторно введений.

### 11.1.2 Огляд доказів

Цей розділ складається з двох оглядових питань:

- В осіб з ХГВ що є клінічною та економічною ефективністю фармакологічних монотерапій та комбінацій в досягненні ремісії активності ХГВ?
- В осіб з ХГВ що є клінічною та економічною ефективністю ступінчастої терапії (додавання або перехід на іншу монотерапію) в досягненні ремісії активності ХГВ?

Обидва огляди розглядають втручання для різних груп населення: люди, які не приймали попереднього лікування (перша лінія лікування), а також люди, які вже отримали конкретне лікування ХГВ і стали резистентними до нього (друга лінія лікування). Усі докази представлені окремо для тих, які є HBeAg-позитивними і HBeAg-негативними.

Огляди призначені для визначення найкращого лікування одним препаратом (монотерапія), можливості отримання додаткової користі шляхом додавання вторинної терапії до первинної (комбінованого лікування) і визначення корисності додавання різного лікування до первинної лінії на більш пізніх етапах або переходу з лікування 1 до лікування 2 (ступінчаста терапія).

У кожній популяції нелікованих раніше і резистентних пацієнтів, втручання в цих двох оглядах є альтернативним методом лікування для пацієнтів, навіть якщо це лікування є стратегією першої лінії і другої лінії, і тому втручання можна порівняти в обох оглядах. У цьому розділі прагнули об'єднати всі докази в одному місці.

Для полегшення процесу були проведені п'ять мережевих метааналізів двох результатів хвороби – відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ і відсоток пацієнтів, які досягли сероконверсії, при порівнянні лікування обох оглядів. Повна інформація про мережеві метааналізи у додатку J.

Мережеві метааналізи конкретного наслідку надають докази від усіх порівнянь, об'єднаних статистично, і результати включають відносну ефективність кожного втручання порівняно з загальним компаратором, а також дозволяють ранжування втручань. Результати мережевих метааналізів використовуються в системі охорони здоров'я в нових економічних моделях, описаних у додатках H і I.

Економічна модель в системі охорони здоров'я оцінює економічну ефективність переходу на різні монотерапії та лікування комбінацією нуклеозидів, як правило, після призначеного курсу Пег-ІФН або після розвитку резистентності до початкового лікування НА.

Метою лікування пацієнтів з ХГВ є запобігання прогресування хвороби печінки до стадії декомпенсації цирозу і печінкової недостатності, до ГЦК і смерті. Медикаментозне лікування направлене на зниження активності ДНК вірусу до незначного відсотку або, в кращому випадку, для досягнення «виліковування» (сероконверсії HBsAg). Люди на цій останній стадії, як передбачається, мають не більш високий ризик розвитку прогресуючої хвороби печінки ніж особи, які не мають ХГВ.

В цілому існує дуже мало доказів, отриманих в ході досліджень, щодо впливу медикаментозного лікування на прогресування хвороби печінки, ГЦК і смерті, використовувались різноманітні маркери комбінованої кінцевої точки: негативний рівень ДНК ВГВ, сероконверсію HBeAg і нормалізацію АЛТ. Ці результати були оцінені в дослідженнях наприкінці 12 місяців лікування, а також після періоду спостереження з та без включеним лікуванням після досягнення сероконверсії для визначення повторної активації вірусу. Огляди також вивчали, чи стали пацієнти резистентними до дії препаратів, а також їх побічні дії.

Докази представлені вперше при прямому порівняльному дослідженні («попарне» або «пряме») всіх пар втручань, а далі наведені результати мережевого метааналізу.

Прямі докази розподілені на наступні розділи та підрозділи:

11. Противірусні монотерапії у дорослих та дітей (2–16 років), інфікованих ХГВ
12. Противірусні комбіноване лікування у дорослих та дітей (2–16 років), інфікованих ХГВ
13. Противірусні ступінчасті терапії (додавання або переключення монотерапії) у дорослих і дітей (2–16 років), інфікованих ХГВ (розділ 11,1,5,1)
14. Противірусне лікування (монотерапії та комбіноване лікування) у дорослих і дітей з ХГВ з поєднаною інфекцією гепатиту дельта або гепатиту С (розділ 11,1,2)

Усі докази представлені окремо для HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів, і докази далі були стратифіковані для пацієнтів, які не отримували лікування нуклеоз(т)идами, і стійких до ЛАМ.

### 11.1.3 Противірусна монотерапія, комбіноване лікування та ступінчасті терапії у дорослих з ХГВ

Нижче наводиться таблиця, в якій представлені отримані докази. Наведені числа свідчать, що дані були отримані і розглянуті в цьому розділі; кількість – це кількість виявлених досліджень (n) і загальне число пацієнтів (N).

**Рис. 6: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії HBeAg-позитивних нелікованих дорослих з ХГВ**

Ентекавір	n=6 <sup>#</sup> (Zhao 2011A N=389 включаючи Leung 2009 N=65)			
Ламівудин		n=4 <sup>-</sup> N=1344 (Chang 2006 N=715 <sup>+</sup> Ren 2007 N=42 <sup>+</sup> Shindo 2009A N=68 <sup>+</sup> Yao 2007A N=519)		
Пег-ІФН α-2а			n=1 (Lau 2005* N=543 )	
ІФН α-			N=1	

2a/2b				(Schalm 2000* * N=151)							
Телбівудин	n=1 (Chan 2007) N=90	n=2 N=175 Suh 2010 N=44+ Zheng 2010?	n=3 N=1274	n=3 (Lai 2005) N=63+ Hou 2008A N=290+ Lai 2007 N=291)							
Тенофовір	n=1 (Marcellin 2008 Study 103) N=266										
Плацебо	n=1 (Marcellin 2003) N=338 (10 мг порівняно з плацебо) <sup>†</sup>	n=1 (Yao 2007) N=145 (резистентні до ЛАМ та HBeAg-позитивні чи негативні)		n=5 N= (Diens tag 1999 N=137+ Lai 1998 N=215 : Liaw 2004 N=651+ Schiff 2003* * N=175+ Yao 1999 N=429)							
АДФ+ ЛАМ				n=1 (Sung 2008) N=115							
Пер-ІФН α-2a+ ЛАМ				n=1 (Lau 2005* N=543)	n=1 (Lau 2005* N=542)						
Пер-ІФН α-2b+ ЛАМ				n=1 (Chan 2005) N=100	n=1 (Janssen 2005) N=307						
Емтріцитабін +								n=1 (Ber			

тенофові р								g 2010 ) N=1 05				
ІФН α- 2a/2b+ ЛІАМ			n=6 N=51 5 n=4 (Schal m 2000* * N=14 4+ Ayaz 2006 N=68+ Cindo ruk 2002 N=10 0+ Yalcin 2003 N=49)	n=7 (Hasan 2003 N=61+ Sarin 2005 N=75+ Schiff 2003* * N=182 + Schal m 2000* * N=157 + Barbar o 2001 N=151 + Jang 2004 N=83+ Yuki 2008 N=64)					n=1 (Schif f 2003* *) N=11 9			
ТБВ+ ЛІАМ				n=1 (Lai 2005) N=60			n=1 ~ (Lai 200 5) N= 85					
ЛІАМ, потім Пер- ІФН α-2b						n=1 Sarin 2007 N=63					n=1 N=59	
Заміни ЛІАМ на ЛІАМ + ІФН α- 2a/2b				n=2+ N=157								
Заміни ЛІАМ на ТБВ				n=1 (Safad i 2011) N=162								
ЕТВ+ ТНФ		n=1 (Lok 2012) N=379										
Заміни ЛІАМ на ЕТВ										n=1 (Ryu 2010 ) N=9 2		

Послідовно АДФ, потім ТБВ	n=1 (Chan 2007 N=91)											n=1 (Chan 2007 N=91)
	АДФ	ЕТВ	ІФН $\alpha$ -2a/2b	ЛІАМ	Пер-ІФН 2a	Пер-ІФН 2b	ТБ В	ТН Ф	Плацебо	АДФ+ЛІАМ	Плацебо, потім Пер-ІФН $\alpha$ -2b	ТБ В

\* дослідження включало три руки (групи);

~ дослідження включало три руки (групи);

+ дослідження включало три руки (групи);

† дослідження включало три руки (групи) (третья рука (група) з нестандартною дозою);

\*\* дослідження включало три руки (групи);

# За даними метааналізу

**Рис. 7: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії НВеАg-негативних дорослих з ХГВ**

Ламівудин			n=2 (Lai 2006 N=638 + Yao 2007A N=73)									
Пер-ІФН $\alpha$ -2a			n=1 (Piccolo 2009) N=60				n=1 (Marcellin 2004 N=358)					
Телбівудин							n=2 (Hou 2008A N=42 + Lai 2007 N=446)					
Тенофовір	n=1 (Marcellin 2008 Study 102) N=375											
Плацебо	n=1 (Hadziyannis 2003) N=185						n=2 (Tassopoulos 1999, Chan 2007C N=125+139)					
ПЕГ-ІФН $\alpha$ -2a + ЛІАМ							n=1 (Marcellin 2004 N=360)	n=1 (Marcellin 2004 N=356)				
ПЕГ-ІФН $\alpha$ -2b + ЛІАМ											n=2 (Kaymakoglu 2007 N=48 + Papadopoulos 2009 N=126)	
ІФН $\alpha$ -2b+ ЛІАМ							n=5 (Akarca 2004 N=80 + Economou 2005 N=50 + Santantonio 2002 N=50 + Shi 2006 N=162 +					

				Yurdaydin 2005 N=78)		
Заміни ЕТВ на ЛАМ			n=1 Fung 2011 N=50			
Заміни ЛАМ на ЕТВ				n=1 (Matsuura 2011 N=27)		
Заміни ЛАМ на ТБВ				n=1 (Safadi 2011) N=84		
	АДФ	Gtu-IAY $\alpha$ - 2a + FLA	ЕТВ	ЛАМ	ПЕГ 2a	ПЕГ 2b

**Рис. 8: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії ламівудин-резистентних HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ**

Адефовір				
Ламівудин				
Адефовір + ламівудин			n=2 (Perrillo 2004 N=95 + Peters 2004* N=39)	
Заміни ЛАМ на ЕТВ			n=2 (Chang 2005A N=182 + Sherman 2006 N=286)	
Заміни ЛАМ + АДФ на ЕТВ + АДФ				n=1 (Lim 2012) N=90
	АДФ		ЛАМ	АДФ + ЛАМ

\* дослідження включало три руки (групи)

**Рис. 9: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії ламівудин-резистентних HBeAg-негативних дорослих з ХГВ**

Адефовір				
Ламівудин				
Адефовір + ламівудин	n=2 (Rapti 2007 N=42+ Vassiliadis 2010 N=60)			
Заміни ламівудин на лише адефовір				n=1 (Akyildiz 2007) N=54
Заміни ламівудин + адефовір на лише адефовір				n=1 (Aizawa 2010) N=29
	АДФ		ЛАМ	АДФ + ЛАМ

**Рис. 10: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії раніше лікованих ламівудином (деякі стійкі), змішаних HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних дорослих з інфекцією ХГВ**

Заміни ламівудин на адефовір	n=1 (Hann 2010) N=18
	Поєднай ЛАМ + АДФ на три місяці, потім монотерапія АДФ

**Рис. 11: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії дорослих з ХГВ, інфікованих різними вірусами**

Пег-ІФН $\alpha$ -2a	n=1 (Wedemeyer 2001A) N=59			
ТНФ	n=1 (Peters 2006) N=52			
Плацебо		n=1 (Niro 2005) N=31		
Пег-ІФН $\alpha$ -2a+ АДФ	n=1 (Wedemeyer 2001A) N=61		n=1 (Wedemeyer 2001A) N=60	
ІФН $\alpha$ -2b+ ЛАМ				n=1 (Canbakan 2006) N=26
	АДФ	ЛАМ	Пег-ІФН $\alpha$ -2a	ІФН $\alpha$ -2b

**Рис.12: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії дорослих здекомпенсованим ХГВ**

Плацебо				
---------	--	--	--	--

Ентекавір	n=1 (Liaw 2011)		n=1 (Liaw2011A)*	n=1 (Liaw2011A)*
Телбівудин		n=1 (Chan 2012) N=232		
Тенофовір				n=1 (Liaw2011A)*
	АДФ	ЛАМ	ТНФ	ТНФ + емпріцитабін

\* дослідження включало 3 руки (групи)

### Рис.13: Монотерапії, комбіноване лікування та ступінчасті терапії дітей зХГВ

Плацебо або без лікування	n=1 (Jonas 2008) N=173	n=1 (Sokal 1998) N=149	n=1 (Jonas 2002) N=288			
ІФН $\alpha$ + ЛАМ, потім лише ЛАМ		n=1 (Dikici 2004* N=122)		n=2 (Dikici 2002 N=32 та Dikici 2004* N=120)		
ЛАМ, потім ІФН $\alpha$ + ЛАМ, потім ЛАМ		n=1 (Dikici 2004* N=122)				
ІФН $\alpha$ -2a+ ЛАМ					nn=1 (Ozgenç 2004) N=63	n=1 (Kansu 2006) N=177
ІФН $\alpha$ -2b+ ЛАМ (12 міс.)					n=1 (Dikici 2001) N=57	
	АДФ	ІФН $\alpha$ -2a/2b	ЛАМ	ЛАМ then ІФН $\alpha$ + ЛАМ потім ЛАМ	ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ (6 місяців)	ЛАМ, потім ІФН $\alpha$ -2a+ ЛАМ

#### 11.1.4 Питання для обговорення:

Якою є клінічна ефективність та витрати – практична клінічна ефективність фармакологічних монотерапій та комбінацій в досягненні ремісії активності ХГВ у пацієнтів з ХГВ?

#### Таблиця 89: Протокол

<b>Протокол</b>	
<b>Популяція</b>	Діти (2-16 років), молоді люди і дорослі з інфекцією ХГВ
<b>Втручання</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ІФН/Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a/2b (буде тестуватися як втручання монотерапії у дітей</li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Емтріцитабін (у комбінації з теновіром)</li> </ul>
<b>Порівняння</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ІФН/Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a і 2b</li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Емтріцитабін (у комбінації з теновіром)</li> <li>• Плацебо або ніякого лікування</li> </ul>
<b>Результати</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Log<sub>10</sub> зниження ДНК ВГВ</li> <li>• Пропорція людей з не виявленим сироватковим вірусом гепатиту В ДНК</li> <li>• Пропорція людей з нормалізацією АЛТ</li> <li>• Пропорція людей з втратою HBsAg і/або сероконверсією</li> <li>• Пропорція людей з втратою HBsAg і/або сероконверсією</li> <li>• Виміри якості життя (EQ-5, SF-35, специфічні для хвороб печінки)</li> <li>• Пропорція людей, відкликаних з дослідження через побічні ефекти</li> <li>• Частота резистентності</li> </ul>

Примітка: Стандартні дози лікування будуть надані в разі їх наявності; якщо в дослідженні оцінюватиметься інша доза, воно буде переведене на рівень нижче з точки зору



безпосередності; якщо дослідження з трьома напрямками оцінюватиме стандартну дозу і ще одну дозу, використана буде тільки стандартна доза. Стандартні дози становлять:

- Пег-ІФН  $\alpha$ -2а – 180 мкг 1 раз на тиждень, знижується до 135 мкг, якщо кліренс креатину менше ніж 30 мл/хв.
- Пег-ІФН  $\alpha$ -2b – у комбінованому лікуванні 1,5 мкг на кілограм маси тіла, або за власним вибором 0,5 або 1,0 мкг/кг.
- Тенофовір – 245 мг один раз на день.
- Ентекавір – компенсована хвороба печінки, раніше не отримували лікування аналогами нуклеозидів, дорослі старше 18 років, 500 мкг один раз на день; компенсована хвороба печінки з резистентністю до ЛАМ (пацієнти з ХГВ), дорослі старше 18 років, 1 мг один раз на день; декомпенсована хвороба печінки, дорослі старше 18 років, 1 мг один раз на день.
- ТБВ – 600 мг один раз на день.
- ЕМТ (у поєднанні з ТНФ) – ТНФ (як фумарат) 245 мг, 200 мг ЕМТ.

Були проведені пошуки систематичних оглядів рандомізованих клінічних досліджень (РКД) і РКД, які порівнювали ефективність монотерапії та комбінації як лікування для досягнення ремісії ХГВ у дітей, юнаків та дорослих з ХГВ. Нами не було знайдено жодного РКД у дорослих, яке б порівнювало Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з плацебо. В цій настанові було запропоновано включити рекомендацію ТА 96 щодо Пег-ІФН  $\alpha$ -2а в якості вибору для початкового лікування ХГВ для дорослих, тому рішення не проводити пошук порівняльних РКД Пег-ІФН  $\alpha$ -2а порівняно з плацебо було зроблено з прагматичних точки зору у зв'язку з обмеженням часу і ресурсів. Не були знайдені РКД, в яких порівнювався Пег-ІФН  $\alpha$ -2b з плацебо.

#### 11.1.4.1 Зведена характеристика включених досліджень

Було 34 дослідження, які порівнювали противірусні монотерапії або комбіноване лікування у пацієнтів, які були НВsAg-позитивними; в огляд увійшли 24 прямих порівняння, з яких більшість була представлена в одному дослідженні.

**Таблиця 90: Монотерапії та комбіноване лікування для НВeAg-позитивних раніше нелікованих дорослих з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Популяція дослідження	Результати: Час повідомлення і порого
Популяція без нуклеозидів				
Адефовір проти плацебо	Marcellin 2003 (N=338)	Мультицентрове, міжнародне(в т.ч. Пів. Америка, Австралія і ПС Азія)	Пацієнти, які раніше не отримували лікування і які раніше отримували лікування ІФН $\alpha$ (24%)	Кінець 48 тижнів
Ламівудин проти плацебо	Dienstag 1999 (N=137)	США (34 центри)	Пацієнти, які раніше не отримували лікування	Кінець 52 тижня і 16 тижня спостереження
Ламівудин проти плацебо	Yao 1999 (N=429)	Китай	Не ясно, чи дослідження засноване на пацієнтах, які раніше не лікувалися чи раніше лікувалися	Кінець 12 тижня
Ламівудин (100 мг доза тільки) проти плацебо	Lai 1998 (N=215)	Південно-східна Азія	Пацієнти, які раніше не отримували лікування (але не отримували ЛАМ протягом принаймні 6 місяців	Кінець 52 тижня
Ламівудин проти плацебо	Schiff 2003 (N=175)	Мультинаціональне	Гепатит Ве антиген (НВeAg) позитивний	Кінець 52 тижня

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Популяція дослідження	Результати: Час повідомлення і порогови
			ХГВ, у яких була невдала попередня терапія інтерфероном ositive chronic	
Ламівудин проти плацебо	Liaw 2004 N=651	Мультинаціональне	Головним чином пацієнти HBeAg (+) (58%) з гістологіно підтвердженим цирозом або поширеним фіброзом (98% азійців) (без доказів декомпенсації печінки)	Кінець спостереження в середньому 32 міс. лікування
ЕТВ проти АДФ	Leung 2009 (N=65)	Азія	Дорослі пацієнти, які раніше не отримували нуклеотиди	Кінець 48 тижня
ЕТВ проти ЛАМ	Chang 2006 N=715	Мультицентрове, міжнародне (в т.ч. Європа, Пів. і Півд. Америка, Австралія і Азія)	99% HBeAg позитивних; які не отримували раніше і отримували раніше лікування (16%)	Кінець 48 тижня
ЕТВ проти ЛАМ	Ren 2007 N=42	Китай	Не отримували аналоги нулеозидів	Кінець 48 тижня
ЕТВ проти ЛАМ	Yaо 2007A	Мультицентрове; Китай	Змішана популяція: HBeAg (+) і (-) (в основному позитивні; >85%); дорослі, які не отримували нуклеозити(тиди); повідомлення окремо	Кінець 48 тижня
ЕТВ проти ЛАМ	Shindo 2009A N=68	Японія	Змішана популяція: HBeAg (+) і (-) (в основному позитивні; >85%); дорослі, які не отримували нуклеозити(тиди);	Кінець 22 тижня
ЕТВ+ ТНФ проти ЕТВ	Lok 2012-11-22 N=379	Мультицентрове, міжнародне	70% HBeAg +; раніше не отримували лікування	Кінець 96 тижня лікування
ЛАМ (52 тижні) проти ІФН $\alpha$ -2a/2b (плацебо 8 тижнів, потім ІФН 16 тижнів) проти ЛАМ 8 тижнів, потім ЛАМ + ІФН 16 тижнів	Schalm 2000 ЛАМ N=82; ІФН N=69 та ІФН+ЛАМ N=75	Мультицентрове, (51 центр в 15 країнах)	Змішана популяція: HBeAg (+) і (-) (в основному позитивні; >99%); не ліковані ІФН або антивірусними засобами за останні 6 місяців	Кінець 52 тижня лікування і 64 тижня (спостереження)
ЛАМ (N=272) проти Пег-ІФН $\alpha$ -2a (N=271) проти Пег-ІФН $\alpha$ -2a+ ЛАМ (N=271)	Lau 2005 N=814	Мультицентрове, міжнародне (67 центрів у 16 країнах)	Люди, які раніше не отримували або отримували лікування (12% попередньо ІФН і 13% попередньо ЛАМ)	Кінець 48 тижня і 24 тижня спостереження
Телбувідин проти адефовіру	Chan 2007 N=90	16 амбулаторних клінік у Гонконгу, Австралії, Канаді, Франції, Кореї,	Не приймали раніше лікування	Кінець 52 тижня

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Популяція дослідження	Результати: Час повідомлення і порого
		Сингапурі, Тайвані, Таїланді і США		
Телбувідин проти ентакавіру	Suh 2010 N=44	Мультицентрове, Корея	Не приймали раніше лікування	Кінець 12 тижня лікування
Телбувідин проти ентакавіру	Zheng 2010 N=131	Китай	Китайці, які раніше не приймали нуклеозиди(тиди)	Кінець 24 тижня
Телбувідин проти ЛАМ	Liaw 2009 та Lai 2007 (52 weeks) N=921	Мультицентрове, (112 центрів у 20 країнах)	Не приймали раніше нуклеозиди(тиди)	52 тижні і кінець 104 тижнів
Телбувідин проти □□телбувідин + ЛАМ (N=41) проти телбувідин (N=44) проти ЛАМ (N=19)	Hou 2008 A N= 290 Lai 2005 N=104	Китай, міжнародне	Не приймали раніше нуклеозиди(тиди)	Кінець 52 тижня
ІФН α-2а+ ЛАМ проти ІФН α-2а	Ayaz 2006 (ІФН α-2а, 9 мільйонів одиниць) N=68	Турція	Не приймали раніше лікування	Кінець 1 року лікування і 6 місяця спостереження
Тенофовір проти адефовіру	Marcellin 2008 N=266 (Study 103)	Мультицентрове, міжнародне (106 клінічних центрів у 15 країнах)	Більшість не отримували нуклеозиди (тиди) (4,5% раніше отримували нуклеозиди (тиди))	Кінець 48 тижня
Емтріцитабін + теновір проти теновіру	Berg 2010 N=105	Міжнародне мультицентрове	Змішана популяція: HBeAg (+) і (-) (в основному позитивні; >70%); 58% раніше застосовували ЛАМ	Кінець 48 тижня
Адефовір + ЛАМ проти ЛАМ	Sung 2008 N=115	Міжнародне мультицентрове	Не приймали раніше нуклеозиди(тиди)	Кінець 52 тижня і 104 тижні лікування
ІФН α-2а/2b + ЛАМ проти ІФН α-2а/2b	Cindoruk 2002 (ІФН α, 9 млн. одиниць) N=100	Турція	Не приймали раніше лікування	Кінець 6 місяців лікування і 6 місяців спостереження
ІФН α-2b + ЛАМ проти ІФН α-2b	Yalcin 2003 (ІФН α-2b, 10 млн. одиниць) N=49	Турція	Не приймали раніше лікування	Кінець 1 року лікування і мін. 1 року спостереження
ІФН α-2b + ЛАМ проти ЛАМ	Jang 2004 – long term therapy (ІФН α, 5 млн. одиниць) N=83	Корея	Не відповідають на ІФН α-2b	6, 12, 24 і 36 місяців спостереження
ІФН α-2а/2b + ЛАМ проти ЛАМ	Yuki 2008 (ІФН α, 6 млн. одиниць) N=64	Японія	Люди з генотипом В і С з перенатальною передачею. Змішана популяція: HBeAg (+) і (-) – в основному HBeAg (+). Невеликий % раніше лікованих ІФН	Кінець 1 року лікування

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Популяція дослідження	Результати: Час повідомлення і порого
Пер-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ проти ЛАМ	Chan 2005 (Chan 2005A long term follow up study) N=100	Гонконг, Китай	Не приймали раніше лікування	В кінці 52 тижня лікування, 24 тижня спостереження і тривалого спостереження (в середньому 117 тижнів комбінованої терапії і 124 тижні монотерапії)
□ Пер-ІФН $\alpha$ -2b ЛАМ проти Пер-ІФН $\alpha$ -2b	Janssen 2005 N=307	Мультинаціональне	Деякі пацієнти отримували раніше ІФН (21%) або ЛАМivudine (13%) therapy Mixed ethnicity	В кінці 52 тижня лікування і 26 тижнів спостереження
ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ (24 тижні) проти ЛАМ (52 тижні)	Barbaro 2001 (ІФН $\alpha$ -2b) N=151	Італія	Деякі не відповіли на попереднє лікування ІФН $\alpha$ -2b. 4-5% в кожній групі мали цироз	На 24/52 тижнях лікування і 12 міс. спостереження
ЛАМ (24 тижні) + ІФН $\alpha$ -2b (16 тижнів з 9 тжня) проти плацебо (52 тижні)	Schiff 2003 N=119	Мультинаціональне	Антиген гепатиту Ве (HBeAg) позитивні з хронічним гепатитом В, хто не відповів на попередню ІФН терапію	На 52 тижні
ЛАМ (24 тижні) + ІФН $\alpha$ -2b (16 тижнів з 9 тижня) проти ЛАМ (52 тижні)	Schiff 2003 N=182	Мультинаціональне	Антиген гепатиту Ве (HBeAg) позитивні з хронічним гепатитом В, хто не відповів на попередню ІФН терапію	На 52 тижні

**Таблиця 91: HBeAg-позитивні чи HBeAg-негативні або змішані групи пацієнтів, рефрактерних або резистентних до ламівудину з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Досліджувана популяція	Результати : час повідомлення
ЕТВ проти плацебо	Yaо 2007 N=145	Китай (5 центрів)	Змішана популяція: HBeAg (+) та (-) (в основному позитивні; 90%); раніше лікувалися ЛАМ з 42% резистентними до ЛАМ	Кінець 12 тижня
АДФ + ЛАМ проти АДФ проти ЛАМ	Peters 2004 N=39	Міжнародне мультицентрове	Резистентні до ЛАМ HBeAg позитивні Деякі раніше застосовували ЛАМ	Кінець 48 тижня лікування
ЛАМ + АДФ проти ЛАМ + плацебо	Perrillo 2004 N=95	Міжнародне мультицентрове	Резистентні до ЛАМ HBeAg позитивні Раніше застосовували ЛАМ	Кінець 52 тижня лікування

ЛАМ проти ЛАМ + плацебо	Perillo 2011 (спостережене дослідження 2004) N=116	Міжнародне мультицентрове	Резистентні до ЛАМ Раніше застосовували ЛАМ	Додаткові 52 тижні лікування
ЛАМ + АДФ проти АДФ	Vassiliadis 2010	Греція	Резистентні до ЛАМ HBeAg негативні	12, 24, 36 і 48 місяців лікування

**Таблиця 92: Монотерапії та комбіноване лікування для HBeAg-негативних осіб з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Досліджувана популяція	Результати
Адефовір проти плацебо	Hadziyannis 2003 N=185	Міжнародне мультицентрове (в т.ч. Канада, Європа, Ізраїль, Австралія, Тайвань і Сінгапур)	Ті, хто не отримував і ті, хто отримував раніше лікування ІФН- $\alpha$ (41%)	Кінець 48 тижня
Ламівудин проти плацебо	Tassopoulos 1999 N=125	Multinational	і ті, хто отримував раніше лікування	Кінець 48 тижня
	Chan 2007c N=139	Гонконг і Китай	Ті, хто не отримував попередньо лікування	Результати повідомлені наприкінці 104 тижня і 6 місяців спостереження після лікування
Ентакавір проти ламівудину	Lai 2006 N=638	Міжнародне мультицентрове (в т.ч. Європа, Близький Схід, Азія, Австралія, Північна і Південна Америка)	Не отримували аналогів нуклеозидів	Результати повідомлені наприкінці 48 тижня
Ентакавір проти ламівудину	Yao 2007A	Мультицентрове Китай	Змішана популяція: HBeAg (+) та (-) (в основному позитивні; >85%); дорослі, які не отримували попередньо нуклео(з)тиди; повідомляються окремо	Кінець 48 тижня
Ламівудин проти Пег-ІФН $\alpha$ проти Пег-ІФН $\alpha$ + ЛАМ	Marcellin 2004 N=537	Мультицентрове 54 центри в 13 країнах	Ті, хто не отримував попередньо лікування меншість тих, хто отримував попередньо лікування	Кінець 48 тижня і 24 тижні спостереження
ТБВ проти ЛАМ	Hou 2008 A N= 44	Китай	Ті, хто не отримував попередньо нуклео(з)тиди	Кінець 52 тижня
ТБВ проти ЛАМ	Lai 2007 (same study as Liaw 2009) N=446	Мультицентрове (112 центрів у 20 країнах)	Не отримували нуклео(з)тиди	Результати повідомлені наприкінці 52 тижня і 104 тижня

ТНФ проти АДФ	Marcellin 2008 N=375 (Study 102)	Мультицентрове; міжнародне (106 клінічних центрів у 15 країнах)	Головним чином білі азійські меншини і попередньо ліковані люди	Результати повідомлені наприкінці 48 тижня
Пег-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ проти ЛАМ	Akarca 2004 N=80	Турція	Меншість попередньо отримували ІФН, але не отримували аналоги нуклео(з)тидів	24 тижні рандомізованої терапії, потім ІФН припиняли в групі, рандомізованої на комбіновану терапію, Спостереження до 96 тижнів (обидві групи продовжують ЛАМ впродовж 96 тижнів)
Пег-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ проти ЛАМ	Economou 2005	Мультицентрове; Греція	Деякі (близько 50%) попередньо отримували ІФН; ніхто не отримував інші противірусні засоби	Результати повідомлені наприкінці 24 місяця лікування і 6 місяців спостереження
Пег-ІФН $\alpha$ + ЛАМ проти ЛАМ	Santantonio 2002 N=50	Італія	Some (around 40%) previously treated with interferon	Результати повідомлені наприкінці 12 місяця лікування і 6 місяців спостереження
Пег-ІФН $\alpha$ -2a + ЛАМ проти ЛАМ	Yurdaydin 2005	Турція	Не отримували лікування	12 місяців лікування
Пег-ІФН $\alpha$ -2a+ АДФ проти Пег- ІФН $\alpha$ -2a	Piccolo 2008	Італія	НВеАg негативні	Кінець лікування на 48 тижні і потім спостереження 24 тижні
Пег-ІФН $\alpha$ -2b+ ЛАМ проти Пег- ІФН $\alpha$ -2b	Каумакоглу 2007 N=48	Турція	НВеАg негативні	Кінець лікування на 48 тижні і потім спостереження 24 тижні
Пег-ІФН $\alpha$ -2b+ ЛАМ проти Пег- ІФН $\alpha$ -2b	Papadopoulos 2009 N=126	Греція	НВеАg негативні	Кінець лікування на 48 тижні і потім спостереження 24 тижні

**Таблиця 93: Монотерапії та комбіноване лікування у пацієнтів з ХГВ, інфікованих додатково вірусом гепатиту дельта або ВІЛ**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Досліджувана популяція	Результати
Популяція, яка не отримувала нуклео(з)тиди				
ІФН $\alpha$ -2a проти ніякого лікування	Farci 1994 N=42			Результати повідомлені наприкінці 48 тижня і 6 місяців, 32 місяців і 12 років спостереження. Поріг <400 копій/мл
ІФН $\alpha$ -2b проти ніякого лікування	Rosina 1991 N=61			Результати повідомлені

				наприкінці 12 місяця і після 12 спостереження
Пег-ІФН $\alpha$ -2a + АДФ проти АДФ проти Пег-ІФН $\alpha$ -2a	Wedemeyer 2011 N=31	not stated (abstract only)	ВГВ і конфекція ВГВ	Результати повідомлені наприкінці 48 тижнів і після 24 тижнів спостереження
ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ проти ІФН $\alpha$ -2b	Canbakan 2006 N=26			Результати повідомлені наприкінці 48 тижнів і після 96 тижнів спостереження
ІФН $\alpha$ -2a+ ЛАМ проти ЛАМ	Yurdaydn 2008 N=26			Результати повідомлені наприкінці 12 місяця і після 6 місяців спостереження
ЛАМ проти плацебо	Niro 2005	Італія Германія	ВГВ і конфекція ВГВ, більшість НВеAg-негативні	Кінець 52 тижня лікування рандомізованих груп

**Таблиця 94: Монотерапії та комбіноване лікування у дітей з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип, місце	Досліджувана популяція	Результати
АДФ проти плацебо	Jonas 2008 N=173	США і Європа	Головним чином білі і азійські діти; близько 50% раніше лікувалися	Результати повідомлені наприкінці 48 тижнів лікування: ДНК ВГВ, АЛТ, сероконверсія
ЛАМ проти плацебо	Jonas 2002 N=288	Північна Америка Південна Америка і Європа	Головним чином білі і азійські діти; близько 45% не відповіли на попереднє лікування ІФН	Результати повідомлені наприкінці 52 тижнів лікування: ДНК ВГВ, АЛТ, сероконверсія
□ІФН $\alpha$ -2a + ЛАМ проти ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ	Ozgenç 2004 N=63	Турція	Етнічність не зазначена	Результати повідомляються на 6 місяці комбінованої терапії, потім монотерапії ламівудином: ДНК ВГВ, АЛТ, НВеAg кліренс і анти-НВе сероконверсія, Anti-НВs сероконверсія
ІФН $\alpha$ -2b проти ніякого лікування	Sokal 1998 N=149	Бельгія, Франція, Канада і США	Головним чином білі діти; ніяких антивірусних засобів за останні 12 місяців	Результати повідомлені наприкінці 24 тижнів лікування і через 24 тижні спостереження (тиждень 48): ДНК ВГВ, АЛТ, втрата НВеAG,

				втрата HBsAg
ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ 6 місяців проти ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ 12 місяців	Dikici 2001 N=57	Турція	Етнічність не зазначена	Результати повідомлені наприкінці комбінованої терапії (6 або 12 місяців) і після 6 місяців спостереження без лікування: HBeAg/Anti-HBe сероконверсія, кліренс ДНК ВГВ і нормалізація АЛТ



### 11.1.4.2 Фармакологічні монотерапії та комбіноване лікування в досягненні ремісії активності інфекції ХГВ для НВеАg-позитивних дорослих

*Раніше неліковані нуклеоз(т)идами дорослі з НВеАg-позитивним ХГВ*

Адефовір порівняно з плацебо

**Таблиця 95: Адефовір порівняно з плацебо – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	АДФ Частота (%) / середнє (СВ)	Плацебо Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Зниження ДНК ВГВ (<math>\log_{10}</math> копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2003	1 РКД	Без серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	3,57 (1,64)	0,98 (1,32)		СР понад 2,59 (2,27 до понад 2,91)	Висока
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2003	1 РКД	Без серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	36/171 (21,1%)	0/167 (0%)	Відношення шансів за методом Пето 9,08 (від 4,55 до 18,10)	Понад 210 на 1000 (від понад 150 до понад 270)	Висока
<b>Відсоток пацієнтів з втраченим НВеАg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2003	1 РКД	Без серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	41/171 (24%)	17/161 (10,6%)	ВР 2,27 (1,35 до 3,83)	Понад 134 на 1000 (від понад 37 до понад 299)	Висока
<b>Відсоток пацієнтів з НВеАg-сероінверсією (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2003	1 РКД – подвійно-сліпе	Без серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей (a)	20/171 (11,7%)	9/161 (5,6%)	ВР 2,09 (0,98 до 4,46)	Понад 61 на 1000 (від менш 1 до понад 193)	Помірна
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2003	1 РКД – подвійно-	Без серйозних обмежень	Без серйозних розходжень	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних	81/168 (48,2%)	26/164 (15,9%)	ВР 3,04 (2,07 до	Понад 323 на 1000 (від	Висока

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	АДФ Частота (%) / середнє (СВ)	Плацебо Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
	сліпе				неточностей			4,47)	понад 170 до понад 550)	
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за даними гістологічного обстеження (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2003	1 РКД – подвійно-сліпе	Без серйозних обмежень	Без серйозних розходжень	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	89/168 (53%)	41/161 (25,5%)	ВР 2,08 (1,54 до 2,81)	Понад 275 на 1000 (від понад 138 до понад 461)	Висока

(а) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями; ніякої помітної шкоди або користі, помітна користь.

(б) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями; ніякої помітної шкоди або користі, помітна користь, помітна шкода.

### Ламівудин порівняно з плацебо

**Таблиця 96: Ламівудин порівняно з плацебо – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1,6 пг/мл) наприкінці лікування</b>											
4: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003, Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	Немає	380/606 (62,7%)	37/292 (12,7%)	ВР 4, 63 (3,37 до 6,36)	Більше 460 на 1000 (від більш 300 до більш 679)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1,6 пг/мл) наприкінці лікування – 52 тижні лікування</b>											
3: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	Немає	110/313 (35,1%)	23/193 (11,9%)	ВР 3,14 (2,08 до 4,75)	більше 255 на 1000 (від 129 до більш 447)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1,6 пг/мл) наприкінці лікування - 12 тижнів лікування</b>											
1: Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	Немає	270/293 (92,2%)	14/99 (14,1%)	ВР 6,52 (4,01 до 10,6)	більше 781 на 1000 (від більш 426 до	ПОМІРНА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
				ваності						більш 1000 )	
<b>Втрата сироваткового HBeAg (кінець лікування)</b>											
4: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003, Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності	Немає	104/606 (17,2%)	23/289 (8%)	ВР 2,5 (1,64 до 3,83)	більше 119 на 1000 (від більше 51 до більше 225)	ПОМІРНА
<b>Втрата сироваткового HBeAg (кінець лікування) – 52 тижні лікування</b>											
3: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності	Немає	81/322 (25,2%)	18/195 (9,2%)	ВР 2,85 (1,76 до 4,61)	більше 171 на 1000 (від більше 70 до більше 333)	ПОМІРНА
<b>Втрата сироваткового HBeAg (кінець лікування) – 12 тижнів лікування</b>											
1: Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	23/284 (8,1%)	5/94 (5,3%)	ВР 1,52 (0,6 до 3,89)	більше 28 на 1000 (від 21 менше до 154 більше)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBeAg (кінець лікування)</b>											
4: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003, Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	81/595 (13,6%)	20/286 (7%)	ВР2,02 (1,27 до 3,23)	більше 71 на 1000 (від більше 19 до більше 156)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія HBeAg (кінець лікування) – 52 тижнів лікування</b>											
3: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	52/311 (16,7%)	14/192 (7,3)	ВР 2,25 (1,28 до 3,93)	більше 91 на 1000 (від більше 20 до більше 214 )	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія HBeAg (кінець лікування) – 12 тижнів лікування</b>											
1: Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	29/284 (10,2%)	6/94 (6,4%)	ВР 1,6 (0,69 до 3,73)	більше 38 на 1000 (від менш 20 до більш 174 )	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBsAg (кінець лікування)</b>											
1: Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	15/293 (5,1%)	4/99 (4%)	ВР 1,27 (0,43 до	більше 11 на 1000 (від	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
				опосередко ваності					3,73)	менше 23 до більш 110	
<b>Сероконверсія HBsAg (кінець лікування) – 12 тижнів лікування</b>											
1: Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	15/293 (5,1%)	4/99 (4%)	ВР 1,27 (0,43 до 3,73)	Більше 11 на 1000 (від менше 23 до більш 110)	НИЗЬКА
<b>Покращення за результатами гістологічного обстеження (кінець лікування)</b>											
3: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Несерйозні	Немає	176/328 (53,7%)	48/199 (24,1%)	ВР 2,2 (1,68 до 2,88)	Більше 289 на 1000 (від більш 164 до більш 453)	ПОМІРНА
<b>Покращення за результатами гістологічного обстеження (кінець лікування) – 52 тижні лікування</b>											
3: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff, 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Несерйозні	Немає	176/328 (53,7%)	48/199 (24,1%)	ВР 2,2 (1,68 до 2,88)	більше 289 на 1000 (від більш 164 до більш 453)	ПОМІРНА
<b>Генотипічна мутація (кінець лікування)</b>											
2: Dienstag 1999, Lai 1998	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Несерйозні	Немає	34/187 (18,2%)	0/143 (0%)	ВР 30,18 (4,33 до 210,19)	-	ПОМІРНА
<b>Генотипічна мутація – 52 тижні лікування</b>											
2: Dienstag 1999, Lai 1998	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Несерйозні	Немає	34/187 (18,2%)	0/143 (0%)	ВР 30,18 (4,33 до 210,19)	-	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ (кінець лікування)</b>											
4: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003, Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Несерйозні	Немає	237/427 (55,5%)	39/223 (17,5%)	ВР 2,91 (2,18 до 3,89)	Більше 34 на 1000 (від більш 206 до більш 505 more)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ (кінець лікування) – 52 тижні лікування</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
3: Dienstag 1999, Lai 1998, Schiff 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Несерйозні	Немає	146/276 (52,9%)	25/172 (14,5%)	ВР 3,39 (2,34 до 4,9)	Більше 347 на 1000 (від більш 195 до більш 567)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ (кінець лікування) – 12 тижнів лікування</b>											
1: Yao 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Несерйозні	Немає	91/151 (60,3%)	14/51 (27,5%)	ВР 2,2 (1,38 до 3,49)	Більше 329 на 1000 від (більше 104 до більше 684)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія HBeAg (16 тижнів спостереження)</b>											
1: Dienstag 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	11/63 (17,5%)	6/69 (8,7%)	ВР 2,01 (0,79 до 5,11)	Більше 88 на 1000 (від менш 18 до більше 357)	НИЗЬКА
<b>Втрата сироваткового HBeAg (16 тижнів спостереження)</b>											
1: Dienstag 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>3</sup>	Немає	19/66 (28,8%)	11/71 (15,5%)	ВР 1,86 (0,96 до 3,6)	Більше 133 на 1000 (від менш 6 до більше 403)	НИЗЬКА
<b>Втрата сироваткового HBsAg (16 тижнів спостереження)</b>											
1: Dienstag 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	1/66 (1,5%)	0/71 (0%)	СШ 3,27 (0,13 до 81,81)	-	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1,6 пг/мл) 16 тижнів спостереження</b>											
1: Dienstag 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	17/52 (32,7%)	16/53 (30,2%)	ВР 1,08 (0,62 до 1,91)	Більше 24 на 1000 (від менше 115 до більше 275)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1,6 пг/мл) 16 тижнів спостереження</b>											
1: Dienstag 1999	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Серйозні <sup>2</sup>	Немає	17/52 (32,7%)	16/53 (30,2%)	ВР 1,08 (0,62 до 1,91)	Більше 24 на 1000 (від менше 115 до більше 275)	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
				ваності						до більше (275))	

1 Рандомізація та приховування порядку розподілення за групами не зазначено.

2 Довірчий інтервал узгоджується з трьома варіантами рішень щодо лікування: благо, ніякої користі чи шкоди, шкода.

3 Довірчий інтервал узгоджується з двома варіантами рішень щодо лікування: ніякої користі чи шкоди, благо.

### Дослідження подальшого спостереження (Leung 2001, Chang 2004A)

НВеАg-позитивні пацієнти з ХГВ, що отримували 100 мг ЛАМ на день впродовж одного року в подвійному сліпому дослідженні (Lai, 1998), увійшли в дослідження подальшого спостереження строком до 4-х років лікування ЛАМ. Увійшли 58 і 49 пацієнтів до 3 і 4 років спостереження відповідно.

Наступна таблиця демонструє порівняльний аналіз результатів, оцінених наприкінці 1-го року подвійного сліпого дослідження, на 3-ий і 4-ий роки спостереження.

**Таблиця 97: Результати, оцінені в кінці першого року РКД і наприкінці 3-го і 4-го років спостереження з ламівудином**

Результати	Пацієнти, які отримували ЛАМ впродовж 1-го року	Пацієнти, які отримували ЛАМ впродовж до 3-х років	Пацієнти, які отримували ЛАМ впродовж до 4-х років
Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ ( $\geq 1000$ копій/мл)	55/117 (47%)	41/51 (80%)	Не повідомляється
Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg	33/303 (10,9%)	23/58 (40%)	27/58 (46,6%)
Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg	21/66 (31,8%)	0%	0%
Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ	95/161 (59%)	29/45 (64%)	31/45 (69%)
Відсоток пацієнтів з поліпшенням гістології печінки ( $\geq$ зниження балів за шкалою ІК)		9/13 (69%) <sup>a</sup>	9/13 (69%) <sup>a</sup>
Частота нових випадків резистентності	-	27/51 (53%)	39/51 (76,4%)

<sup>a</sup> Лише 13 пацієнтів були доступні для проведення біопсії на початку дослідження.

б Цифри в цій колонці включають пацієнтів, які мали ці результати впродовж 4-х років спостереження, тому дані є кумулятивними з досвіду людей після 4-х років лікування ЛАМ.

**Таблиця 98: Ламівудин порівняно з плацебо (тяжкий цироз, але не декомпенсований) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ проти плацебо	Контроль	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Резистентність мутації в кінці спостереження</b>											
1: Liaw 2004	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Немає серйозної неточності	Немає	209/430 (48,6%)	11/214 (5,1%)	ВР 9,46 (5,27 до 16,95)	Більше 435 на 1000 (від більше 219 до більш 820)	НИЗЬКА

### Інтерферон порівняно з ламівудином

**Таблиця 99: Інтерферон порівняно з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Сероконверсія HBeAg на 52 тижні</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	12/64 (18,8%)	14/80 (17,5%)	ВР 1,07 (0,53 до 2,15)	Більше 12 на 1000 (від менше 82 до більш 201)	НИЗЬКА
<b>Гістологічна відповідь на 52 тижні</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	25/54 (46,3%)	31/63 (49,2%)	ВР 0,94 (0,64 до 1,38)	Менше 30 на 1000 (від менше 177 до більше 187)	
<b>Втрата HBeAg на 52 тижні</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	13/56 (23,2%)	14/60 (23,3%)	ВР 0,99 (0,51 до 1,93)	Менше 2 на 1000 (від менше 177 до більше 187)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ на тижні 52</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	16/55 (29,1%)	36/60 (60%)	ВР 0,48 (0,31 до 0,77)	Менше 312 на 1000 (від менше 138 до менше 414)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ на 52 тижні</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	несерйозна	Немає	16/55 (29,1%)	33/58 (56,9%)	ВР 0,51 (0,32 до 0,82)	Менше 279 на 1000 (від менше 102 до менше 387)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія НВеАг на 64 тижні</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	серйозна	Немає	14/64 (21,9%)	16/80 (20%)	RR 1,09 (0,58 до 2,07)	Більше 18 на 1000 (від менше 84 до більше 214)	НИЗЬКА
<b>Втрата НВеАг на 64 тижні</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	14/48 (29,2%)	13/62 (21%)	RR 1,39 (0,72 до 2,68)	Більше 82 на 1000 (від менше 59 до 352)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ на тижні 64</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	14/49 (28,6%)	20/63 (31,7%)	RR 0,9 (0,51 до 1,59)	Менше 32 на 1000 (від менше 156 до більше 187)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ на 64 тижні</b>											
1: Schalm 2000	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	16/50 (32%)	13/63 (20,6%)	ВР 1,55 (0,83 до 2,91)	Більше 113 на 1000 (від менше 35 до більше 394)	НИЗЬКА

<sup>1</sup> Не повною мірою прихований розподіл. Група ЛАМ була одноразово засліплена після 8-го тижня.

<sup>2</sup> Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями (помітна перевага, помітна шкода, без помітної переваги чи шкоди).



Пег-ІФН  $\alpha$ -2а порівняно з ламівудиномТаблиця 100: Пег-ІФН  $\alpha$ -2а порівняно з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег ІФН	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (кінець 48 тижня)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	68/243 (28%)	108/230 (47%)	ВР 0,6 (0,47 до 0,76)	Менше 188 на 1000 (від менше 113 до менше 249)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ &lt;100 000 копій/мл (кінець 48 тижня)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	142/243 (58,4%)	169/230 (73,5%)	ВР 0,8 (0,7 до 0,91)	Менше 147 на 1000 (від менше 66 до менше 220)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія НВеАg (48 тижнів лікування)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Несерйозна	Немає	72/243 (29,6%)	55/230 (23,9%)	ВР 1,24 (0,92 до 1,67)	Більше 57 на 1000 (від менше 19 до менше 160)	НИЗЬКА
<b>Втрата НВеАg (48 тижнів лікування)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	81/243 (33,3%)	59/230 (25,7%)	ВР 1,3 (0,98 до 1,72)	Більше 77 на 1000 (від менше 5 до більше 185)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ (48 тижнів лікування)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	105/243 (43,2%)	168/230 (73%)	ВР 0,59 до 0,7	Менше 299 на 1000	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів, які вийшли з дослідження через побічні ефекти</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	8/243 (3,3%)	2/272 (0,7%)	ВР 4,48 (0,96 до 20,88)	Більше 26 на 1000 (від менше 0 до більше 146)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (24 тижні спостереження)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	39/243 (16%)	14/230 (6,1%)	ВР 2,64 (1,47 до	Більше 100 на 1000 (від	ПОМІРНА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пер ІФН	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
									4,73)	більше 29 до більше 227)	
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ &lt;100 000 копій/мл (24 тижні спостереження)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	86/243 (35,4%)	60/230 (26,1%)	ВР 1,36 (1,03 до 1,79)	Більше 94 на 1000 (від більше 8 до більше 206)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія НВеАg (24 тижні спостереження)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	87/243 (35,8%)	52/230 (22,6%)	ВР 1,58 (1,18 до 2,12)	Більше 131 на 1000 (від більше 41 до більше 253)	ПОМІРНА
<b>Втрата НВеАg (24 тижні спостереження)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	91/243 (37,4%)	57/230 (24,8%)	ВР 1,51 (1,14 до 1,99)	Більше 126 на 1000 (від більше 35 до більше 245)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ (24 тижні спостереження)</b>											
1: Lau 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Несерйозна	Немає	111/243 (45,7%)	76/230 (33%)	ВР 1,38 (1,1 до 1,74)	Більше 126 на 1000 (від більше 33 до більше 245)	ПОМІРНА

<sup>1</sup> Частково подвійно сліпе дослідження без будь-яких подальших деталей.

<sup>2</sup> Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь і немає помітної користі або шкоди/

## Телбівудин порівняно з адефовіром

Таблиця 101: Телбівудин порівняно з адефовіром – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості						Резюме клінічних даних					
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє	АДФ Частота (%) / середнє (СВ) / середнє	Ефект		Якість	
								Відносний (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>Log зменшення ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
Chan 2007	1 РКД – неопубліковане	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Не оцінювали	6,56	6,44	ВР 0,84 (0,19, 1,49)*	-	-	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
Chan 2007	1 РКД – неопубліковане	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозні неточності	26/43 (60,5%)	17/42 (40,5%)	ВР 1,49 до (0,96, 2,32)	Більше 198 на 1000 (від менше 16 до більше 534 е	НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 52 тижня)</b>											
Chan 2007	1 РКД – неопубліковане	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Дуже серйозна	13/43 (30,2%)	9/42 (21,4%)	ВР 1,41 до (0,68, 2,94)	Більше 88 на 1000 (від менше 69 до більше 416)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 52 тижня)</b>											
Chan 2007	1 РКД – неопубліковане	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Дуже серйозна	12/43 (27,9%)	8/42 (19%)	ВР 1,47 до (0,67, 3,22)	Більше 90 тое на 1000 (від менше 63 до більше 423)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 52 тижня)</b>											
Chan 2007	1 РКД – неопубліковане	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Серйозна	35/43 (81,4%)	36/42 (8,7%)	ВР 0,95 до (0,79, 1,15)	Менше 43 на 1000 (від менше 180 до більше 129 )	НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження через побічні ефекти</b>											
Chan 2007	1 РКД – неопубліковане	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної	Немає серйозної	0/42 (0%)	0/43 (0%)	Не визначали	Не визначали	ПОМІРНА	

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє (СВ) / середнє	АДФ Частота (%) / середнє (СВ) / середнє	Ефект		Якість
								Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	

(a) Сліпі дослідження на серологічні дані ВГВ від початкових на тижні 52, Неясне засліплення щодо пацієнтів/персоналу від 3-ї сторони, яка збирала і аналізувала дані.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди, помітна шкода.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

\*Грунтується на скоригованих ефектах початкових коваріат (початкові рівні ДНК ВГВ, вік, індекс маси тіла, стать і місце дослідження).

### Телбівудин порівняно з ламівудином

**Таблиця 102: Телбівудин порівняно з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Нou, 2008А Lai 2007*	3 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	373/605 (61,7%)	241/606 (39,8%)	ВР 1,55 до (1,38, 1,74)	Більше 219 на 1000 (від більше 151 до більше 294)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;200 копій/мл) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Lai 2005	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	27/44 (61,4%)	6/19 (31,6%)	ВР 1,94 до (0,96, 3,92)	Більше 297 на 1000 (від менше 13 до більше 922)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 104 тижня лікування)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	255/458 (55,7%)	178/463 (38,4%)	ВР 1,45 до (1,26, 1,67)	Більше 173 на 1000 (від більше 100)	ВИСОКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
									до більше 258)	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Hou, 2008A Lai 2005 Lai 2007*	3 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	153/649 (23,7%)	130/625 (20,8%)	ВР 1,13 (0,92 до 1,39)	Більше 27 на 1000 (від менше 17 до більше 81)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 104 тижня лікування)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Серйозної неточності <sup>a</sup>	136/458 (29,7%)	114/463 (24,6%)	ВР 1,21 (0,97 до 1,49)	Більше 52 на 1000 (від менше 7 до більше 121)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Hou, 2008A Lai 2005 Lai 2007*	3 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Серйозної неточності <sup>a</sup>	179/649 (27,6%)	142/625 (22,7%)	ВР1,2 (0,99 до 1,46)	Більше 45 на 1000 (від менше 2 до більше 105)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 104 тижня лікування)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Серйозної неточності <sup>a</sup>	161/458 (35,2%)	135/463 (29,2%)	ВР 1,21 (1 до 1,46)	Більше 61 на 1000 (від більше 0 до більше 134)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 104 тижня лікування)</b>										
Hou, 2008A Lai 2005 Lai 2007*	3 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозної неточності <sup>a</sup>	6/458 (1,3%)	6/463 (1,3%)	ВР 1,01 (0,33 до 3,11)	Більше 0 на 1000 (від менше 9 до більше 27)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBsAg (оцінка в кінці 104 тижня лікування)</b>										
Liaw	1 РКД	Немає	Несерйозна	Немає	Дуже	2/458	3/463	ВР 0,67	Менше 2 на	НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
2009	подвійно сліпе	серйозних обмежень		серйозної опосередкованості	серйозної неточності <sup>b</sup>	(0,44%)	(0,65%)	(0,11 до 4,01)	1000 (від менше 6 до більше 20)	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Hou, 2008A Lai 2005 Lai 2007*	3 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	510/649 (78,6%)	466/625 (74,6%)	ВР 1,05 (0,99 до 1,12)	Більше 37 на 1000 (від менше 7 до більше 89)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 104 тижнів лікування)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	318/458 (69,4%)	286/463 (61,8%)	ВР 1,12 (1,02 до 1,23)	Більше 74 на 1000 (від більше 12 до більше 142)	ВИСОКА
<b>Частота нових випадків резистентності (вірусний прорив, що супроводжується фенотипічною мутацією) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Hou, 2008A Lai 2005 Lai 2007*	3 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	36/649 (5,5%)	74/625 (11,8%)	ВР 0,47 (0,32 до 0,69)	Менше 63 на 1000 (від менше 37 до менше 81)	ВИСОКА
<b>Частота нових випадків резистентності (вірусний прорив, що супроводжується фенотипічною мутацією) (оцінка в кінці 104 тижня лікування)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	115/458 (25,1%)	183/463 (39,5%)	ВР 0,64 (0,52 до 0,77)	Менше 142 на 1000 (від менше 91 до менше 190)	ВИСОКА
<b>Вірусний прорив (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Lai 2005	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозні неточності	2/44 (4,5%)	3/19 (15,8%)	ВР 0,29 (0,05 до 1,59)	Менше 112 на 1000 (від менше 150 до більше 93)	НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеженн (оцінка в кінці 104 тижнів лікування)</b>										
Lai 2007*	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Серйозні Неточності <sup>a</sup>	296/458 (64,6%)	261/463 (56,4%)	ВР 1,15 (1,03 до 1,27)	Більше 85 на 1000 (від більше 17 до більше 152)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження через побічні ефекти</b>										
Lai 2005 Lai 2007*	2 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозної неточності <sup>b</sup>	1/731 (0,14%)	1/699 (0,14%)	ВР 0,99 (0,06 до 15,79)	Менше 0 на 1000 (від менше 1 до більше 21)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

\*Lai 2007 те ж саме РКД, що і Liaw 2009, але результати наводяться для 52 тижня.

### Тенофовір порівняно з адефовіром

**Таблиця 103: Тенофовір порівняно з адефовіром – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Теновір Частота (%) / середнє (СВ)	АДФ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект		Якість
								Відносний ризик/Стандартне відхилення (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Рменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	6,18 (0,9)	3,9 (1,6)	2,25 (1,88 до 2,62)	СР 2,25 вище до 2,62 (1,88 вище)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ &lt;400 копій/мл (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Теновір Частота (%) / середнє (СВ)	АДФ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик/Стандартне відхилення (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
Marcellin 2008	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	133/160 (83,1%)	12/84 (14,3%)	ВР 5,82 (3,43 до 9,87)	Більше 689 на 1000 (від більше 347 до більше 1000)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВсAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозна <sup>a</sup>	32/153 (20,9%)	14/80 (17,5%)	ВР 1,2 (0,68 до 2,11)	Більше 35 на 1000 (від менше 56 до більше 194)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВсAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозна	5/158 (3,2%)	0/82 (0%)	СШ за Пето 4,69 (0,73 до 30,22)	Більше 30 на 1000 (від менше 0 до більше 60)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Серйозна <sup>b</sup>	115/169 (68%)	49/90 (54,4%)	ВР 1,25 (1,01 до 1,55)	Більше 136 на 1000 (від більше 5 до більше 299)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного дослідження (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Серйозна <sup>b</sup>	131/176 (74,4%)	61/90 (67,8%)	ВР 1,1 (0,93 до 1,3)	Більше 68 на 1000 (від менше 47 до більше 203)	ПОМІРНА
<b>Частота нових випадків резистентності (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	0/426 (0%)	0/215 (0%)	Немає даних	Немає даних	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження через побічні ефекти</b>										
Marcellin 2008	1 РКД	Немає	Несерйозна	Немає	Немає	0/176 (0%)	0/90 (0%)	Немає даних	Немає даних	ВИСОКА



Оцінка якості						Резюме клінічних даних				Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Теновір Частота (%) / середнє (СВ)	АДФ Частота (%) / середнє (СВ)	Відносний ризик / Стандартне відхилення (95% ДІ)	Абсолютний	
n 2008	подвійно сліпе	серйозних обмежень		серйозної опосередкованості	серйозної неточності					

(a) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: немає помітної клінічної шкоди, немає помітної клінічної шкоди чи користі, помітна клінічна користь.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає помітної клінічної шкоди чи користі і помітна клінічна користь.

(c) Результати наводилися для змішаних груп HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних дорослих з ХГВ.

### Ентекавір порівняно з ламівудином

**Таблиця 104: Ентекавір порівняно з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ	ЛАМ (HBeAg-позитивні)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Log зниження ДНК ВГВ (кінець лікування) (Краще показано вищими показниками)</b>											
3: Chang 2006; Shindo 2009A; Yao 2007A	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Серйозна <sup>2</sup>	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	Немає	597	575	-	СР вище на 1,46 (1,25 до 1,66 вище)	НИЗЬКА
<b>Відсоток з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (кінець лікування, 48 тиждень)</b>											
3: Chang 2006; Ren 2007; Yao 2007A	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	Немає	417/586 (71,2%)	220/563 (39,1%)	ВР 1,82 (1,62 до 2,04)	Більше 320 на 1000 (від більше 242 до більше 406)	ПОМІРНА
<b>Відсоток з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;0,7 МЕг/мл) (кінець лікування тиждень 48)</b>											
2: Chang 2006; Shindo 2009A	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Серйозні <sup>2</sup>	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозної неточності	Немає	354/372 (95,2%)	263/354 (74,3%)	ВР 1,28 (1,2 до 1,37)	Більше 208 на 1000 (від більше 149 до більше 275)	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ	ЛАМ (HBeAg-позитивні)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (кінець лікування, 48 тижень)</b>											
3: Chang 2006; Ren 2007; Yao 2007A	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності	Немає	120/593 (20,2%)	115/572 (20,1%)	ВР 1 (0,8 до 1,26)	Менше 0 на 1000 (від менше 40 до більше 52)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (кінець лікування, 48 тижень)</b>											
4: Chang 2006; Ren 2007; Shindo 2009A; Yao 2007A	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності	Немає	111/614 (18,1%)	108/593 (18,2%)	ВР 0,99 (0,78 до 1,25)	Менше 2 на 1000 (від менше 40 до більше 46)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (кінець лікування, 48 тижень)</b>											
4: Chang 2006; Ren 2007; Shindo 2009A	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності	Немає	484/616 (78,6%)	426/595 (71,6%)	ВР 1,1 (1,03 до 1,17)	Більше 72 на 1000 (від більше 21 до більше 122)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBsAg (кінець лікування, 48 тижень)</b>											
1: Chang 2006	РКД	Немає серйозного зсуву	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності <sup>3</sup>	Немає	6/340 (1,8%)	4/321 (1,2%)	СШ 1,42 (0,4 до 5,09)	Більше 5 на 1000 (від менше 7 до більше 48 more)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів, які припили лікування через побічні ефекти (кінець лікування, 48 тижень)</b>											
2: Chang 2006; Shindo 2009A	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності	Немає	2/386 (0,5%)	11/388 (2,8%)	СШ 0,18 (0,04 до 0,81)	Менше 23 на 1000 (від менше 5 до менше 27)	ПОМІРНА
<b>Покращення за результатами гістологічного обстеження</b>											
1: Chang 2006	РКД	Немає серйозного зсуву	Несерйозна	Немає серйозної опосередко ваності	Немає серйозної неточності	Немає	226/292 (77,4%)	195/269 (72,5%)	ВР 1,07 (0,97 до 1,18)	Більше 51 на 1000 (від менше 22 до більше 130)	ВИСОКА
<b>Вірусний прорив</b>											
1: Chang	РКД	Немає	Несерйозна	Немає	Немає	Немає	6/340	63/321	ВР 0,09	Менше 179	ВИСОКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ	ЛАМ (HBeAg-позитивні)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
2006		серйозного зсуву		серйозної опосередко ваності	серйозної неточності		(1,8%)	(19,6%)	(0,04 до 0,2)	на 1000 (від менше 157 до менше 88)	

1 Одне або два дослідження не наводять деталі рандомізації або розподілу.

2 Різномірність.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: шкода, немає шкоди або користі, користь.

### Ентекавір порівняно з адефовіром

**Таблиця 105: Ентекавір порівняно з адефовіром – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	ЕТВ Частота (%) / середнє	АДФ Частота (%) / середнє	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня)</b>										
Leung 2009	РКД несліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Немає серйозних неточностей	19/33 (57,6%)	6/32 (18,8%)	ВР 3,07 (1,41 до 6,69)	Більше 388 на 1000 (від більше 77 до більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (кінець лікування тиждень 48)</b>										
Leung 2009	РКД несліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозні неточності <sup>b</sup>	5/33 (15,2%)	7/32 (21,9%)	ВР 0,69 (0,24 до 1,96)	Менше 68 на 1000 (від менше 166 до більше 210)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Leung 2009	РКД несліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозні неточності <sup>b</sup>	6/33 (18,2%)	7/32 (21,9%)	ВР 0,83 (0,31 до 2,21)	Менше 37 на 1000 (від менше 151 до більше 265)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (кінець лікування тиждень 48)</b>										
Leung 2009	РКД несліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Серйозні Неточності	25/33 (75,8%)	20/32 (62,5%)	ВР 1,21 (0,87 до 1,69)	Більше 131 на 1000 (від менше 81 до)	НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ЕТВ Частота (%) / середнє	АДФ Частота (%) / середнє	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
									більше 431)	
<b>Відсоток пацієнтів, відкликаних через побічні ефекти</b>										
Leung 2009	РКД несліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Несерйозна	Немає серйозної опосередкованості	Дуже серйозні неточності <sup>b</sup>	1/33 (3%)	0/36 (0%)	СШ за Пето 8,09 (0,16 до 409,34)	Більше 30 на 1000 (від менше 50 до більше 110)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Не засліплені дослідження без деталей про рандомізацію і розподіл.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди, помітна користь.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

**Таблиця 106: Ентекавір з тенофовіром порівняно з ентекавіром**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ + ТНФ	ЕТВ монотерапія	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>ДНК ВГВ &lt;50 МО/мл на 48 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Немає серйозних неточностей	Немає	158/197 (80,2%)	128/182 (70,3%)	ВР <sub>1,14</sub> до (1,01 до 1,28)	Більше 98 на 1000 (від більше 7 до більше 197)	НИЗЬКА
								70,3%		Більше 98 на 1000 (від більше 7 до більше 197)	
<b>Нормалізація АЛТ на 48 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Немає серйозних неточностей	Немає	143/197 (72,6%)	151/182 (83%)	ВР 0,87 (0,79 до 0,97)	Менше 108 на 1000 (від менше 25 до менше 174)	НИЗЬКА
								83%		Менше 108 на 1000 (від менше 25 до менше 174)	
<b>Втрата НВеАg на 48 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні	Немає	27/138	32/126	ВР 0,77	Менше 58 на	ДУЖЕ

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ + ТНФ	ЕТВ монотерапія	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
					неточності <sup>3</sup>		(19,6%)	(25,4%)	(0,49 до 1,21)	1000 (від менше 130 до більше 53)	НИЗЬКА
								25,4%		Менше 58 на 1000 (від менше 130 до більше 53)	
<b>Сероконверсія НВсAg на 48 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>4</sup>	Немає	25/138 (18,1%)	28/126 (22,2%)	ВР 0,82 (0,5 до 1,32)	Менше 40 на 1000 (від менше 111 до більше 71)	ДУЖЕ НИЗЬКА
								22,2%		Менше 40 на 1000 (від менше 111 до більше 71)	
<b>Втрата НВсAg на 48 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>4</sup>	Немає	2/197 (1%)	4/182 (2,2%)	ВР 0,46 (0,09 до 2,49)	Менше 12 на 1000 (від менше 20 до більше 33)	ДУЖЕ НИЗЬКА
								2,2%		Менше 12 на 1000 (від менше 20 до більше 33)	
<b>Сероконверсія НВсAg на 48 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>4</sup>	Немає	1/197 (0,5%)	1/182 (0,5%)	RR 0,92 (0,06 до 14,66)	Менше 0 на 1000 (від менше 5 до більше 75 more)	ДУЖЕ НИЗЬКА
								0,6		Менше 0 на	

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ + ТНФ	ЕТВ монотерапія	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
										1000 (від менше 5 до більше 75)	
<b>ДНК ВГВ &lt;50 МО/мл на 96 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Немає серйозних неточностей	Немає	164/197 (83,2%)	139/182 (76,4%)	ВР 1,09 (0,98 до 1,21)	Більше 69 на 1000 (від менше 15 до більше 160)	НИЗЬКА
								76,4%		Більше 69 на 1000 (від менше 15 до більше 160)	
<b>Нормалізація АЛТ на 96 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Немає серйозних Неточностей	Немає	136/197 (69%)	149/182 (81,9%)	ВР 0,84 (0,75 до 0,95)	Менше 131 на 1000 (від менше 41 до менше 205)	НИЗЬКА
								8,9%		Менше 131 на 1000 (від менше 41 до менше 205)	
<b>Втрата HBeAg на 96 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>3</sup>	Немає	41/138 (29,7%)	49/126 (38,9%)	ВР 0,76 (0,55 до 1,07)	Менше 93 на 1000 (від менше 175 до більше 27)	ДУЖЕ НИЗЬКА
								38,9%		Менше 93 на 1000 (від менше 175 до більше 27)	
<b>Сероконверсія HBeAg на 96 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>3</sup>	Немає	30/138 (21,7%)	41/126 (32,5%)	ВР 0,67 (0,45 до 1)	Менше 107 на 1000 (від менше 179)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ + ТНФ	ЕТВ монотерапія	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
										до більше 0)	
								32,5%		Менше 107 на 1000 (від менше 179 до більше 0)	
<b>Втрата HBsAg на тижні 96</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>4</sup>	Немає	7/197 (3,6%)	5/182 (2,7%)	ВР 1,29 (0,42 до 4)	Більше 8 на 1000 (від менше 16 до більше 82 more)	ДУЖЕ НИЗЬКА
								2,8%		Більше 8 на 1000 (від менше 16 до більше 84)	
<b>Сероконверсія HBsAg на 96 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>4</sup>	Немає	4/197 (2%)	2/182 (1,1%)	ВР 1,85 (0,34 до 9,97)	Більше 9 на 1000 (від менше 7 до більше 99)	ДУЖЕ НИЗЬКА
							1,1%			Більше 9 на 1000 (від менше 7 до більше 99)	
<b>Вірусологічний прорив на 96 тижні</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>4</sup>	Немає	7/197 (3,6%)	2/182 (1,1%)	ВР 3,23 (0,68 до 15,36)	Більше 25 на 1000 (від менше 4 до більше 158)	ДУЖЕ НИЗЬКА
								1,1%		Більше 25 на 1000 (від менше 4 до більше 158)	
<b>Припинення через побічні ефекти</b>											
1 Lok 2012	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Несерйозна	Серйозна <sup>2</sup>	Серйозні неточності <sup>4</sup>	Немає	5/197 (2,5%)	2/182 (1,1%)	ВР 2,31 (0,45 до 4)	Більше 14 на 1000 (від менше 4 до більше 158)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ + ТНФ	ЕТВ монотерапія	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
									11,76)	менше 6 до більше 118)	
								1,1%		Більше 14 на 1000 (від менше 6 до більше 118)	

1 Відкрите дослідження.

2 Нестандартна доза ТНФ.

3 Довірчий інтервал порівнюваний з двома рішеннями: шкода або ні шкоди ні користі.

4 Довірчий інтервал порівнюваний з трьома рішеннями: шкода, або ні користі, ні шкоди, або користь.

**Таблиця 107: Порівняння інтерферону  $\alpha$  плюс ламівудин з плацебо**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ + ІФН	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1,6 пг/мл) на 52 тижні</b>											
1: Schiff 2003	РКД	Немає серйозного ризику зсуву	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна <sup>1</sup>	Немає	13/57 (22,8%)	9/54 (16,7%)	ВР 1,37 (0,64 до 2,94)	Більше 62 на 1000 (від менше 60 до більше 323)	ПОМІРНА
<b>Втрата сироваткового HBeAg – 52 тиждень</b>											
1: Schiff 2003	РКД	Немає серйозного ризику зсуву	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна <sup>1</sup>	Немає	13/63 (20,6%)	7/54 (13%)	ВР 1,59 (0,68 до 3,7)	Більше 76 на 1000 (від менше 41 до більше 350)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія HBeAg – 52 тиждень</b>											
1: Schiff 2003	РКД	Немає серйозного ризику зсуву	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна <sup>1</sup>	Немає	7/57 (12,3%)	7/53 (13,2%)	ВР 0,93 (0,35 до 2,47)	Менше 9 на 1000 (від менше 86 до більше 194)	ПОМІРНА
<b>Покращення за результатами гістологічного дослідження – 52 тиждень</b>											
1: Schiff 2003	РКД	Немає серйозного ризику зсуву	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна <sup>1</sup>	Немає	20/63 (31,7%)	14/56 (25%)	ВР 1,27 (0,71 до 2,27)	Більше 67 на 1000 (від менше 73 до більше 317)	ПОМІРНА



Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ + ІФН	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Нормалізація АЛТ (кінець лікування) – 52 тижень</b>											
1: Schiff 2003	РКД	Немає серйозного ризику зсуву	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна <sup>1</sup>	Немає	11/62 (17,7%)	8/54 (14,8%)	ВР 1,2 (0,52 до 2,76)	Більше 30 на 1000 (від менше 71 до більше 261)	ПОМІРНА

<sup>1</sup> Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: користь, немає користі або шкоди, шкода.

### Порівняння інтерферону $\alpha$ плюс ламівудин з інтерфероном $\alpha$

**Таблиця 108: Порівняння інтерферону  $\alpha$  плюс ламівудин з інтерфероном  $\alpha$  – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ + ІФН $\alpha$	Плацебо	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – 24 тижень лікування</b>											
2: Cindoruk 2002; Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Серйозний <sup>2</sup>	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	58/83 (69,9%)	30/65 (46,2%)	ВР 1,43 (1,03 до 1,98)	Більше 198 на 1000 (від більше 14 до більше 452)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – 52 тижень лікування</b>											
2: Ayaz 2006; Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	61/64 (95,3%)	31/48 (64,6%)	ВР 1,47 (1,17 до 1,85)	Більше 304 на 1000 (від більше 110 до більше 549)	ПОМІРНА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – після 6 місяців спостереження</b>											
2: Ayaz 2006; Cindoruk 2002	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Серйозний <sup>2</sup>	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	51/81 (63%)	31/83 (37,3%)	ВР 1,69 (1,22 до 2,35)	Більше 258 на 1000 (від більше 82 до більше 504)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – після 12 місяців спостереження</b>											
1: Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна <sup>4</sup>	Немає	15/33 (45,5%)	3/15 (20%)	ВР 2,27 (0,77 до 6,69)	Більше 254 на 1000 (від менше 46 до більше 1000)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBeAg – на 6 місяці лікування</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ + ІФН α	ІФН	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
1: Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна <sup>3</sup>	Немає	18/33 (54,5%)	5/15 (33,3%)	ВР 1,64 (0,75 до 3,57)	Більше 213 на 1000 (від менше 83 до більше 857)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBeAg - на 12 місяці лікування</b>											
2: Ayaz 2006; Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна <sup>4</sup>	Немає	26/64 (40,6%)	11/94 (22,4%)	ВР 1,39 (0,8 до 2,43)	Більше 88 на 1000 (від менше 45 до більше 321)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBeAg – після 1 року спостереження</b>											
1: Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна <sup>4</sup>	Немає	18/33 (54,5%)	3/15 (20%)	ВР 2,73 (0,95 до 7,86)	Більше 346 на 1000 (від менше 10 до більше 1000)	НИЗЬКА
<b>Втрата HBsAg в кінці лікування</b>											
2: Ayaz 2006; Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна <sup>3</sup>	Немає	2/62 (3,2%)	0/48 (0%)	ВР 2,5 (0,13 до 49,05)	-	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – на 6 місяці лікування</b>											
2: Cindoruk 2002; Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	61/83 (73,5%)	33/65 (50,8%)	ВР 1,56 (1,19 до 2,03)	Більше 284 на 1000 (від більше 96 до більше 523)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ – на 12 місяці лікування</b>											
2: Ayaz 2006; Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна <sup>4</sup>	Немає	48/64 (75%)	28/48 (58,3%)	ВР 1,21 (0,92 до 1,59)	Більше 123 на 1000 (від менше 47 до більше 344)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – після 6 місяців спостереження</b>											
2: Ayaz 2006; Cindoruk 2002	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	45/81 (55,6%)	33/83 (39,8%)	ВР 1,39 (1,01 до 1,91)	Більше 155 на 1000 (від більше 4 до більше 362)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ – після 1 року спостереження</b>											
1: Yalcin	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає	Немає	Серйозна <sup>4</sup>	Немає	16/33	3/15	ВР 2,42	Більше 284	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ + ІФН α	ІФН	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
2003			серйозних	серйозної			(48,5%)	(20%)	(0,83 до 7,08)	на 1000 (від менше 34 до більше 1000)	
<b>Гістологічна відповідь</b>											
1: Yalcin 2003	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Серйозні <sup>2</sup>	Немає серйозної	Серйозна <sup>4</sup>	Немає	26/31 (83,9%)	4/15 (26,7%)	ВР 3,15 (1,34 до 7,38)	Більше 573 на 1000 (від більше 91 до більше 1000)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Неясно або неповно представлена інформація щодо рандомізації/розподілу.

2 Гетерогенність.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: шкода, немає користі або шкоди, користь.

4 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає шкоди або користі, користь.

### Порівняння Пег-ІФН α-2а і ламівудину з Пег-ІФН α-2а

**Таблиця 109: Порівняння Пег-ІФН α-2а і ламівудину з Пег-ІФН α-2а і плацебо: клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН α-2а + ЛАМ	Пег-ІФН α-2а + плацебо (НВеАг позитивні)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (копії/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	7,2 (2,4)	4,5 (3,2)		СР вище 2,7 (2,2 до 3,2 вище)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	186/246 (75,6%)	68/243 (28%)	ВР 2,7 (2,18 до 3,35)	Більше 476 на 1000 (від більше 330 до більше 658)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАг (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	73/246 (29,7%)	81/243 (33,3%)	ВР 0,89 (0,69 до 1,16)	Менше 37 на 1000 (від менше 103)	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛАМ	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + плацебо (НВеАг позитивні)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
	сліпе									до більше 53)	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАг (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	64/246 (26%)	72/243 (29,6%)	ВР 0,88 (0,66 до 1,17)	Менше 36 на 1000 (від менше 101 до більше 50)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності	Немає	126/246 (51,2%)	105/243 (43,2%)	ВР 1,19 (0,98 до 1,43)	Більше 82 на 1000 (від менше 9 до більше 186)	НИЗЬКА
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копії/мл) (оцінка в кінці 24 тижнів спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (d)	Немає	2,7 (3,66)	2,4 (3,2)	-	СР вище 0,3 (нижче 0,3 до вище 0,9)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ &lt;100 000 копій/мл (оцінка в кінці 24 тижнів спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності	Немає	91/246 (37%)	86/243 (35,4%)	ВР 1,05 (0,83 до 1,32)	Більше 18 на 1000 (від менше 60 до більше 113)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАг (оцінка в кінці 24 тижнів спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (e)	Немає	77/246 (31,3%)	91/243 (37,4%)	ВР 0,84 (0,65 до 1,07)	Менше 60 на 1000 (від менше 131 до більше 26)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАг (оцінка в кінці 24 тижнів спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (c)	Немає	74/246 (30,1%)	87/243 (35,8%)	ВР 0,84 (0,65 до 1,08)	Менше 57 на 1000 (від менше 125	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛАМ	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + плацебо (НВеАг позитивні)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
	сліпе									до більше 29)	
<b>% пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижнів спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (с)	Немає	106/246 (43,1%)	111/243 (45,7%)	ВР 0,94 (0,77 до 1,15)	Менше 27 на 1000 (від менше 105 о більше 69)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного дослідження (оцінка в кінці 24 тижнів спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (с)	Немає	112/215 (52,1%)	102/207 (49,3%)	ВР 1,06 (0,88 до 1,28)	Більше 30 на 1000 (від менше 59 до більше 138)	НИЗЬКА
<b>Частота нових випадків резистентності (генотипічна мутація)</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (с)	Немає	9/256 (3,5%)	0/243 (0%)	СШ за Пето 7,25 (1,94 до 27,08)	Більше 40 на 1000 (від більше 10 до більше 60)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження через побічні ефекти</b>											
1 Lau 2005	РКД Частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (с)	Немає	12/271 (4,4%)	2/272 (0,74%)	ВР 6,02 (1,36 до 26,65)	Більше 37 на 1000 (від більше 3 до більше 189)	ПОМІРНА

(a) Частково подвійне сліпе без подальших деталей.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі або шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди, помітна шкода.

### Порівняння Пег-ІФН $\alpha$ -2а плюс ламівудин з Пег-ІФН $\alpha$ -2b

**Таблиця 110: Порівняння Пег-ІФН  $\alpha$ -2а плюс ламівудин з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ	Пег-ІФН $\alpha$ -2b	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>ДНК ВГВ &lt;200 000 копій/мл в кінці лікування</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності	Немає	96/130 (73,8%)	40/136 (29,4%)	ВР 2,51 (1,9 до 3,32)	Більше 444 на 1000 (від більше 265 до більше 682)	ВИСОКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) в кінці лікування</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності	Немає	43/130 (33,1%)	13/136 (9,6%)	ВР 3,46 (1,95 до 6,13)	Більше 235 на 1000 (від більше 91 до більше 490)	ВИСОКА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці лікування</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності	Немає	66/130 (50,8%)	46/136 (33,8%)	ВР 1,5 (1,12 до 2,01)	Більше 169 на 1000 (від більше 41 до більше 342)	ВИСОКА
<b>Втрата HBeAg в кінці лікування</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності	Немає	57/130 (43,8%)	40/136 (29,4%)	ВР 1,49 (1,08 до 2,06)	Більше 144 на 1000 (від більше 24 до більше 312)	ВИСОКА
<b>Сероконверсія HBeAg в кінці лікування</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні1	Немає	33/130 (25,4%)	30/136 (22,1%)	ВР 1,15 (0,75 до 1,77)	Більше 33 на 1000 (від менше 55 до більше 170)	ПОМІРНА
<b>Втрата HBsAg в кінці лікування</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні2	Немає	9/130 (6,9%)	7/136 (5,1%)	ВР 1,35 (0,52 до 3,51)	Більше 18 на 1000 (від менше 25 до більше 129)	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН а-2b + ЛАМ	Пег-ІФН а-2b	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Сероконверсія НВsAg в кінці лікування</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні2	Немає	8/130 (6,2%)	6/136 (4,4%)	ВР 1,39 (0,5 до 3,91)	Більше 17 на 1000 (від менше 22 до більше 128)	НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ &lt;200 000 копій/мл через 6 місяців спостереження</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні1	Немає	41/114 (36%)	37/118 (31,4%)	ВР 1,15 (0,8 до 1,65)	Більше 47 на 1000 (від менше 63 до більше 204)	ПОМІРНА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) через 6 місяців спостереження</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні2	Немає	12/114 (10,5%)	9/118 (7,6%)	ВР 1,38 (0,6 до 3,15)	Більше 29 на 1000 (від менше 31 до більше 164)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ через 6 місяців спостереження</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні1	Немає	46/114 (40,4%)	44/118 (37,3%)	ВР 1,08 (0,78 до 1,5)	Більше 30 на 1000 (від менше 82 до більше 186)	ПОМІРНА
<b>Втрата НВeAg через 6 місяців спостереження</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні2	Немає	46/114 (40,4%)	49/118 (41,5%)	ВР 0,97 (0,71 до 1,32)	Менше 12 на 1000 (від менше 120 до більше 133)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія НВeAg через 6 місяців спостереження</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні2	Немає	38/114 (33,3%)	39/118 (33,1%)	ВР 1,01 (0,7 до 1,45)	Більше 3 на 1000 (від менше 99 до більше 149)	НИЗЬКА
<b>Втрата НВsAg через 6 місяців спостереження</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні2	Немає	9/114 (7,9%)	9/118 (7,6%)	ВР 1,04 (0,43 до 2,51)	Більше 3 на 1000 (від менше 43 до	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ	Пег-ІФН $\alpha$ -2b	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
										більше 115)	
<b>Сероконверсія HBsAg через 6 місяців спостереження</b>											
1: Janssen 2005	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні <sup>2</sup>	Немає	9/114 (7,9%)	7/118 (5,9%)	ВР 1,33 (0,51 до 3,45)	Більше 20 на 1000 (від менше 29 до більше 145)	НИЗЬКА

1 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає шкоди або користі, шкода.

2 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: користь, немає шкоди чи користі, шкода.

(a) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: суттєва перевага, без суттєвої переваги чи шкоди.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: суттєва перевага, без суттєвої переваги чи шкоди, суттєва шкода.

### Порівняння ІФН $\alpha$ плюс ламівудин з ламівудином

**Таблиця 111: Порівняння ІФН  $\alpha$  плюс ламівудин з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ + ЛАМ	ЛАМ	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Рівень ДНК ВГВ, що неможливо виявити – 24 тижні після лікування</b>											
2: Barbaro 2001; Jang 2004	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Серйозні <sup>2</sup>	Немає серйозної	Серйозні <sup>3</sup>	Немає	93/117 (79,5%)	84/117 (71,8%)	ВР 1,11 (0,97 до 1,27)	Більше 79 на 1000 (від менше 22 до більше 194)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Рівень ДНК ВГВ, що неможливо виявити – 52 тижні після лікування</b>											
4: Barbaro 2001; Jang 2004; Schiff 2003; Yuki 2008	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Серйозні <sup>2</sup>	Немає серйозної	Серйозні <sup>3</sup>	Немає	102/204 (50%)	144/261 (55,2%)	ВР 0,87 (0,74 до 1,03)	Менше 72 на 1000 (від менше 143 до більше 17)	НИЗЬКА
<b>Рівень ДНК ВГВ, що неможливо виявити – 24 місяці лікування</b>											
1: Jang 2004	РКД	Дуже серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	41/41 (100%)	42/42 (100%)	ВР 1 (0,95 до 1,05)	Менше 0 на 1000 (від менше 50 до більше 50)	НИЗЬКА



Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ + ЛАМ	ЛАМ	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Вірусологічний прорив під час лікування – на 6 місяці лікування</b>											
1: Jang 2004	РКД	Дуже серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Ссерйозна4	Немає	2/41 (4,9%)	2/42 (4,8%)	ВР 1,02 (0,15 до 6,93)	Більше 1 на 1000 (від менше 40 до більше 282)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив під час лікування – на 1 році лікування</b>											
2: Barbaro 2001; Jang 2004	РКД	серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна4	Немає	5/117 (4,3%)	6/117 (5,1%)	ВР 0,84 (0,26 до 2,68)	Менше 8 на 1000 (від менше 38 до більше 86)	НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив під час лікування – на 24 місяці лікування</b>											
1: Jang 2004	РКД	Дуже серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	8/41 (19,5%)	23/42 (54,8%)	ВР 0,36 (0,18 до 0,7)	Менше 350 на 1000 (від менше 164 до менше 449)	НИЗЬКА
<b>Втрата НВеАg – на 6 місяці лікування</b>											
1: Jang 2004	РКД	Дуже серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна4	Немає	9/41 (22%)	9/42 (21,4%)	ВР 1,02 (0,45 до 2,32)	Більше 4 на 1000 (від менше 118 до більше 283)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Втрата НВеАg – на 12 місяці лікування</b>											
2: Jang 2004; Schiff 2003	РКД	Серйозний1	Серйозний2	Немає серйозної	Серйозна4	Немає	32/104 (30,8%)	50/158 (31,6%)	ВР 0,93 (0,63 до 1,38)	Менше 22 на 1000 (від менше 117 до більше 120)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Втрата НВеАg – на 24 місяці лікування</b>											
1: Jang 2004	РКД	Дуже серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна3	Немає	25/41 (61%)	17/42 (40,5%)	ВР 1,51 (0,97 до 2,34)	Більше 206 на 1000 (від менше 12 до більше 542)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія НВеАg – на 12 місяці лікування</b>											
4: Barbaro	РКД	Серйозний1	Немає	Немає	Серйозна3	Немає	40/163	44/217	ВР 1,11	Більше 22 на	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН α + ЛАМ	ЛАМ	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
2001; Schiff 2003; Yuki 2008			серйозних	серйозної			(24,5%)	(20,3%)	(0,76 до 1,62)	1000 (від менше 49 до більше 126)	
<b>Сероконверсія HBeAg – через 1 рік спостереження</b>											
1: Barbaro 2001	РКД	Серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	25/76 (32,9%)	11/75 (14,7%)	ВР 2,24 (1,19 до 4,23)	Більше 182 на 1000 (від більше 28 до більше 474)	ПОМІРНА
<b>Втрата HBeAg в кінці лікування</b>											
2: Barbaro 2001; Schiff 2003	РКД	Серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна4	Немає	4/139 (2,9%)	2/194 (1%)	ВР 3,78 (0,71 до 20,06)	Більше 29 на 1000 (від менше 3 до більше 196)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – на 6 місяці лікування</b>											
1: Jang 2004	РКД	Дуже серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	37/41 (90,2%)	41/42 (97,6%)	ВР 0,92 (0,83 до 1,03)	Менше 78 на 1000 (від менше 166 до більше 29)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – на 12 місяці лікування</b>											
3: Jang 2004; Schiff 2003; Yuki 2008	РКД	Серйозний1	Серйозні2	Немає серйозної	Серйозні3	Немає	78/133 (58,6%)	111/191 (58,1%)	ВР 0,89 (0,75 до 1,05)	Менше 64 на 1000 (від менше 145 до більше 29)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – на 24 місяці лікування</b>											
1: Jang 2004	РКД	Дуже серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	41/41 (100%)	42/42 (100%)	ВР 1 (0,95 до 1,05)	Менше 0 на 1000 (від менше 50 до більше 50)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ - 1 рік спостереження</b>											
1: Barbaro 2001	РКД	Серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна3	Немає	28/76 (36,8%)	17/75 (22,7%)	ВР 1,63 (0,97 до 2,71)	Більше 143 на 1000 (від менше 7 до більше 388)	НИЗЬКА
<b>Генотипічна резистентність під час лікування</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ + ЛАМ	ЛАМ	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
3: Barbaro 2001; Jang 2004; Yuki 2008	РКД	Серйозний1	Серйозні2	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	16/105 (15,2%)	38/120 (31,7%)	ВР 0,6 (0,37 до 0,99)	Менше 127 на 1000 (від менше 3 до менше 200)	НИЗЬКА
<b>Гістологічна відповідь – 52 тижні лікування</b>											
1: Schiff 2003	РКД	Серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	20/63 (31,7%)	62/119 (52,1%)	ВР 0,61 (0,41 до 0,91)	Менше 203 на 1000 (від менше 47 до менше 307)	ПОМІРНА

1 Неясні і неповні засліплення/рандомізація/розподіл.

2 Різномірність.

3 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає шкоди або користі, користь.

4 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: шкода; немає шкоди або користі, користь.

### Порівняння Пег-ІФН $\alpha$ -2а плюс ламівудин з ламівудином

**Таблиця 112: Порівняння Пег-ІФН  $\alpha$ -2а плюс ламівудин з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛАМ	ЛАМ	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копії/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування) (краще показане більш низькими показниками)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	7,2 (2,4)	5,8 (2,8)	1,4 (0,94 до 1,86)	СР Вище 1,4 (0,94 до вище 1,86)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копії/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	186/246 (75,6%)	108/230 (47%)	ВР 1,61 (1,38 до 1,88)	Більше 286 на 1000 (від більше 178 до більше 413)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозна (b)	Немає	73/246 (29,7%)	59/230 (25,7%)	ВР 1,16 (0,86 до)	Більше 41 на 1000 (від)	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН α-2а + ЛАМ	ЛАМ	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
	подвійно сліпе		розходжень						1,55)	менше 36 до більше 141)	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (b)	Немає	64/246 (26%)	55/230 (23,9%)	ВР 1,09 (0,8 до 1,49)	Більше 22 на 1000 (від менше 48 до більше 117)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (c)	Немає	126/246 (51,2%)	168/230 (73%)	ВР 0,7 (0,61 до 0,81)	Менше 219 на 1000 (від менше 139 до менше 285)	НИЗЬКА
<b>Зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (копії/мл) (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (d)	Немає	2,7 (3,6)	1,9 (3,2)	СР 0,8 (0,2 до 1,49)	СР вище 0,8 (0,2 до вище 1,4)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ (&lt;100 000 копій/мл) (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (b)	Немає	91/246 (37%)	60/230 (26,1%)	ВР 1,42 (1,08 до 1,86)	Більше 110 на 1000 (від більше 21 до більше 224)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (b)	Немає	77/246 (31,3%)	57/230 (24,8%)	ВР 1,26 (0,94 до 1,69)	Більше 64 на 1000 (від менше 15 до більше 171)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (b)	Немає	74/246 (30,1%)	52/230 (22,6%)	ВР 1,33 (0,98 до 1,81)	Більше 75 на 1000 (від менше 5 до більше 183)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД	Серйозні	Немає	Немає	Серйозна (b)	Немає	106/246	76/230	ВР 1,3	Більше 99 на	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН α-2а + ЛАМ	ЛАМ	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
	частково подвійно сліпе	обмеження (а)	серйозних розходжень	серйозної			(43,1%)	(33%)	(1,03 до 1,65)	1000 (від більше 10 до більше 215)	
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (b)	Немає	112/215 (52,1%)	93/184 (50,5%)	ВР 1,03 (0,85 до 1,25)	Більше 15 на 1000 (від менше 76 до більше 126)	НИЗЬКА
<b>Резистентність (фенотипічна мутація)</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	9/256 (3,5%)	69/254 (27,2%)	ВР 0,13 (0,07 до 0,25)	Менше 236 на 1000 (від менше 204 до менше 253)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження через побічні ефекти</b>											
1 Lau 2005	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	12/271 (4,4%)	2/272 (0,74%)	ВР 6,02 (1,36 до 26,65)	Більше 37 на 1000 (від більше 3 до більше 189)	ПОМІРНА

(а) Частково подвійно сліпе дослідження без подальших деталей.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода і помітна користь, шкода.

(d) Середня різниця не досягла значення МЗВ.

### Порівняння Пег-ІФН $\alpha$ -2b плюс ламівудин з ламівудином

**Таблиця 113: Порівняння Пег-ІФН  $\alpha$ -2b плюс ламівудин з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>ДНК ВГВ &lt;100/мл копій в кінці лікування</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна2	Немає	5/48 (10,4%)	2/48 (4,2%)	ВР 2,5 (0,51 до 12,26)	Більше 63 на 1000 (від менше 289 до більше 469)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Резистентність до лікування</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна3	Немає	10/48 (20,8%)	19/48 (39,6%)	ВР 0,53 (0,27 до 1,01)	Менше 186 на 1000 (від менше 289 до більше 4)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці лікування</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна3	Немає	45/50 (90%)	39/50 (78%)	ВР 1,15 (0,97 до 1,37)	Більше 117 на 1000 (від менше 23 до менше 289)	НИЗЬКА
<b>Покращення за результатами гістологічного дослідження в кінці лікування</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна3	Немає	4/40 (10%)	4/44 (9,1%)	ВР 1,1 (0,29 до 4,11)	Більше 9 на 1000 (від менше 65 до більше 283)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Втрата HBeAg в кінці лікування</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	30/48 (62,5%)	14/48 (29,2%)	ВР 2,14 (1,31 до 3,51)	Більше 333 на 1000 (від більше 90 до більше 732)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія HBeAg в кінці лікування</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	30/48 (62,5%)	14/48 (29,2%)	ВР 2,14 (1,31 до 3,51)	Більше 333 на 1000 (від більше 90 до більше 732)	ПОМІРНА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН α-2b + ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Втрата HBsAg в кінці лікування</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна <sup>2</sup>	Немає	1/48 (2,1%)	0/48 (0%)	СШ 3,06 (0,12 до 77,09)	-	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ &lt;100 копій/мл на 24 тижні спостереження</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна <sup>2</sup>	Немає	3/43 (7%)	2/37 (5,4%)	СШ 1,31 (0,21 до 8,31)	Більше 16 на 1000 (від менше 42 до більше 268)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ на 24 тижні спостереження</b>											
1: Chan 2005	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна <sup>3</sup>	Немає	25/50 (50%)	15/50 (30%)	RR 1,67 (1 до 2,76)	Більше 201 на 1000 (від більше 0 до більше 528)	НИЗЬКА

1 Не засліплене дослідження.

2 Довірчий інтервал з трьома клінічними рішеннями: шкода, немає шкоди чи користі, користь.

3 Довірчий інтервал з двома клінічними рішеннями: користь, немає шкоди чи користі.

### Порівняння адефовіру плюс ламівудин з ламівудином

**Таблиця 114: Адефовір плюс ламівудин порівняно з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	АДФ + ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>ДНК ВГВ &lt;10 000 копій/мл на 52 тижні</b>											
1: Sung 2008	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна2	Немає	31/53 (58,5%)	29/56 (51,8%)	ВР 1,13 (0,8 до 1,59)	Більше 67 на 1000 (від менше 104 до більше 268)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ &lt;200 копій/мл на 52 тижні</b>											
1: Sung 2008	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна3	Немає	21/53 (39,6%)	23/56 (41,1%)	ВР 0,96 (0,61 до 1,52)	Менше 16 на 1000 (від менше 160 до більше 214)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ на 52 тижні</b>											
1: Sung 2008	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	24/51 (47,1%)	39/56 (69,6%)	ВР 0,68 (0,48 до 0,95)	Менше 223 на 1000 (від менше 35 до більше 362)	ПОМІРНА
<b>Втрата HBeAg на 52 тижні</b>											
1: Sung 2008	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна3	Немає	6/52 (11,5%)	12/54 (22,2%)	ВР 0,52 (0,21 до 1,28)	Менше 107 на 1000 (від менше 176 до більше 62)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBeAg на 52 тижні</b>											
1: Sung 2008	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна3	Немає	5/52 (9,6%)	9/54 (16,7%)	ВР 0,58 (0,21 до 1,61)	Менше 70 на 1000 (від менше 132 до більше 102)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Мутація резистентності на 52 тижні</b>											
1: Sung 2008	РКД	Серйозний1	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	5/58 (8,6%)	10/51 (19,6%)	RR 0,44 (0,16 до	Менше 110 на 1000 (від	НИЗЬКА



Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	АДФ + ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
			розходжень						1,2)	менше 165 до більше 39)	

1 Неясні рандомізація і розподіл.

2 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: користь, немає шкоди чи користі.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: шкода, немає шкоди чи користі, користь.

### 11.1.4.3 Резистентні до ламівудину HBeAg-позитивні дорослі з ХГВ

#### Порівняння ентекавіру з плацебо

**Таблиця 115: Ентекавір порівняно з плацебо – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ЕТВ Частота (%) / середнє (СВ)	Плацебо Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 12 тижня лікування)</b>										
Yao 2007	1 РКД Подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозних неточностей	4,3 (1,18)	0,15 (1,08)		СР 4,15 (3,70 до вище 4,60)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 12 тижнів лікування)</b>										
Yao 2007	1 РКД Подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Серйозна <sup>b</sup>	Немає серйозних неточностей	9/116 (7,8%)	0/29	СШ за Пето 3,76 (0,70, 20,17)	Більше 8 на 1000 (від 1 до більше 15)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (≤1×ВМН) (оцінка в кінці 12 тижнів лікування)</b>										
Yao 2007	1 РКД Подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Серйозна <sup>b</sup>	Немає серйозних неточностей	40/59 (67,8%)	1/16 (6,3%)	ВР 10,85 (1,61 до 72,95)	Більше 616 на 1000 (від більше 38 до більше 4497)	НИЗЬКА
<b>Частота нових випадків побічних ефектів, що призводять до виключення пацієнта з дослідження</b>										
Yao 2007	1 РКД Подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Серйозна <sup>b</sup>	Серйозні неточності	0/116 (0%)	1/29 (3,4%)	ВР 0,09 (0 до 2,05)	-	НИЗЬКА

(a) Неясний метод рандомізації і розподілу.

(b) Змішана популяція: 90% учасників були HBeAg-позитивними.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає помітної шкоди чи користі, помітна клінічна користь.

### Порівняння адефовіру плюс ламівудин з ламівудином

**Таблиця 116: Адефовір плюс ламівудин порівняно з ламівудином- клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	АДФ + ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ &lt;10000 копій/мл на 52 тижні</b>											
2: Perrillo 2004; Peters 2004	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	16/62 (25,8%)	0/64 (0%)	СШ 9,88 (3,47 до 28,17)	-	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці лікування</b>											
2: Perrillo 2004; Peters 2004	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	24/61 (39,3%)	4/65 (6,2%)	СШ 9,72 (3,15 до 30,02)	Більше 328 на 1000 (від більше 110 до більше 602)	ПОМІРНА
<b>Втрата НВeAg в кінці лікування</b>											
2: Perrillo 2004; Peters 2004	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	9/58 (15,5%)	1/61 (1,6%)	СШ 7,74 (1,33 до 45,11)	Більше 98 на 1000 (від 5 до 413)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія НВeAg в кінці лікування</b>											
2: Perrillo 2004; Peters 2004	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	4/58 (6,9%)	1/61 (1,6%)	СШ 3,33 (0,51 до 21,91)	Більше 36 на 1000 (від менше 8 до більше 251 more)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Резистентність в кінці лікування</b>											
2: Perrillo 2004; Peters 2004	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозна	Немає	26/42 (61,9%)	44/46 (95,7%)	ВР 0,65 (0,51 до 0,83)	Менше 335 на 1000 (від менше 163 до менше 469)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Немає інформації щодо рандомізації/розподілу в одному дослідженні.

2 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: шкода, немає шкоди чи користі, користь.

### Порівняння адефовіру і ламівудину з адефовіром

**Таблиця 117: Адефовір і ламівудин порівняно з адефовіром – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	АДФ + ЛАМ	АДФ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Peters 2004	РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності <sup>b</sup>	Немає	20	19	-	СР нижче 0,54 (нижче 1,34 до вище 0,26)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1000 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Peters 2004	РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже Серйозні неточності <sup>c</sup>	Немає	7/20 (35%)	5/18 (26,3%)	ВР 1,33 (0,51 до 3,48)	Більше 87 на 1000 (від менше 129 до більше 653)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВeAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Peters 2004	РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже Серйозні неточності <sup>c</sup>	Немає	3/18 (16,7%)	3/19 (15,8%)	ВР 1,06 (0,24 до 4,57)	Більше 9 на 1000 (від менше 120 до більше 564)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВeAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Peters 2004	РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже Серйозні неточності <sup>c</sup>	Немає	1/18 (5,6%)	2/18 (10,5%)	ВР 0,53 (0,05 до 5,33)	Менше 49 на 1000 (від менше 100 до більше 456)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Peters 2004	РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже Серйозні неточності <sup>c</sup>	Немає	10/19 (52,6%)	9/18 (47,4%)	ВР 1,11 (0,59 до 2,1)	Більше 52 на 1000 (від менше 194 до більше 521)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів, виключених з дослідження через побічні ефекти</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	АДФ ЛАМ +	АДФ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Peters 2004	РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних неточностей	Немає	0/20 (0%)	0/19 (0%)	Не дано	Не дано	ПОМІРНА

(a) Неясний розподіл.

(b) Середня різниця не досягла умов МЗВ.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди помітна, шкода.

### Порівняння адефовіру з ламівудином

**Таблиця 118: Порівняння адефовір з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Адефовір + ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ в кінці лікування</b>											
1 Peters 2004	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	2 0	1 9	СШ 9,56 (1,48 до 61,61)	-	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці лікування</b>											
1 Peters 2004	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	Немає	7/20 (35%)	5/18 (26,3%)	СШ 16,2 (1,78 до 147,07)	421 на 1000 (від 37 до 838)	ПОМІРНА
<b>Втрата HBeAg в кінці лікування</b>											
1 Peters 2004	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні Неточності <sup>2</sup>	Немає	5/18 (27,8%)	0/18 (0%)	СШ 8,27 (0,4 до 172,05)	-	Дуже низька
<b>Сероконверсія HBeAg в кінці лікування</b>											
1 Peters 2004	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні Неточності <sup>2</sup>	Немає	9/19 (47,4%)	1/19 (5,3%)	СШ 7,81 (0,47 до 129,75)	-	Дуже низька

(1) Неясний розподіл.

(2) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: шкода, немає шкоди або користі, користь.

## Порівняння емтрицитабіну та тенофовіру з тенофовіром

**Таблиця 119: Емтрицитабін плюс тенофовір порівняно з тенофовіром – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЕМТ + ТНФ	ТНФ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>ДНК ВГВ &lt;400 копій/мл на 24 тижні лікування</b>											
1: Berg 2010	РКД	Немає серйозних систематичних помилок	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні <sup>1</sup>	Немає	36/52 (69,2%)	35/53 (66%)	ВР 1,05 (0,8 до 1,37)	Більше 33 на 1000 (від менше 132 до більше 244)	ПОМІРНА

<sup>1</sup> Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: користь або немає користі чи шкоди.

### 11.1.4.4 Фармакологічні монотерапії та комбіноване лікування у досягненні ремісії активності ХГВ у НВеAg-негативних дорослих

### 11.1.4.5 Порівняння адефовіру з плацебо

**Таблиця 120: Адефовір порівняно з плацебо – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкова ність	ВКДР	АДФ Частота (%) / середнє (СВ) або медіана	Плацебо Частота (%) або медіана	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Медіана зменшення (log<sub>10</sub> копій/мл) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Nadziyannis 2003	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	(a)	3,91	1,35	(b)	(b)	Висока
<b>Відсоток людей з таким рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити тест-системами (&lt;400 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Nadziyannis 2003	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	63/123 (51,2%)	0/61 (0%)	СШ за Пето 9,61 (5,04 до 18,31)	510 на 1000 (від 420 до 600)	Висока
<b>Відсоток людей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Nadziyannis 2003	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	84/116 (72,4%)	17/59 (28,8%)	ВР 2,51 (1,66 до 3,81)	435 на 1000 (від 190 до 810)	Висока

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	АДФ		Ефект		Якість
						Частота (%) / середнє (СВ) або медіана	Частота (%) або медіана	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток людей з покращенням за результатами гістологічного дослідження (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Hadziyannis 2003	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	77/121 (63,6%)	19/57 (33,3%)	ВР 1,91 (1,29 до 2,82)	Більше 303 на 1000 (від більше 97 до більше 607)	Висока

(а) Повідомлялося, що ВКДР не може бути оцінена як медіана; форест-діаграма не може бути побудована.

(б) Відносний ризик і абсолютний ефект не можуть бути отримані, оскільки наводилась медіана.

#### Дослідження подальшого спостереження (Hadziyannis 2006)

Група HBeAg-негативних пацієнтів з ХГВ, які брали участь в подвійному сліпому дослідженні впродовж 48 тижнів (Hadziyannis 2003), увійшла в дослідження подальшого спостереження лікування АДФ впродовж 204 тижнів. Сто двадцять п'ять осіб, які отримували АДФ, продовжили лікування в рамках дослідження подальшого спостереження; 70 осіб отримували АДФ впродовж всього періоду (240 тижнів в цілому) і 50 осіб отримували плацебо перші 48 тижнів, а потім АДФ (люди в цій групі отримали АДФ впродовж 192 тижнів).

В наступній таблиці наведений порівняльний аналіз результатів, нарахованих наприкінці 48 тижнів подвійного сліпого дослідження, і наприкінці 192 і 204 тижнів лікуванні АДФ.

**Таблиця 121: Результати, оцінені в кінці 48, 192 і 204 тижнів лікування адефовіром**

Результати	Пацієнти, які отримували АДФ 48 тижнів (N=117)	Пацієнти, які отримували АДФ 192 тижні (N=125)	Пацієнти, які отримували АДФ 204 тижні (N=70) <sup>a</sup>
Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК (<1000 копій/мл)	62/117 (53%)	62% <sup>b</sup>	53% <sup>b</sup>
Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (ВНЛ-аналіз з відсутніми даними сприймаються як невдачі)	84/116 (72,4%)	63% <sup>b</sup>	59% <sup>b</sup>
Відсоток пацієнтів з поліпшенням принаймні на один бал за шкалою Ishak <sup>c</sup>	29/46 (63%)		
Частота резистентності <sup>d</sup>	29/125 (23,2%)		

<sup>a</sup> Включає тільки пацієнтів, які отримували АДФ впродовж усього періоду (240 тижнів).

<sup>b</sup> ВНЛ-аналіз з відсутніми даними сприймається як невдача.

<sup>c</sup> Доступний аналіз випадків.

<sup>d</sup> ВНЛ-аналіз.

#### 11.1.4.6 Порівняння ламівудину з плацебо

**Таблиця 122: Ламівудин порівняно з плацебо – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематично ї помилки	Невідповідність	Опосередкова ність	ВКДР			Ефект		Якість
						ЛАМ Частота (%) / середнє (діапазон)	Плацебо Частота (%) або медіана (діапазон)	Відносний ризик/абсолютн а різниця медіан (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;2,5 пг/мл) (оцінка в кінці 24 тижнів лікування)</b>										
1 Tassopoulos 1999	1 РКД подвійн е сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	49/54 (90,7%)	14/54 (25,9%)	ВР 35 (2,21 до 5,54)	Більше 648 на 1000 (від більше 314 на більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;10 000 копій/мл) (оцінка в кінці 24 тижнів лікування)</b>										
1 Chan 2007c	1 РКД подвійн е сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	52/89 (58,4%)	9/47 (19,1%)	ВР 3,05 (1,65 до 5,63)	Більше 393 на 1000 (від більше 124 до більше 887)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;10 000 копій/мл) (оцінка на 6 місці спостереження)</b>										
1 Chan 2007c	1 РКД подвійн е сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні (b)	29/89 (32,6%)	12/47 (25,5%)	ВР 1,28 (0,72 до 2,26)	Більше 71 на 1000 (від менше 71 до більше 322)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBsAg</b>										
Chan 2007c Tassopoulos 1999	РКД подвійн е сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	1/1084 (0,9%)	1/84 (1,2%)	ВР 0,74 (0,09 до 5,87)	Більше 3 на 1000 (від менше 11 до більше 58)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижнів лікування)</b>										
1 Chan 2007c	РКД подвійн е сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	66/89 (74,2%)	17/47 (36,2%)	ВР ,05 (1,38 до 3,06)	Більше 380 на 1000 (від більше 137 до більше 745)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка на 6 місці спостереження)</b>										



Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Ефект		Якість		
						ЛАМ Частота (%) / середнє (діапазон)	Плацебо Частота (%) або медіана (діапазон)		Відносний ризик/абсолютна різниця медіан (95% ДІ)	Абсолютний
1 Chan 2007c	РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	53/89 (59,6%)	18/47 (38,3%)	ВР 1,55 (1,04 до 2,32)	Більше 211 на 1000 (від більше 15 до більше 506)	ВИСОКА
<b>Частота нових випадків резистентності (генотипічні YMDD мутації) (оцінка в кінці 24 тижнів лікування)</b>										
1 Chan 2007c	РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	22/70 (31,4%)	1/35 (2,9%)	ВР 11 (1,55 до 78,29)	Більше 286 на 1000 (від більше 16 до більше 2208)	ВИСОКА
<b>Частота резистентності (фенотипічна резистентність або вірусний прорив) (оцінка в кінці 24 тижнів лікування)</b>										
1 Chan 2007c	РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	16/70 (23%)	0/35 (0%)	ВР 16,73 (1,03 до 271)	-	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного дослідження (оцінка в кінці 24 тижнів лікування)</b>										
1 Chan 2007c	РКД подвійне сліпе	Серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні(d)	14/18 (77,8%)	2/8 (25%)	ВР 3,11 (0,91 до 10,59)	Більше 527 на 1000 (від менше 22 до більше 1000)	НИЗЬКА

(a) Неясний розподіл.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітною користю, ніякої помітної користі чи шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, ніякої помітної шкоди чи вигоди, помітна перевага.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітною користю, помітною користю чи шкодою.

(e) Друга біопсія печінки була обов'язковим обстеженням і 26 осіб мали другу біопсію. Неясно, коли була проведена друга біопсія печінки.

Порівняння ламівудину з Пег-ІФН  $\alpha$ Таблиця 123: Ламівудин порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Пег-ІФН $\alpha$ -2а Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math> копій/мл) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 24 тижнів лікування)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	4,2 (0,15)	4,1 (0,18)	СР 1,3 (1,27 до 1,33)	СР 1,3 вище (1,27 до 1,33 вище)	ПОМІРНА
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math> копій/мл) ДНК ВГВ (оцінка на 24 тижнів спостереження)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	1,6 (0,2)	2,3 (0,2)	СР -0,5 (-0,54 до -0,46)	СР 0,5 нижче (0,54 до 0,46 нижче)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності	133/155 (85,8%)	112/165 (67,9%)	ВР 1,26 (1,12 до 1,43)	Більше 176 на 1000 (від більше 81 до більше 292)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (с)	53/155 (34,2%)	76/165 (43%)	ВР 0,74 (0,56 до 0,98)	Менше 120 на 1000 (від менше 9 до менше 203)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBsAg (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	0/155 (0%)	7/165 (4,2%)	ВР 0,07 (0 до 1,23)	Менше 39 на 1000 (від менше 42 до більше 10)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBsAg (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні	0/155 (0%)	5/165 (3%)	ВР 0,1 (0,01 до 1,74)	Менше 27 на 1000 (від	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ЛАМ Частота (%)/середнє (СВ)	Пег-ІФН α-2а Частота (%)/середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
	подвійне сліпе		розходжень		неточності (b)				менше 30 до більше 22)	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	132/155 (85,2%)	67/165 (40,6%)	ВР 2,1 (1,72 до 2,55)	Більше 447 на 1000 (від більше 292 до більше 629)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка на 24 тижня спостереження)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (c)	80/155 (51,6%)	105/165 (63,6%)	ВР 0,81 (0,67 до 0,98)	Менше 121 на 1000 (від менше 13 до менше 210)	НИЗЬКА
<b>Резистентність – генотипічна YMDD мутація (оцінка на 48 тижні лікування)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	32/179 (18%)	0/165 (0%)	ВР 59,94 (3,70 до 971,16)	-	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (оцінка на 24 тижня спостереження)</b>										
Marcellin 2004	1 РКД частково подвійне сліпе	Серйозні обмеження <sup>a</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	72/125 (57,6%)	85/143 (59,4%)	ВР 0,97 (0,79 до 1,19)	Менше 18 на 1000 (від менше 125 до більше 113)	ПОМІРНА

(a) Частково подвійне сліпе дослідження без подальших деталей.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі.

## Порівняння телбівудину з ламівудином

**Таблиця 124: Телбівудин порівняно з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення ДНК ВГВ (<math>\log_{10}</math> копій/мл (оцінка в кінці 52 тижні лікування))</b>										
Lai 2007*	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	5,23	4,40	СР 2,29 (1,58 до 3,33)	СР 2,29 вище (1,58 до 3,33 вище)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Нou 2008 А Lai 2007*	2 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозна (а)	213/242 (88%)	177/246 (72%)	ВР 1,22 (1,12 до 1,34)	Більше 158 на 1000 (від більше 86 до більше 245)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 104 тижня)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	182/222 (82%)	127/224 (56,7%)	ВР 1,45 (1,27 до 1,65)	Більше 255 на 1000 (від більше 153 до більше 369)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBsAg (оцінка в кінці 104 тижня)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні (б)	1/222 (0,45%)	2/224 (0,89%)	ВР 0,5 (0,05 до 5,52)	Менше 4 на 1000 (від менше 8 до більше 40)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBsAg (оцінка в кінці 104 тижня)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні (б)	1/222 (0,45%)	1/224 (0,45%)	ВР 1,01 (0,06 до 16,03)	Більше 0 на 1000 (від менше 4 до більше 67)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією ALT (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>										
Нou 2008 А Lai 2007*	2 РКД подвійно сліпі	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	312/369 (84,6%)	290/367 (79%)	ВР 1,07 (1 до 1,14)	Більше 55 на 1000 (від більше 0 до	НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ТБВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
									більше 111)	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією ALT (оцінка в кінці 104 тижня)</b>										
Liaw 2009	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Дуже серйозні розходження	Немає серйозної	Немає серйозної	173/222 (77,9%)	157/224 (70,1%)	ВР 1,11 (1 до 1,24)	Більше 77 на 1000 (від більше 0 до більше 168)	ВИСОКА
<b>Частота нових випадків резистентності (оцінка в кінці 52 тижнів лікування)</b>										
Lai 2007*	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	5/222 (2,3%)	24/224 (10,7%)	ВР 0,21 (0,08 до 0,54)	Менше 85 на 1000 (від менше 49 до 99)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (оцінка в кінці 52 тижня)</b>										
Lai 2007*	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	148/222 (66,7%)	148/224 (66,1%)	ВР 1,01 (0,88 до 1,15)	Більше 7 на 1000 (від менше 79 до більше 99)	ВИСОКА

(а) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(б) Довірчий інтервал узгоджується трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

(с) Значна гетерогенність ( $I^2=96\%$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

\*Lai 2007 – це те ж саме РКД, що і Liaw 2009, але результати повідомлені на 52 тижні.

## Порівняння тенофовіру з адефовіром

**Таблиця 125: Тенофовір порівняно з адефовіром – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик статистичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	Теновір Частота (%) / середнє (СВ)	АДФ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик / середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижні лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	4,55 (0,99)	4,07 (1,23)	СР 0,48 (0,22 до 0,74)	СР 0,48 (0,22 до 0,74) вище	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ &lt;400 копій/мл (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	233/241 (96,7%)	79/117 (67,5%)	ВР 1,43 (1,26 до 1,63)	Більше 290 на 1000 (від більше 176 до більше 425)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBsAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	0/250 (0%)	0/125 (0%)	н/д	н/д	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	180/236 (76,3%)	91/118 (77,1%)	ВР 0,99 (0,88 до 1,12)	Менше 8 на 1000 (від менше 93 до більше 93)	ВИСОКА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (оцінка в кінці 48 тижня)</b>										
Marcellin 2008	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	181/250 (72,4%)	86/125 (68,8%)	ВР 1,05 (0,91 до 1,21)	Більше 34 на 1000 (від менше 62 до більше 144)	ВИСОКА

## Порівняння ентекавіру з ламівудином

Таблиця 126: Ентекавір порівняно з ламівудином – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ЕТВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект		Якість
								Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижні лікування)</b>										
Lai 2006, Yao 2007	2 РКД подвійне сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	5,0 (1,7), 5,2 (1,32)	4,5 (1,9), 4,5 (1,78)	СР 0,53 (0,26 до 0,8)	СР вище 0,53 (0,26 до вище 0,8)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Lai 2006, Yao 2007	2 РКД подвійне сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	324/344 (94,2%)	254/336 (75,6%)	ВР 1,25 (1,17 до 1,33)	Більше 189 на 1000 (від більше 129 до більше 249)	НИЗЬКА
<b>Відсоток Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;0,7 МО г/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Lai 2006	1 РКД подвійне сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозних	309/311 (99,4%)	279/296 (94,3%)	ВР 1,05 (1,02 до 1,09)	Більше 47 на 1000 (від більше 19 до більше 85)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Lai 2006, Yao 2007	2 РКД подвійне сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозних	284/344 (82,6%)	253/336 (75,3%)	ВР 1,1 (1,02 до 1,19)	Більше 75 на 1000 (від більше 15 до більше 143)	ПОМІРНА
<b>Вірусний прорив (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Lai 2006	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозних	5/265 (2%)	25/313 (8%)	ВР 0,24 (0,09 до 0,61)	Менше 61 на 1000 (від менше 31 до менше 73)	ВИСОКА
<b>Частота резистентності – Вірусний прорив і фенотипічна мутація YMDD* (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Lai 2006	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	--	20/25 (80%)	Більше	Більше	--
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (оцінка в кінці 48 тижня)</b>										
Lai 2006	1 РКД	Немає	Немає	Немає	Немає	208/265	174/250	ВР 1,13 (1,02	Більше 90 на	ВИСОКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ЕТВ Частота (%) / середнє (СВ)	ЛАМ Частота (%) / середнє (СВ)	Ефект Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	
	подвійне сліпе	серйозних	серйозних розходжень	серйозної	серйозних	(78,5%)	(69,6%)	до 1,25)	1000 (від більше 14 до більше 174 )	

(a) В одному дослідженні не наводяться деталі рандомізації і розподілу.

(b) Середня різниця не досягає мінімальної клінічної значущої різниці.

\*Аналіз підгрупи серед тих у кого розвинувся вірусний прорив (N=25) в групі ЛАМ. На 48 тижні не було доказів резистентності до ЕТВ в парних вибірках з 211 випадково відібраних пацієнтів в групі ЕТВ.

#### Дослідження подальшого спостереження (Үао, 2010)

НВеАg-позитивні пацієнти з ХГВ, які брали участь в подвійному сліпому дослідженні (Үао 2007) і частково відповіли (визначалось як ДНК ВГВ <0,7 млн.копій/мл по вДНК при АЛТ >1,25×ВМН) або не відповіли на лікування ЕТВ або ЛАМ впродовж 48 тижнів, обрали ЕТВ (0,5 мг/добу) строком до 3-х років (N=160).

У наступній таблиці наведено порівняльний аналіз результатів, оцінених наприкінці 48 тижнів лікування в кінці 3-го року спостереження.

**Таблиця 127: Результати, оцінені в кінці 3-го року спостереження з ЕТВ**

Результати	Пацієнти отримували ЕТВ до 48 тижнів	Пацієнти отримували ЕТВ до 3-х років
Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (>300 копій/мл)	168/586 (28,7%) <sup>a</sup>	16/149 (11%)
Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg	110/586 (18,8%) <sup>a</sup>	60/225 (27%)
Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg	119/565 (21,1%) <sup>b</sup>	80/225 (36%)
Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ	460/586 (78,5%) <sup>a</sup>	129/150 (86%)
Частота нових випадків резистентності	-	5/195 (2,6%)

<sup>a</sup> Метааналіз результатів з 3 досліджень (Chang 2006, Үао 2007, Ren 2007). Див. табл.18.

<sup>b</sup> Результати з дослідження Chang. Див. табл.18.



### Порівняння Пег-ІФН $\alpha$ -2а плюс ламівудин з Пег-ІФН $\alpha$ -2а

**Таблиця 128: Пег-ІФН  $\alpha$ -2а плюс ламівудин порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а (НВеАg-негативні пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Розходження	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2а +ЛІАМ Частота (%)	Пег-ІФН $\alpha$ -2а Частота (%)	Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (b)	Немає	5 (1,97)	4,1 (2,3)	0,9 (0,44 до 1,36)	СР Вище 0,9 (0,44 до вище 1,36)	НИЗЬКА
<b>Зменшення ДНК ВГВ (&lt;20 000 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає	149/162 (92%)	134/165 (81,2%)	ВР 1,13 (1,04 до 1,23)	Більше 106 на 1000 (від більше 32 до більше 187)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (b)	Немає	87/162 (53,7%)	67/165 (40,6%)	ВР 1,32 (1,05 до 1,67)	Більш 130 на 1000 (від більше 20 до більше 272)	НИЗЬКА
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (b)	Немає	2,4 (2,99)	2,3 (2,62)	0,1 (-0,5 до 0,7)	СР вище 0,1 (0,5 нижче до 0,7 вище)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів ДНК ВГВ &lt;20 000 копій/мл (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (b)	Немає	72/162 (44,4%)	71/165 (43%)	ВР 1,03 (0,81 до 1,32)	Більше 13 на 1000 (від менше 82 до більше 138)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВsАg (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	Немає	5/162 (3,1%)	7/165 (4,2%)	ВР 0,73 (0,24 до 2,25)	Менше 11 на 1000 (від менше 32 до більше 53)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Розходження	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2а +ЛІАМ Частота (%)	Пег-ІФН $\alpha$ -2а Частота (%)	Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBsAg (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	Немає	3/162 (1,9%)	5/165 (3%)	ВР 0,61 (0,15 до 2,52)	12 на 1000 (від 26 до 46)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає	107/162 (66%)	105/165 (63,6%)	ВР 1,04 (0,88 до 1,22)	25 на 1000 (від 76 до 140 more)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	серйозні (е)	Немає	68/143 (47,6%)	85/143 (59,4%)	ВР 0,8 (0,64 до 1)	119 на 1000 (від 0 до 214)	НИЗЬКА
<b>Резистентність (генотипічна мутація)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	Немає	1/173 (0,58%)	0/165 (0%)	СШ за Пето 7,06 (0,14 до 355,95)	10 на 1000 (від 10 до 20)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Частково подвійно сліпе дослідження без подальших деталей не досягає потрібного МЗВ.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди, помітна шкода.

(е) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі або шкоди.

### Порівняння Пег-ІФН $\alpha$ -2b плюс ламівудин з Пег-ІФН $\alpha$ -2b

**Таблиця 129: Пег-ІФН  $\alpha$ -2b плюс ламівудин порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b (HBeAg-негативні пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ -2b +ЛАМ	Пег-ІФН $\alpha$ -2b	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Нормалізація АЛТ в кінці 48 тижнів лікування</b>											
1: Каумакоглу 2007	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	19/29 (65,5%)	10/19 (52,6%)	ВР 1,24 до (0,75 до 2,06)	Більше 126 на 1000 (від менше 132 до більше 558)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ після 24 тижнів спостереження</b>											
2: Каумакоглу 2007; Парадоролос 2009	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозна <sup>3</sup>	Немає	38/115 (33%)	22/51 (43,1%)	ВР 0,8 до (0,54 до 1,19)	Менше 86 на 1000 (від менше 198 до більше 82)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (в кінці 48 тижня лікування)</b>											
2: Каумакоглу 2007; Парадоролос 2009	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	96/117 (82,1%)	36/54 (66,7%)	ВР 1,22 до (0,99 до 1,5)	Більше 147 на 1000 (від менше 7 до більше 333)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (після 24 тижнів спостереження)</b>											
2: Каумакоглу 2007; Парадоролос 2009	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	62/115 (53,9%)	22/51 (43,1%)	ВР 1,22 до (0,85 до 1,76)	Більше 95 на 1000 (від менше 65 до більше 328)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBsAg після 24 тижнів спостереження</b>											
1: Каумакоглу 2007	РКД	Серйозний <sup>1</sup>	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозна <sup>2</sup>	Немає	1/27 (3,7%)	2/16 (12,5%)	ВР 0,3 до (0,03 до 3,01)	Менше 87 на 1000 (від менше 121 до більше 251)	НИЗЬКА

1 Несліпі; рандомізація і розподіл неясні.

2 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає шкоди або користі, користь.

3 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає шкоди або користі, шкода.

### Порівняння Пег-ІФН $\alpha$ плюс адефовір з Пег-ІФН $\alpha$

**Таблиця 130: Пег-ІФН  $\alpha$  плюс адефовір порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$  (HBeAg-негативні пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	Пег-ІФН $\alpha$ + АДФ	Пег-ІФН $\alpha$	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Piccolo 2009	РКД рандомізація неясна	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозна (b)	немає	17/30 (56,7%)	10/30 (33,3%)	ВР 1,7 (0,94 до 3,08)	Більше 233 на 1000 (від менше 20 до більше 693)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Piccolo 2009	РКД рандомізація неясна	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозна (c)	немає	10/30 (33,3%)	10/30 (33,3%)	ВР 1 (0,49 до 2,05)	Менше 0 на 1000 (від менше 170 до більше 350)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Piccolo 2009	РКД рандомізація неясна	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозна (b)	немає	20/30 (66,7%)	11/30 (36,7%)	ВР 1,82 (1,07 до 3,1)	Більше 301 на 1000 (від більше 26 до більше 770)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Piccolo 2009	РКД рандомізація неясна	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозна (c)	немає	3/30 (10%)	1/30 (3,3%)	ВР 3 (0,33 до 27,23)	Більше 67 на 1000 (від менше 22 до більше 874)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBsAg (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Piccolo 2009	РКД рандомізація неясна	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозна (c)	немає	1/30 (3,3%)	0/30 (0%)	СШ за Пето 7,39 (0,15 до 372,38)	30 на 1000 (від 50 до 120)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Неясна інформація щодо засліплення.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної шкоди або користі.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди, помітна шкода.

## Порівняння ІФН $\alpha$ і ламівудину

**Таблиця 131 ІФН  $\alpha$  плюс ламівудин порівняно з ламівудином (НВeAg-негативні пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ +ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – на 6 місяці лікування</b>											
1: Akarca 2004	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Серйозні 2	Немає серйозних	немає	34/40 (85%)	37/40 (92,5%)	ВР 0,92 (0,79 до 1,08)	Менше 74 на 1000 (від менше 194 до більше 74)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – на 12 місяці лікування</b>											
2: Santantonio 2002; Yurdaydin 2005	РКД	Серйозний 1	Серйозні 3	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	57/63 (90,5%)	46/60 (76,7%)	ВР 1,19 (1,01 до 1,4)	Більше 146 на 1000 (від більше 8 до більше 307)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – на 24 місяці лікування</b>											
1: Economou 2005	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	18/21 (85,7%)	13/26 (50%)	ВР 1,71 (1,12 до 2,61)	Більше 355 на 1000 (від більше 60 до більше 805)	ПОМІРНА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – через 6 місяців спостереження</b>											
1: Economou 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозна 4	немає	25/60 (41,7%)	26/65 (40%)	ВР 0,99 (0,67 до 1,45)	Менше 4 на 1000 (від менше 132 до більше 180)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – після 27 місяців спостереження</b>											
1: Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозна 4	немає	9/36 (25%)	9/34 (26,5%)	ВР 0,94 (0,43 до 2,09)	Менше 16 на 1000 (від менше 151 до більше 289)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – на 6 місяці лікування</b>											
1: Akarca 2004	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	17/40 (42,5%)	30/40 (75%)	ВР 0,57 (0,38 до)	Менше 322 на 1000 (від)	ПОМІРНА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ +ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
			розходжень						0,85)	менше 112 до менше 465)	
<b>Нормалізація АЛТ – на 12 місяці лікування</b>											
2: Santantonio 2002; Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	41/63 (65,1%)	50/65 (76,9%)	ВР 0,85 (0,69 до 1,05)	Менше 115 на 1000 (від менше 238 до більше 38)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ - на 24 місяці лікування</b>											
1: Economou 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	19/21 (90,5%)	16/26 (61,5%)	ВР 1,47 (1,05 до 2,05)	Більше 289 на 1000 (від більше 31 до більше 646)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ – через 6 місяців спостереження</b>											
2: Economou 2005; Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні 5	немає	26/60 (43,3%)	21/65 (32,3%)	ВР 1,3 (0,84 до 2,03)	Більше 97 на 1000 (від менше 52 до більше 333)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ - через 27місяців спостереження</b>											
1: Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні	немає	9/36 (25%)	7/34 (20,6%)	ВР 1,21 (0,51 до 2,9)	більше 43 на 1000 (від менше 101 до більше 391)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив</b>											
2: Economou 2005; Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	4/60 (6,7%)	13/63 (20,6%)	ВР 0,34 (0,12 до 0,95)	Менше 136 на 1000 (від менше 10 до менше 182)	ПОМІРНА
<b>Вірусологічний прорив – на 12 місяці лікування</b>											
1: Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні 4	немає	1/39 (2,6%)	2/39 (5,1%)	ВР 0,5 (0,05 до 5,29)	Менше 26 на 1000 (від менше 49 до	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ +ЛІАМ	ЛІАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
										більше 220)	
<b>Вірусологічний прорив – на 24 місяці лікування</b>											
1: Economou 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	3/21 (14,3%)	11/24 (45,8%)	ВР 0,31 (0,1 до 0,97)	Менше 316 на 1000 (від менше 14 до менше 412)	ПОМІРНА
<b>Припинення через побічні ефекти - на 24 місяці лікування</b>											
1: Economou 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні 4	немає	3/24 (12,5%)	0/26 (0%)	ВР 7,56 (0,41 до 139,17)	-	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Вірусологічна резистентність</b>											
3: Economou 2005; Santantonio 2002; Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	10/78 (12,8%)	34/84 (40,5%)	ВР 0,32 (0,17 до 0,59)	Менше 275 на 1000 (від менше 166 до менше 336)	ПОМІРНА
<b>Вірусологічна резистентність - на 12 місяці лікування</b>											
2: Santantonio 2002; Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	8/57 (14%)	22/58 (37,9%)	ВР 0,37 (0,19 до 0,73)	Менше 239 на 1000 (від менше 102 до менше 307)	ПОМІРНА
<b>Вірусологічна резистентність – через 6 місяців спостереження</b>											
1: Economou 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	2/21 (9,5%)	12/26 (46,2%)	ВР 0,21 (0,05 до 0,82)	Менше 365 на 1000 (від менше 83 до менше 438)	ПОМІРНА
<b>Покращенням за результатами гістологічного обстеження – на 12 місяці лікування</b>											
1: Yurdaydin 2005	РКД	Серйозні 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні 4	немає	17/25 (68%)	19/25 (76%)	ВР 0,89 (0,63 до 1,27)	Менше 84 на 1000 (від менше 281 до більше 205)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Неясна інформація щодо рандомізації/розподілу.

2 Нестандартна доза ЛАМ.

3 Гетерогенність.

4 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: користь, немає шкоди або користі, або шкода.

5 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: користь, немає шкоди або користі.

### Пег-ІФН $\alpha$ -2а плюс ламівудин порівняно з ламівудином

**Таблиця 132: Пег-ІФН  $\alpha$ -2а плюс ламівудин порівняно з ламівудином (HBeAg-негативні пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Gtu-IAУ $\alpha$ -2а +KFV	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування) (краще показано вищими показниками)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (б)	Немає	5 (1,97)	4,2 (2,02)	-	СР вище 0,8 (0,38 до вище 1,22)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ &lt;20 000 копій/мл (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає	149/162 (92%)	132/155 (85,2%)	ВР 1,08 (1 до 1,17)	Більше 68 на 1000 (від більше 0 до більше 145)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає	87/162 (53,7%)	132/155 (85,2%)	ВР 0,63 (0,54 до 0,74)	Менше 315 на 1000 (від менше 221 до менше 392)	ПОМІРНА
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (с)	Немає	2,4 (2,99)	2,3 (2,62)	-	СР вище 0,1 (0,5 нижче до 0,7 вище)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з ДНК ВГВ &lt;20 000 копій/мл (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (с)	Немає	72/162 (44,4%)	45/155 (29%)	ВР 1,53 (1,13 до 2,07)	Більше 154 на 1000 (від більше 38 до більше 311)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin	РКД	Серйозні	Немає	Немає	Дуже	Немає	5/162	0/155	СШ за	Більше 30 на	ДУЖЕ



Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Gtu-IAУ α-2а +KFV	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
2004	частково подвійно сліпе	обмеження (а)	серйозних розходжень	серйозних	серйозні (d)		(3,1%)	(0%)	Пето 7,26 (1,24 до 42,37)	1000 (від 0 до більше 60)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBsAg (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	Немає	3/162 (1,9%)	0/155 (0%)	СШ за Пето 7,17 (0,74 до 69,42)	Більше 20 на 1000 (від менше 10 до більше 40)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (с)	Немає	107/162 (66%)	80/155 (51,6%)	ВР 1,28 (1,06 до 1,54)	Більше 145 на 1000 (від більше 31 до більше 279)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (е)	Немає	68/143 (47,6%)	72/125 (57,6%)	ВР 0,83 (0,66 до 1,04)	Менше 98 на 1000 (від менше 196 до більше 23)	НИЗЬКА
<b>Резистентність (фенотипічна мутація)</b>											
1 Marcellin 2004	РКД частково подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає	1/173 (0,58%)	32/179 (17,9%)	ВР 0,03 (0 до 0,23)	Менше 173 на 1000 (від менше 138 до менше 179)	ПОМІРНА

(а) Частково подвійно сліпе дослідження без подальших деталей.

(с) Довірчий інтервал не досягає МЗВ.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди, помітна шкода.

(е) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі або шкоди.

### Адефовір плюс ламівудин порівняно з адефовіром

**Таблиця 133: Адефовір плюс ламівудин порівняно з адефовіром (HBeAg-негативні пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ + АДФ	Перехід з ЛАМ на АДФ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ &lt;1000 копій/мл – після 12 місяців лікування</b>											
2: Rapti 2007; Vassiliadis 2010	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні 2	Немає	42/73 (57,5%)	20/29 (69%)	ВР 0,86 (0,63 до 1,17)	Менше 97 на 1000 (від менше 255 до більше 117)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ &lt;1000 копій/мл – після 24 місяців лікування</b>											
2: Rapti 2007; Vassiliadis 2010	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні 3	Немає	54/73 (74%)	20/29 (69%)	ВР 1,09 (0,83 до 1,45)	62 на 1000 (від 117 до 310)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – після 12 місяців лікування</b>											
2: Rapti 2007; Vassiliadis 2010	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає	56/73 (76,7%)	20/29 (69%)	ВР 1,15 (0,87 до 1,51)	103 на 1000 (від 90 до 352)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ – після 24 місяців лікування</b>											
2: Rapti 2007; Vassiliadis 2010	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає	64/73 (87,7%)	18/29 (62,1%)	ВР 1,43 (1,06 до 1,93)	267 на 1000 (від 37 до 577)	ПОМІРНА

1 Неясна інформація щодо рандомізації та розподілу.

2 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: шкода, немає шкоди чи користі.

### 11.1.4.7 Фармакологічні монотерапії та комбіноване лікування в досягненні ремісії активності ХГВ у пацієнтів, ко-інфікованих вірусами гепатитів D та C

#### ІФН $\alpha$ -2а порівняно з відсутністю лікування

Таблиця 134: ІФН  $\alpha$ -2а порівняно з відсутністю лікування у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів B та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ніть	ВКДР	ІФН $\alpha$ -2а Частота (%) / медіана	Немає лікування Частота (%) / медіана	Ефект Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Farci 1994	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	4/14 (28,6%)	13/13 (100%)	ВР 0,31 (0,14 до 0,68)	690 на 1000 (від 320 до 860)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (&gt;400 копій/мл) ( оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	0/14 (0%)	2/13 (15,4%)	ВР 0,19 (0,01 до 3,56)	125 на 1000 (від 152 до 394)	ДУЖЕ Низька
<b>Відсоток людей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	10/14 (71,4%)	1/13 (7,7%)	ВР 9,29 (1,37 до 62,83)	638 на 1000 (від 28 до 4756)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (оцінка на 6 місяці спостереження)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (c)	8/14 (57,1%)	12/13 (92,3%)	ВР 0,62 (0,38 до 1)	351 на 1000 (від 0 до 572)	Низька
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (<math>\geq</math>400 копій/мл) (оцінка на 6 місяці спостереження)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	2/14 (14,3%)	2/13 (15,4%)	ВР 0,93 (0,15 до 5,67)	11 на 1000 (від 131 до 718)	ДУЖЕ Низька
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка на 6 місяці спостереження)</b>										
Rosina 1991	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	7/14 (50%)	1/13 (7,7%)	ВР 6,5 (0,92 до 45,9)	423 на 1000 (від 6 до 3454)	ДУЖЕ Низька

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
						Ефект		Якість		
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ІФН $\alpha$ -2а Частота (%) / медіана	Немає лікування Частота (%) / медіана		Відносний ризик/середня різниця (95% ДІ)	Абсолютний
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (оцінка на 12 році спостереження)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (с)	12/12 (100%)	3/3 (100%)	ВР 1 (0,68 до 1,47)	0 на 1000 (від 320 до 470)	Низька
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (&gt;400 копій/мл) (оцінка на 12 році спостереження)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	1/12 (8,3%)	0/3 (0%)	ВР 0,92 (0,05 до 18,5)	0 на 1000 (від 0 до 0)	ДУЖЕ Низька
<b>Відсоток людей з нормалізацією АЛТ (оцінка на 12 році спостереження)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	7/12 (58,%)	0/3 (0%)	ВР 4,62 (0,33 до 64,31)	0 на 1000 (від 0 до 0)	ДУЖЕ Низька
<b>Відсоток людей з трансплантацією печінки (оцінка на 12 році спостереження)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	1/14 (7,1%)	5/13 (38,5%)	ВР 0,19 (0,02 до 1,39)	312 на 1000 (від 377 до 150)	ДУЖЕ Низька
<b>Вживаність (оцінка на 12 році спостереження)</b>										
Farci 1994	1 РКД Засліплення неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозної	12/14 (85,7%)	3/13 (23,1%)	ВР 3,71 (1,35 до 10,25)	625 на 1000 (від 81 до 2135)	ПОМІРНА

(a) Неясна інформація щодо засліплення та розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі або шкоди, помітна користь.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

### ІФН $\alpha$ -2b порівняно з відсутністю лікування

**Таблиця 135: ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з відсутністю лікування у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Відсутність лікування Частота (%)	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 1 року лікування)</b>										
Rosina 1991	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження <sup>a</sup> (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	8/26 (30,8%)	0/22 (0%)	ВР 14,48 (0,88 до 237,53)	-	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з покращенням за результатами гістологічного обстеження (визначення неясне) (оцінка в кінці 1 року лікування)</b>										
Rosina 1991	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження <sup>a</sup> (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	11/19 (57,9%)	5/14 (35,7%)	ВР 1,62 (0,73 до 3,61)	Більше 221 на 1000 (від менше 96 до більше 932)	НИЗЬКА

(a) Ніяких деталей щодо розподілу і засліплення.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

### Пег-ІФН $\alpha$ -2a плюс адефовір порівняно з адефовіром

**Таблиця 136: Пег-ІФН  $\alpha$ -2a плюс адефовір порівняно з адефовіром у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ІФН $\alpha$ -2a + АДФ Частота (%) / медіана	АДФ Частота (%) / медіана	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Кліренс РНК ВГD кінець 48 тижня лікування</b>										
1	РКД	Немає серйозних ризиків відхилення (a)	Немає серйозних розходжень	Серйозні (a)	Немає серйозних неточностей	6/26 (23,1%)	0/28 (0%)	СШ 9,91 (1,84 до 53,3)	-	ПОМІРНА
<b>Кліренс РНК ВГD – кінець 24 тижня спостереження</b>										
1	РКД	Немає	Немає	Немає	Немає	7/26 (26,9%)	0/28 (0%)	СШ 10,4	-	ПОМІРНА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	ІФН $\alpha$ -2а + АДФ Частота (%) / медіана	АДФ Частота (%) / медіана	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
		серйозних ризиків відхилення (а)	серйозних розходжень	серйозної их (а)	серйозних неточностей			(2,15 до 50,22)		
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Wedemeyer, 2011	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	-	0	1,46	-	-	-
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>										
Wedemeyer, 2011	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	-	1,30	1,40	-	-	-
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Wedemeyer, 2011	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Немає серйозної их	10/26 (38,5%)	2/28 (7,1%)	ВР 5,38 (1,3 до 22,3)	Більше 313 на 1000 (від більше 21 до більше 1521)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>										
Wedemeyer, 2011	1 РКД подвійне сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Серйозні ((b)	11/26 (42,3%)	3/28 (10,7%)	ВР 3,95 (1,24 до 12,59)	Більше 316 на 1000 (від більше 26 до більше 1242)	НИЗЬКА

(а) Змішана популяція HBeAg-позитивних (15,5%) і HBeAg-негативних пацієнтів (84,5%).

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

**Таблиця 137: Пег-ІФН  $\alpha$ -2а плюс адефовір порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована	ВКДР	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + АДФ Частота (%) / медіана	Пег-ІФН $\alpha$ -2а Частота (%) / медіана	Ефект Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Кліренс РНК ВГD кінець 48 тижня лікування</b>										
1 Wedemeyer 201A	РКД	Немає серйозних ризиків відхилення	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Немає серйозних неточностей	6/26 (23,1%)	6/26 (23,1%)	ВР1 (0,37 до 2,7)	Менше 0 на 1000 (від менше 145 до більше 392)	ПОМІРНА
<b>Кліренс ВГD РНК кінець 24 тижня спостереження</b>										
1 Wedemeyer 201A	РКД	Немає серйозних ризиків відхилення	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Немає серйозних неточностей	7/26 (26,9%)	7/26 (26,9%)	ВР 1 (0,41 до 2,45)	Менше 0 на 1000 (від менше 159 до більше 390)	ПОМІРНА
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Wedemeyer, 2011	! РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	-	0	1,46	-	-	-
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>										
Wedemeyer, 2011	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	-	1,30	2,10	-	-	-
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Wedemeyer, 2011	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (b)	10/26 (38,5%)	8/26 (30,8%)	ВР 1,25 (0,59 до 2,66)	Більше 77 на 1000 (від менше 126 до більше 511)	ПОМІРНА
<b>Відсоток людей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>										
Wedemeyer, 2011	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (b)	11/26 (42,3%)	13/26 (50%)	ВР 0,85 (0,47 до 1,53)	Менше 75 на 1000 (від менше 265 до більше)	ДУЖЕ НИЗЬКА

										265)	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------	--

(a) Змішана популяція HBeAg-позитивних (15,5%) і HBeAg-негативних пацієнтів (84,5%).

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі чи шкоди, помітна користь.

**Таблиця 138: Адефовір порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	Адефовір Частота (%) / медіана	Пег-ІФН $\alpha$ -2а Частота (%) / медіана	Ефект Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
1 Wedemeyer 2001A	РКД	Немає серйозних ризиків відхилення	Немає серйозних розходжень	Серйозна (a)	Немає серйозних неточностей	0/28 (0%)	6/26 (23,1%)	СШ 0,1 (0,02 до 0,54)	Менше 202 на 1000 (від менше 91 до менше 225)	ПОМІРНА
1 Wedemeyer 2001A	1 РКД	Немає серйозних ризиків відхилення	Немає серйозних розходжень	Серйозна (a)	Немає серйозних неточностей	0/28 (0%)	7/26 (26,9%)	СШ 0,1 (0,02 до 0,46)	Менше 234 на 1000 (від менше 124 до менше 262)	ПОМІРНА
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
1 Wedemeyer 2001A	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозна (a)	-	0	1,46	-	-	-
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>										
1 Wedemeyer 2001A	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозна (a)	-	1,40	2,10	-	-	-
<b>Відсоток людей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
1 Wedemeyer 2001A	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозна (a)	Серйозна (b)	2/28 (7,1%)	8/26 (30,8%)	ВР 0,23 (0,05 до 0,99)	Менше 237 на 1000 (від менше 3 до менше 292)	НИЗЬКА
<b>Відсоток людей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>										
1 Wedemeyer 2001A	1 РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозна (a)	Немає серйозної	3/28 (10,7%)	13/26 (50%)	ВР 0,21 (0,07 до 0,67)	Менше 395 на 1000 (від менше 165	ПОМІРНА



Оцінка якості						Резюме клінічних даних				Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	Адефовір Частота (%) / медіана	Пег-ІФН $\alpha$ -2а Частота (%) / медіана	Ефект		
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
									до менше 465)	

(a) Змішана популяція HBeAg позитивних (15,5%) і негативних (84,5%).

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями; помітна шкода, немає помітної користі чи шкоди.

### ІФН $\alpha$ -2b плюс ламівудину порівняно з ІФН $\alpha$ -2b

**Таблиця 139: Інтерферон  $\alpha$ -2b плюс ламівудин порівняно з ІФН  $\alpha$ -2b у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР	Пег-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ Частота (%)	Пег-ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Ефект		
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Canbakan 2006	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	7/12 (58,3%)	5/14 (35,7%)	ВР 1,63 (0,7 до 3,82)	Більше 225 на 1000 (від менше 107 до більше 1007)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>										
Canbakan 2006	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	5/12 (41,7%)	8/14 (57,1%)	ВР 0,73 (0,32 до 1,64)	Менше 154 на 1000 (від менше 389 до більше 366)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 96 тижня спостереження)</b>										
Canbakan 2006	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (c)	2/12 (16,7%)	6/14 (42,9%)	ВР 0,39 (0,1 до 1,58)	Менше 261 на 1000 (від менше 386 до більше 249)	НИЗЬКА
<b>Летальність (96 тижнів спостереження)</b>										
Canbakan 2006	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	4/12 (33,3%)	1/14 (7,1%)	ВР 4,67 (0,6 до 36,29)	Більше 262 на 1000 (від менше 29 до більше 2521)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток людей з трансплантацією печінки (оцінка в кінці 96 тижня спостереження)</b>										

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР			Ефект		Якість
						Пег-ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ Частота (%)	Пег-ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
Canbakan 2006	1 РКД засліплення неясне	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	ВР 1,17 (0,08 до 16,72)	Більше 12 на 1000 (від менше 66 до більше 1123)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Неясна інформація щодо рандомізації, засліплення і розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі; помітна користь.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

### ІФН $\alpha$ -2a плюс ламівудин порівняно з ламівудином

**Таблиця 140: ІФН  $\alpha$ -2a плюс ламівудин порівняно з ламівудином у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкована ність	ВКДР			Ефект		Якість
						ІФН $\alpha$ -2a + ЛАМ Частота (%)	ЛАМ Частота (%)	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>										
Yurdaydn 2008	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	7/14 (50%)	15/17 (88,2%)	ВР 0,57 (0,33 до 0,98)	Менше 379 на 1000 (від менше 18 до менше 591)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>										
Yurdaydn 2008	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	9/14 (64,3%)	3/17 (17,6%)	ВР 3,64 (1,21 до 10,93)	Більше 466 на 1000 (від більше 37 до більше 1752)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 6 місяця спостереження)</b>										
Yurdaydn 2008	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (b)	9/14 (64,3%)	15/17 (88,2%)	ВР 0,73 (0,48 до 1,12)	Менше 238 на 1000 (від менше 459 до більше 106)	НИЗЬКА
<b>Відсоток людей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 6 місяця спостереження)</b>										
Yurdaydn	1 РКД	Серйозні	Немає	Немає	Дуже	3/14 (21,4%)	4/17 (23,5%)	ВР 0,917	Менше 21 на	ДУЖЕ

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ЛАМ		Ефект		Якість
						Частота (%)	Частота (%)	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
2008	несліпе	обмеження (а)	серйозних розходжень	серйозної	серйозні неточності (б)			(0,24 до 3,41)	1000 (від менше 179 до більше 567)	НИЗЬКА

(а) Не засліплене дослідження без деталей рандомізації.

(б) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної шкоди чи користі, помітна шкода.

### Ламівудин порівняно з плацебо у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D

**Таблиця 141: Ламівудин порівняно з плацебо у пацієнтів додатково інфікованих вірусами гепатитів В та D – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ порівняно з плацебо (конфекція з ВГD)	Контроль	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Кліренс ВГD в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Niro 2005	РКД	Немає серйозних ризиків відхилень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже Серйозні 1	немає	0/20 (0%)	0/11 (0%)	н/д	н/д	НИЗЬКА
<b>АЛТ Од/л в кінці 52 тижня лікування (кращі при нижчих показниках)</b>											
1: Niro 2005	РКД	Немає серйозних ризиків відхилень	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже Серйозні 2	немає	20	11	-	СР 12 нижче (48,11 нижче до 24,11 вище)	НИЗЬКА

1 Невелика вибірка; ніяких подій.

2 Невелика вибірка; широкі довірчі інтервали узгоджуються з користю або відсутністю ефекту.

### 11.1.4.8 Фармакологічні монотерапії та комбіноване лікування в досягненні ремісії ХГВ у дітей

#### Адефовір порівняно з плацебо

Таблиця 142: Адефовір порівняно з плацебо (HBeAg-позитивні діти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	АДФ Частота (%)	Плацебо Частота (%)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ – всі вікові групи (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	64/115 (55,7%)	12/58 (20,7%)	ВР 2,68 (1,57 до 4,55)	Більше 348 на 1000 (від більше 118 до більше 734)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ – всі діти віком 12 - 17 років (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	36/56 (64,3%)	6/27 (22,2%)	ВР 2,89 (1,39 до 6,02)	Більше 420 на 1000 (від більше 87 до більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ – всі діти віком 7-11 років (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	21/36 (58,3%)	3/19 (15,8%)	ВР 3,69 (1,26 до 10,82)	Більше 425 на 1000 (від більше 41 до більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ – діти віком 2–6 років (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	немає	7/23 (30,4%)	3/12 (25%)	ВР 1,22 (0,38 до 3,88)	Більше 55 на 1000 (від менше 55 до більше 720)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;169 копій/мл) – всі вікові групи (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	13/115 (11%)	1/58 (2%)	ВР 3,64 (0,86 до 15,44)	Більше 46 (менше 2 до більше 249)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;169 копій/мл) – діти віком 12–17 років (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	4/56 (7%)	0/27 (0%)	ВР 4,42 (0,25 до 79,27)	-	ПОМІРНА

<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;169 копій/мл) – діти віком 7–11 років (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (с)	немає	6/36 (17%)	0/19 (0%)	ВР 7,03 (0,42 до 118,43)	-	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;169 копій/мл) – діти віком 2–6 років (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	3/23 (13%)	1/12 (8%)	ВР 1,57 (0,18 до 13,48)	Більше 48 (менше 68 до більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBsAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	1/115 (0,87%)	0/58 (0%)	СШ за Пето 4,50 (0,07 до 286,03)	Більше 10 на 1000 (від менше 20 до більше 40)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBsAg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	немає	18/113 (15,9%)	3/57 (5,3%)	ВР 3,03 (0,93 до 9,85)	Більше 107 на 1000 (від менше 4 до більше 466)	НИЗЬКА
<b>Частота нових випадків резистентності</b>											
1 Jonas 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	0/115 (0%)	0/58 (0%)	ВР 1,0	Менше 0 на 1000 (від менше 0 до більше 0)	ПОМІРНА

(а) Ніяких деталей про розподіл.

(б) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди, помітна користь.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі або шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

### ІФН $\alpha$ -2a плюс ламівудин порівняно з ІФН $\alpha$ -2b і ламівудином

Таблиця 143: ІФН  $\alpha$ -2a і ламівудин порівняно з ІФН  $\alpha$ -2b і ламівудином (HBeAg-позитивні діти) - клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ -2a +ЛАМ Частота (%)	ІФН $\alpha$ -2b +ЛАМ Частота (%)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ – всі вікові групи (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>											
1 Ozgenc 2004	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні обмеження (b)	немає	24/29 (82,8%)	32/34 (94,1%)	ВР 0,88 (0,73 до 1,06)	Менше 113 на 1000 (від менше 254 до більше 56)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>											
1 Ozgenc 2004	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні обмеження (c)	немає	15/29 (51,7%)	16/34 (47,1%)	ВР 1,1 (0,67 до 1,81)	Більше 47 на 1000 (від менше 155 до більше 381)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з відповіддю (кліренс ДНК, сероконверсія HBeAg і нормалізація АЛТ) (оцінка на 6 місяці спостереження)</b>											
1 Ozgenc 2004	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні обмеження (c)	немає	13/29 (44,8%)	16/34 (47,1%)	ВР 0,95 (0,56 до 1,63)	менше 24 на 1000 (від менше 207 до більше 296)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBsAg (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>											
1 Ozgenc 2004	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні обмеження (c)	немає	3/29 (10,3%)	0/34 (0%)	СШ за Пето 9,44 (0,94 до 94,89)	Більше 100 на 1000 (від менше 20 до більше 220)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>											
1 Ozgenc 2004	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні обмеження (c)	немає	26/29 (89,7%)	33/34 (97,1%)	ВР 0,92 (0,81 до 1,06)	менше 78 (менше 184 до більше 58)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Не засліплене дослідження без деталей рандомізації і розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі або шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями ; помітна шкода: немає помітної користі, помітна користь.

ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з відсутністю лікуванняТаблиця 144: Інтерферон  $\alpha$ -2b порівняно з відсутністю лікування (HBeAg-позитивні діти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Відсутність лікування Частота (%)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ [оцінка на 48тижні (24 тижні після лікування)]</b>											
1 Sokal 1998	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (b)	немає	12/70 (17,1%)	13/74 (17,6%)	ВР 0,98 до (0,48 до 1,99)	Менше 4 на 1000 (від менше 91 до більше 174)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка на тижні 24: кінець лікування)</b>											
1 Sokal 1998	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (c)	немає	18/70 (25,7%)	8/74 (10,8%)	ВР 2,38 до (1,11 до 5,12)	Більше 149 (більше 12 до більше 445)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ [оцінка на 48 тижні (24 тижні після закінчення лікування)]</b>											
1 Sokal 1998	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних неточностей	немає	23/70 (32,9%)	8/74 (10,8%)	ВР 3,04 до (1,46 до 6,34)	Більше 221 (більше 50 до більше 577)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з втратою HBeAg [оцінка на 48 тижні (24 тижні після закінчення лікування)]</b>											
1 Sokal 1998	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних неточностей	немає	23/70 (32,9%)	8/74 (10,8%)	ВР 3,04 до (1,46 до 6,34)	Більше 221 на 1000 (від більше 50 до більше 577)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з втратою HBsAg [оцінка на тижні 48 (24 тижні після закінчення лікування)]</b>											
1 Sokal 1998	1 РКД несліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (c)	немає	7/70 (10%)	1/74 (1,4%)	ВР 7,4 до (0,93 до 58,62)	Більше 86 на 1000 (від менше 1 до більше 779)	НИЗЬКА

(a) Інформація щодо розподілу не повідилась. Не засліплене дослідження.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

## Ламівудин порівняно з плацебо

Таблиця 145: Ламівудин порівняно з плацебо (HBeAg-позитивні діти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ Частота (%)	Плацебо Частота (%)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
Jonas 2002	1 РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних неточностей	немає	100/191 (55%)	11/95 (12%)	ВР 4,52 (2,55 до 8,01)	Більше 4 (більше 179 до більше 812)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з втратою HBeAg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
Jonas 2002	1 РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (b)	немає	50/191 (26%)	14/95 (15%)	ВР 1,78 (1,04 до 3,05)	Більше 115 (більше 6 до більше 302)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
Jonas 2002	1 РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних неточностей	немає	117/191 (61%)	15/95 (16%)	ВР 3,88 (2,41 до 6,26)	Більше 455 (більше 223 до більше 831)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з втратою HBsAg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
Jonas 2002	1 РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних неточностей	немає	3/191 (2%)	0/95 (0%)	СШ за Пето 4,52 (0,41 до 50,35)		ПОМІРНА
<b>Частота нових випадків резистентності (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
Jonas 2002	1 РКД подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (с)	немає	31/166 (18,7%)	0/86 (0%)	СШ за Пето 5,61 (2,54 до 12,37)	Більше 190 на 1000 (від 130 менше до більше 250)	ПОМІРНА

(а) Інформація щодо розподілу не наводиться.

(б) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.



**ІФН  $\alpha$ -2b плюс ламівудин впродовж 6 місяців порівняно з ІФН  $\alpha$ -2b плюс ламівудин впродовж 12 місяців**

**Таблиця 146: ІФН  $\alpha$ -2b плюс ламівудин впродовж 6 місяців порівняно з ІФН  $\alpha$ -2b плюс ламівудин впродовж 12 місяців - клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ 6 місяців	ІФН $\alpha$ -2b +ЛАМ 12 місяців	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Нормалізація АЛТ в кінці лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні Неточності <sup>2</sup>	немає	18/30 (60%)	21/27 (77,8%)	ВР 0,77 (0,54 до 1,1)	Менше 179 на 1000 (від менше 358 до більше 78)	НИЗЬКА
<b>Кліренс НВeAg в кінці лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Сйозні неточності <sup>2</sup>	немає	10/30 (33,3%)	16/27 (59,3%)	ВР 0,56 (0,31 до 1,02)	Менше 261 на 1000 (від менше 409 до більше 12)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія НВeAg в кінці лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності <sup>2</sup>	немає	5/30 (16,7%)	10/27 (37%)	ВР 0,45 (0,18 до 1,15)	Менше 204 на 1000 (від менше 304 до більше 56)	НИЗЬКА
<b>Кліренс НВsAg в кінці лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності <sup>3</sup>	немає	1/30 (3,3%)	5/27 (18,5%)	ВР 0,18 (0,02 до 1,45)	Менше 152 на 1000 (від менше 181 до більше 83)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія НВsAg в кінці лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності <sup>3</sup>	немає	2/30 (6,7%)	2/27 (7,4%)	ВР 0,9 (0,14 до 5,96)	Менше 7 на 1000 (від менше 64 до більше 367)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ в кінці лікування</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ 6 місяців	ІФН $\alpha$ -2b + ЛАМ 12 місяців	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	29/30 (96,7%)	27/27 (100%)	ВР 0,97 (0,88 до 1,06)	Менше 30 на 1000 (від менше 120 до більше 60)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ після 6 місяців лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	23/30 (76,7%)	27/27 (100%)	ВР 0,77 (0,63 до 0,95)	Менше 230 на 1000 (від менше 50 до менше 370)	ПОМІРНА
<b>Кліренс НВeAg через 6 місяців після закінчення лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності <sup>3</sup>	немає	11/30 (36,7%)	15/27 (55,6%)	ВР 0,66 (0,37 до 1,18)	Менше 189 на 1000 (від менше 350 до більше 100)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія НВeAg через 6 місяців після закінчення лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності <sup>3</sup>	немає	6/30 (20%)	10/27 (37%)	ВР 0,54 (0,23 до 1,29)	Менше 170 на 1000 (від менше 285 до більше 107)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Кліренс НВsAg через 6 місяців після закінчення лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності <sup>3</sup>	немає	2/30 (6,7%)	5/27 (18,5%)	ВР 0,36 (0,08 до 1,7)	Менше 119 на 1000 (менше 170 до більше 130)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія НВsAg через 6 місяців після закінчення лікування</b>											
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності <sup>3</sup>	немає	1/30 (3,3%)	2/27 (7,4%)	ВР 0,45 (0,04 до 4,69)	Менше 41 на 1000 (від менше 71 до більше 273)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ через 6 місяців після закінчення лікування</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН а-2b + ЛАМ 6 місяців	ІФН а-2b + ЛАМ 12 місяців	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
Dikici 2001	РКД	Серйозний 1	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	29/30 (96,7%)	26/27 (96,3%)	ВР 1 (0,91 до 1,11)	Менше 0 на 1000 (від менше 87 до більше 106)	ПОМІРНА

1 Інформація щодо рандомізації і розподілу не наводиться.

2, Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

### 11.1.4.9 Економічні дані

#### Монотерапія

#### Огляд літератури

Були включені три дослідження, <sup>6,89,95</sup> які порівнювали два або більше видів лікування.

Два дослідження <sup>6,89</sup> оцінювали терапевтичні можливості лікування осіб з HBeAg-позитивним ХГВ і два дослідження <sup>6,95</sup> вивчали варіанти лікування пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ.

Ці дослідження узагальнені в схемі економічних даних і наведені нижче (табл. 147 і табл. 148 для HBeAg-позитивних пацієнтів і табл. 149 і табл. 150 для HBeAg-негативних пацієнтів). Див. також таблиці всіх доказів досліджень у Додатку F.

Враховуючи наявність більш належних доказів кращої якості, 15 досліджень <sup>1,7,20,45,50,51,64,78,90,96-98,103,108,109</sup> були вибірково виключені через низьку якість і/або методологічні обмеження. Виключені дослідження наведені у Додатку M.

#### HBeAg-позитивні

**Таблиця 147: Перша лінія фармакологічних методів лікування – характеристика економічного дослідження**

Дослідження	Обмеження	Застосовність	Інші коментарі
Sprackman 2008	Потенційно серйозні обмеження (a)	Частково застосовні (b)	Аналітична модель рішення; включені компаратори: немає лікування, ЛАМ, ЕТВ, АДФ, Пег-ІФН $\alpha$ -2a і ТБВ; ефекти лікування, оцінені з деяких <sup>PKD13, 52,54,67,69,81</sup> включених в клінічний огляд NCGC.
Buti 2009	Потенційно серйозні обмеження (c)	Частково застосовні (d)	Аналітична модель рішення; не включали компаратори: лікування, ламівудин ЕТВ, АДФ, ТНФ і ТБВ; ефекти лікування, оцінені з деяких <sup>PKD 13, 52,53,68,83</sup> включених в клінічний огляд NCGC.

(a) Не ясно, як тісно оцінки ефекту лікування збігалися з клінічним оглядом NCGC; ніякий стан здоров'я не затримує результат втрати HBsAg; дослідження, фінансовані Bristol Meyers Squibb (виробники ЕТВ).

(b) Не включає всі відповідні компаратори (наприклад ТНФ); тривалість лікування максимум 4 роки; витрати несе платник третьої сторони США: певна невизначеність щодо застосовності питомих витрат США і оцінки використання ресурсів.

(c) Незрозуміло, наскільки тісно оцінки ефекту лікування не збігаються з клінічним оглядом NCGC; ніякий стан здоров'я не затримує результат втрати HBsAg; дослідження, фінансовані Gilead Sciences (виробник ТНФ).

(d) Не включає всі відповідні компаратори (наприклад Пег-ІФН); перспективи витрат є іспанська NHS: певна невизначеність щодо застосовності іспанських питомих витрат і оцінки використання ресурсів; користь на основі оцінки іспанської популяції.

**Таблиця 148: Перша лінія фармакологічних методів лікування – характеристика економічного дослідження**

Втручання	Приріс на вартість	Прирісний ефект (QALYs)	КЕДВ (вартість на отримані QALY)	Неясність

Втручання	Приріс на вартість	Прирісний ефект (QALYs)	КЕДВ (вартість на отримані QALY)	Неясність
<b>Sprackman 2008(a)</b>				
Ніякого лікування				Результати були чутливими до до детемінованого аналізу чутливості
Ламівудин	£11,612	0,5	Розширено доунована	щодо змінних: <ul style="list-style-type: none"> <li>Показники сероконверсії з ЕТВ в роки 2–4</li> <li>Показники сероконверсії в роки 3–4 у пацієнтів, які спочатку отримували Пег-ІФН, а потім ЕТВ</li> <li>Зниження ВР цирозу через лікування ЕТВ після Пег-ІФН</li> </ul> На крайніх точках ці змінні зробили Пег-ІФН більш ефективним і потенційно економічно ефективним. ЕТВ був більш економічно ефективним, коли придушення вірусу знижувало ризик цирозу за всі роки лікування, а не тільки за перший рік. ЕТВ не був економічно ефективним, коли базовий рівень сероконверсії при відсутності лікування збільшується.
Ентекавір	£14,227	0,82	£17,350 порівняно з відсутністю лікування	
Адефовір	£1,055	-0,45	домінування ЕТВ	
Пег-ІФН $\alpha$ -2а	£2,058	-0,06	домінування ЕТВ	
Телбівудин	£2,145	-0,15	домінування ЕТВ	
<b>Buti 2009(b)</b>				
Немає лікування				У базовому варіанті, АДФ + ЛАМ був використаний в якості терапії порятунку. В аналіз чутливості ТНФ + ЕТВ був використаний в якості терапії порятунку. Це збільшило витрати і QALYs, але не змінило додаткові результати.
Ламівудин	£3,314	0,98	расширено домінує	Результати імовірнісного аналізу стану, коли ТНФ переважає АДФ, ЕТВ і ТБВ в 100% моделювання і переважає ЛАМ і відсутність лікування у 56% і 14% відповідно.
Тенофовір	£3,741	1,74	£2,150 порівняно з відсутю лікування	
Entecavir	£2,363	-0,22	домінує ТНФ	
Телбівудин	£2,761	-0,7	домінує ТНФ, ЕТВ і ТНФ	

Втручання	Приріс на вартість	Прирісний ефект (QALYs)	КЕДВ (вартість на отримані QALY)	Неясність
Адефовір	£3,186	-0,75	домінує ЕТВ, ТНФ і ТБВ	

(a) Конвертовано з \$США за курсом 2006 року в £ Великої Британії 2008 р.

(b) Конвертовано з євро Іспанії за курсом 2008 в £ Великої Британії 2008 р.

### НВеAg-негативні

**Таблиця 149: Перша лінія фармакологічних методів лікування – характеристика економічного дослідження**

Дослідження	Обмеження	Застосовність	Інші результати
Buti 2009	Потенційно серйозні обмеження (a)	Частково застосовні (b)	Аналітична модель рішення; компаратори включали відсутність лікування, ЛАМ ЕТВ, АДФ, ТНФ і ТБВ; ефекти лікування, оцінені з деяких РКД <sup>13, 52,53,68,83</sup> , включених у клінічний огляд NCGC.
Veenstra 2008	Потенційно серйозні обмеження (c)	Частково застосовні (d)	Аналітична модель рішення; компаратори включали відсутність лікування, ЛАМ, ЕТВ, АДФ, призначувані впродовж 5 років, 10 років, вродовж усього життя або 5 років призначення і 1 рік без; ефекти лікування, оцінені з деяких РКД <sup>35-37, 53</sup> , включених в клінічний огляд NCGC.

(a) Не ясно, як тісно оцінки ефекту лікування збігалися з клінічним оглядом NCGC; ніякий стан здоров'я не затримує езультат втрати НВсAg; дослідження, фінансовані Bristol Meyers Squibb (виробники ЕТВ).

(b) Не включає всі відповідні компаратори (наприклад Пег-ІФН); перспективи вартості є іспанська NHS: певна невизначеність щодо застосовності іспанських питомих витрат і оцінки використання ресурсів; корисність на основі оцінки іспанської популяції.

(c) Незрозуміло, наскільки тісно оцінки ефекту лікування відповідають клінічному огляду NCGC; фінансується Bristol Meyers Squibb (виробники ЕТВ).

(d) Не включає всі відповідні компаратори (наприклад Пег-ІФН, ТНФ); перспектива вартості є платник третьої сторони США: деяка невизначеність про застосовність питомих витрат США і оцінки використання ресурсів.

**Таблиця 150: Перша лінія фармакологічних методів лікування – характеристика економічного дослідження**

Вартість	Приріс а вартість	Прирісний ефект (QALYs)	КЕДВ (вартість на отримані QALY)	Неясність
<b>Buti 2009(a)</b>				
Немає лікування				Результати імовірного аналізу стану що ТНФ домінує

Вартість	Прирісн а вартість	Прирісний ефект (QALYs)	КЕДВ (вартість на отримані QALY)	Неясність
Ламівудин	£4,161	1,82	£2,286	над ЛАМ в 1%; АДФ в 44%, ЕТВ в 90%; ТБВ в 98%, немає лікування в 2% моделювання.
	£7,439	-0,09	домінує	
Тенофовір	£9,193	1,98	£4,643	
Телбувідин	£4,629	-0,81	домінує	
Ентекавір	£8,070	-0,17	домінує	
<b>Veenstra 2008(b)</b>				
Ламівудин (5)				Результати були чутливі до наступних змінних: <ul style="list-style-type: none"> <li>показників резистентності з ЛАМ;</li> <li>початкового ризику цирозу;</li> <li>вартості ЕТВ;</li> <li>відповіді на терапію порятунку.</li> </ul> При зменшенні тривалості відповіді (тобто ризик рецидиву збільшується), то стратегії щодо припинення терапії збільшують витрати і знижують QALY. Тільки тоді, коли ризик рецидиву складав 90%, лікування АДФ був більш ефективним, ніж 5 на 1 без лікування ЛАМ
Ентекавір (5)	£6,528	0,64	£10,200	
Аденовір (5)	£1,442	-0,86	домінує	
Ламівудин (10)	£9,351	0,28	расширенн о домінує	
Ентекавір (10)	£15,131	1,52	расширенн о домінує	
Аденовір (10)	£3,163	-0,9	домінує	
Ламівудин (5/1)	22,129	0,9	расширенн о домінує	
Ентекавір (5/1)	£37,744	3,14	£15,098	
Аденовір (5/1)	£14,206	-1,21	домінує	
Ламівудин (впродовж життя)	£21,423	-0,38	домінує	
Ентекавір (впродовж життя)	£23,445	0,25	£93,779	
Аденовір (впродовж життя)	£16,522	-1,04	домінує	

(а) Конвертовано з € за курсом 2008 року в £ Великої Британії за курсом 2008 р.

(b) Конвертовано з \$ США за курсом 2006 року в £ Великої Британії 2006 р.

### Питомі витрати

За відсутності нових аналізів економічної ефективності у Великій Британії, нижче наведені відповідні питомі витрати, щоб полегшити розгляд економічної ефективності.

**Таблиця 151: Вартість одиниці втручань**

Назва	Вартість	Примітка
Ламівудин (Zeffix)	Таблетки, 100 мг ціна упаковки 28 табл. = £78,09	са. £1,015 на рік
(Hepsera)	Таблетки, 10 мг ціна упаковки 30 табл. = £296,73	са. £3,610 на рік

Назва	Вартість	Примітка
Ентекавір (Baraclude)	Таблетки, 500 мкг ціна упаковки 30 табл. = £363,26; Таблетки, 1 мг ціна упаковки 30 табл. = £363,26, Пероральний розчин, 50 мкг/мл ціна 210-мл. = £423,80,	са. £4,420 на рік
Тенофовір (Viread)	Таблетки, 245 мг ціна упаковки 30 табл. = £240,46,	са. £2,925 на рік
Телбувідин (Sebivo)	Таблетки, 600 мг ціна упаковки 28 табл. = £290,33	са. £3,774 на рік
Пег-ІФН $\alpha$ -2а (Pegasys)	Ін'єкції, Пег-ІФН $\alpha$ -2а, ціна 135-мкг наповнені шприці = £107,76, 180-мкг наповнені шприці = £124,40,	

Джерело дослідження: БНФ (Британський Національний Формуляр) 62<sup>41</sup>

### Новий аналіз ефективності витрат

Зверніть увагу, що в цьому розділі був розглянутий новий аналіз ефективності витрат. Результати цього аналізу можна знайти в розділі 11,1,8, Повний звіт методів і результатів знаходиться у Додатку І. Результати демонструють послідовний аналіз різних варіантів лікування. Аналіз виявив, що Пег-ІФН  $\alpha$ -2а є економічно ефективною терапією першої лінії. Якщо вона неефективна або погано переноситься, переваги надаються ТНФ.

### Комбінації

#### Огляд літератури

Були включені два дослідження<sup>21,96</sup>, що порівнювали два або більше видів лікування, що представляють інтерес. Одне дослідження<sup>96</sup> оцінювало економічну ефективність протівірусного лікування, яке використовувалось окремо або в комбінації, в лікуванні НВеАг-позитивних пацієнтів з ХГВ без цирозу печінки. Інше дослідження<sup>21</sup> порівнювало протівірусне лікування, яке використовувалось окремо або в комбінації, в лікуванні змішаної групи пацієнтів, в тому числі осіб з НВеАг-позитивним і НВеАг-негативним ХГВ, з і без цирозу.

Ці дослідження узагальнені в схемі економічних даних і наведені нижче. Див. також таблиці всіх доказів досліджень у Додатку F.

Не було виявлено відповідних економічних оцінок комбінованого лікування НВеАг-негативних осіб з ХГВ.

Дослідження вибірково виключені не були.

### НВеАг-позитивні пацієнти з ХГВ

**Таблиця 152: Комбінація протівірусного лікування порівняно з монотерапією – характеристики економічного дослідження**

Дослідження	Обмеження	Застосовність	Інші результати
Veenstra 2007	Дуже серйозні обмеження (а)	Частково застосовні (b)	Аналітична модель рішення; компаратори включали ЛАМ і ЕТВ з комбінацією ЛАМ+АДФ, яка оцінювалася в аналізі чутливості з деяких РКД <sup>35-37,53</sup> , включених в клінічний огляд NCGC.

а) Неясно, наскільки оцінки ефекту лікування відповідають клінічному огляду NCGC; дослідження фінансується Bristol Meyers Squibb (виробник ЕТВ).



(b) Не включають усі відповідні компаратори; тривалість лікування максимум 2 роки; перспективи вартості: деякі неясності щодо застосовності цін США і використання ресурсів.

**Таблиця 153: Комбінація противірусного лікування порівняно з монотерапією – характеристики економічного дослідження**

Вартість	Прирісна вартість	Прирісний ефект	КЕДВ
<b>Veenstra 2007 (a)</b>			
Ламівудин	Найнижча вартість	Найнижча ефективність	
Ламівудин+ адефовір	£2,257	0,05	Домінує ЕТВ
Ентекавір (b)	£1,380	0,28	£4,929

(a) Конвертовано з \$ США 2006 р. в £ Великої Британії 2008 р за курсом 2008 р.

(b) Прирісні результати представлені для порівняння з ЛАМ

Варто відзначити, що аналіз Veenstra і колег не був включений в огляд противірусного лікування одним препаратом через методологічні обмеження і наявність інших доказів більш високої якості. Він був включений в огляд комбінованого лікування, в значній мірі через відсутність більш точних даних якості. Комбінація ЛАМ + АДФ була оцінена тільки як частина аналізу чутливості і, отже, ні внески для стратегії лікування, ні результати (витрати і QALY) не були зареєстровані в деталях. Це затруднює порівняльну оцінку.

**Змішана група пацієнтів з цирозом HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів з ХГВ без цирозу**

**Таблиця 154: Комбіноване противірусне лікування порівняно з монотерапією – характеристики економічного дослідження**

Дослідження	Обмеження	Застосовність	Інші результати
Dakin 2010	Незначні обмеження (a)	Безпосередньо застосовні(b)	Аналітична модель рішення; послідовно включали компаратори: ЛАМ, АДФ, ЕТВ, ТНФ, найкраще підтримуюче лікування та комбінацію ЛАМ з ЕТВ та АДФ, ефекти лікування оцінювалися з мережевих метааналізів РКД <sup>22</sup>

(a) Неясно, наскільки оцінки ефекту лікування відповідають клінічному огляду; оцінки ресурсів у зв'язку з серйозним ураженням печінки, взяті з дослідження вартості серед пацієнтів з гепатитом С; потенційний конфлікт інтересів.

(b) Популяція дослідження відповідна і може відображати змішані випадки, що спостерігаються в клінічній практиці, але важко дізнатися, чи лікування є більш, менш або однаково економічно ефективним як у HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів з або без компенсованого цирозу.

**Таблиця 155: Комбіноване протівірусне лікування порівняно з монотерапією – характеристики економічного дослідження**

Дослідження	Прирісна вартість	Прирісний ефект	КЕДВ	Неясність
Dakin 2010				
ТНФ потім ТНФ+ЛАМ (a)	-	-	домінує	
АДФ+ЛАМ потім ТНФ+ЛАМ (b)	£14,125	-0,41	Домінує ТНФ потім ТНФ+ЛАМ	
ЕТВ+АДФ ЛАМ (b)	£47,596	-0,1	ТНФ потім ТНФ+ЛАМ	

(a) ТНФ потім ТНФ+ЛАМ є найбільш економічно ефективною стратегією при розгляді усіх компараторів.

(b) порівняно з ТНФ потім ТНФ+ЛАМ

Аналіз Dakin покладає надію на публікацію аналізу, який був представлений як доказова база для NICE OMT 173, Хоча результати, представлені тут, для змішаної популяції, аналіз був критично оцінений у звіті групи з розгляду доказів (ERGR) TA 173<sup>42</sup> і стратифікований за наявністю HBeAg. На жаль, всі додаткові результати комбінованої протівірусної стратегії не включали розподіл за наявністю HBeAg в доповіді ERGR, проте, автори стверджують, що це було внаслідок явно домінуючої комбінованої стратегії (більш дорогої і менш ефективною) над стратегією, яка розпочинається з ТНФ, для пацієнтів з HBeAg-позитивним і HBeAg-негативним ХГВ.

Комбіновані стратегії у пацієнтів, які раніше не лікувались нуклеоз(т)идними аналогами, виявилися більш ефективними, ніж лікування окремими препаратами, яке, як правило, розпочиналась з окремих препаратів ЛАМ або АДФ; однак, вони наврядчи розглядалися як ефективні й економічні, враховуючи готовність NICE платити в межах £ 20 000 за QALY порівняно з вибором будь-якого одного протівірусного препарату.

### Питомі витрати

Нижче наведені відповідні питомі витрати, щоб допомогти розглянути економічну ефективність.

**Таблиця 156: Питомі витрати лікування**

Назва	Вартість	Примітки
Ламівудин (Zeffix)	Таблетки, 100 мг ціна упаковки 28 табл. = £78,09	са. £1015 на рік
Адефовір (Hepsera)	Таблетки, 10 мг ціна упаковки 30 табл. = £296,73	са. £3610 на рік
Ентекавір (Baraclude)	Таблетки, 500 мкг ціна упаковки 30-28 табл. = £363,26; Таблетки, 1 мг ціна упаковки 30-28 табл. = £363,26, Пероральний розчин, 50 мкг/мл ціна упаковки 210 мл = £423,80,	са. £4420 на рік
Тенофовір (Viread)	Таблетки, 245 мг ціна упаковки 30-28 табл. = £240,46,	са. £2925 на рік
Телбівудин (Sebivo)	Таблетки, 600 мг ціна 28- табл. упаковка = £290,33	са. £3774 на рік
Пег ІФН α-2a (Pegasys)	Ін'єкції, Пег-ІФН α-2a, ціна 135-мкг шприц = £107,76, 180-мкг шприц = £124,40,	

Назва	Вартість	Примітки
Аденовір + Ламівудин	10 мг + 100 мг	са. £4610
Аденовір + ЕТВ	10 мг + 500 мкг (не отримували НА) 10 мг + 1 мг (резистентні)	са. £8030
ЕМТ + ТНФ (тенофовір емтрицитабін)	Таблетки, 225 мг ТНФ+200 мг ЕМТ ціна 30 табл. упаковка = £418,50	са. £5092

Джерело дослідження: БНФ (Британський національний Формуляр) 62<sup>41</sup>

### Новий аналіз ефективності витрат

Це питання було пріоритетним для нового аналізу ефективності витрат. Повний звіт методів і результатів знаходиться у Додатку І. Результати демонструють послідовний аналіз різних варіантів лікування. Аналіз виявив, що Пег-ІФН  $\alpha$ -2а є економічно ефективною терапією першої лінії. Якщо вона не ефективна або погано переноситься, переваги надаються ТНФ. З точки зору комбінацій, якщо ТНФ не переноситься або неефективний, то комбінація ТНФ та ЛАМ є економічно ефективним варіантом. Однак, якщо існують побоювання з приводу використання ЛАМ, то перехід на ЕТВ буде економічно ефективним.

#### 11.1.4.10 Клінічні доказові дані

##### Дорослі

#### Монотерапія для НВеАg-позитивних дорослих, які не отримували лікування нуклеоз(т)идами

Одне рандомізоване дослідження 338 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували лікування нуклеоз(т)идами, продемонструвало, що лікування АДФ має більше переваг в періоді спостереження порівняно з плацебо наприкінці 48 тижнів лікування щодо наступних результатів:

- зниження рівня ДНК ВГВ (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дорослих з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дорослих з втратою НВеАg (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дорослих з нормалізацією АЛТ (ВИСОКА ЯКІСТЬ)
- відсоток дорослих з покращенням за результатами гістологічного дослідження (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 338 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували лікування нуклеоз(т)идами, продемонструвало, що лікування АДФ є ні корисним, ні шкідливим щодо збільшення відсотку осіб з сероконверсією НВеАg наприкінці 48 тижнів лікування порівняно з плацебо (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

У трьох рандомізованих дослідженнях з розміром вибірки в межах від 440 до 527 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявили перевагу ЛАМ порівняно з плацебо щодо наступних результатів у періоді спостереження наприкінці 52 тижнів лікування:

- відсоток дорослих з негативним рівнем ДНК ВГВ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток дорослих із втратою НВеАg (кінець лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток дорослих з нормалізацією АЛТ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток дорослих з покращенням за результатами гістологічного обстеження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 330 пацієнтів виявили перевагу ЛАМ порівняно з плацебо щодо наступних результатів при тривалому спостереженні:

- генотипічна мутація (кінець лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 392 пацієнтів не виявило жодної користі ЛАМ порівняно з плацебо щодо наступних результатів при тривалому спостереженні:

- HBeAg сероконверсія (кінець лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 132 пацієнтів не виявило жодної користі ЛАМ порівняно з плацебо щодо наступних результатів при тривалому спостереженні:

- HBeAg сероконверсія (16 тижнів спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- Втрата сироваткового HBeAg (16 тижнів спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- Відсоток пацієнтів з невизначуваним ДНК ВГВ (<1,6 пг/мл) 16 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 151 пацієнта виявило перевагу ЛАМ порівняно з плацебо щодо наступних результатів при тривалому спостереженні:

- негативний рівень ДНК ВГВ на 52 тижні (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ на 52 тижні (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 151 пацієнтів не знайшло жодної користі ЛАМ порівняно з ІФН щодо наступних результатів при тривалому спостереженні:

- сероконверсія HBeAg на 52 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- гістологічна відповідь на 52 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- втрата HBeAg на 52 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- сероконверсія HBeAg на 64 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- втрата HBeAg на 64 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ на 64 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ на 64 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 543 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ламівудином має переваги порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а щодо наступних результатів при тривалому спостереженні в кінці 48 тижнів лікування:

- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ламівудином може бути ані корисним, ані шкідливим порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а щодо наступних результатів при тривалому спостереженні в кінці 48 тижнів лікування:

- відсоток осіб з сероконверсією (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб, які припинили лікування через побічні ефекти (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 543 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2а має переваги над ламівудином щодо наступних результатів:

- відсоток осіб, які втратили HBeAg в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) наприкінці 24-го тижня спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з сероконверсією наприкінці 24-го тижня спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з втратою HBeAg в кінці 24-го тижня спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ в кінці 24-го тижня спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 85 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином має переваги порівняно з АДФ в осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (<300 копій/мл) наприкінці 52 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 85 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином

не має ні користі, ні шкоди порівняно з АДФ в осіб, що припинили лікування через несприятливі побічні реакції наприкінці 52 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 85 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином не має ні користі, ні шкоди порівняно з АДФ щодо наступних результатів в кінці 52 тижнів лікування:

- відсоток осіб з втратою HBeAg (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з сероконверсією HBeAg (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

.....

Три рандомізовані дослідження 1274 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показали, що лікування тельбівудином має переваги над ламівудином щодо зниження рівнів ДНК ВГВ в кінці 52 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 1211 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином має переваги над ламівудином серед пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<300 копій/мл) наприкінці 52 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 63 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТБВ має переваги над ЛАМ серед пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<200 копій/мл) наприкінці 52 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 921 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТБВ має переваги над ЛАМ серед пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<200 копій/мл) та щодо випадків резистентності в кінці 104 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Три рандомізовані дослідження 1274 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ламівудином щодо наступних результатів в кінці 52 тижнів лікування:

- відсоток осіб з втратою HBeAg (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із сероконверсією HBeAg (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Три рандомізовані дослідження 921 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показали, що лікування тельбівудином не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб з сероконверсією HBeAg в кінці 104 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 921 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо наступних результатів в кінці 104 тижнів лікування:

- відсоток осіб з втратою HBeAg (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із сероконверсією HBeAg (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 921 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб з сероконверсією HBeAg в кінці 104 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 63 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб з вірусним проривом в кінці 52 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 921 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб з гістологічним поліпшенням наприкінці 52 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження 1430 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування тельбівудином не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб, які припинили лікування через побічні ефекти наприкінці 52 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

.....  
Одне рандомізоване дослідження 244 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТНФ має переваги порівняно з АДФ щодо наступних результатів наприкінці 48 тижнів лікування:

- зниження рівня ДНК ВГВ (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 240 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТНФ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з АДФ щодо наступних результатів в кінці 48 тижнів лікування:

- відсоток осіб з втратою НВsАg (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із сероконверсією НВsАg (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 268 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТНФ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з АДФ щодо наступних результатів в кінці 48 тижнів лікування:

- відсоток осіб з покращенням за результатами гістологічного поліпшення (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб, які припинили лікування через побічні ефекти (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 641 НВеАg-позитивних і негативних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТНФ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з АДФ щодо частоти резистентності в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

.....  
Два рандомізованих дослідження 1107 НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показали, що лікування ЕТВ має переваги порівняно з ЛАМ щодо зниження рівня ДНК ВГВ в кінці 48 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 695 НВеАg-позитивних і негативних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ЕТВ має переваги порівняно з ЛАМ щодо частоти резистентності в кінці 48 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Три рандомізовані дослідження 1149 НВеАg-позитивних і негативних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показали, що лікування ЕТВ має переваги порівняно з ЛАМ щодо скорочення відсотку осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ, (<300 копій/мл) наприкінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Три рандомізовані дослідження 1149 НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показали, що лікування ЕТВ має переваги порівняно з ЛАМ щодо наступних результатів в кінці 48 тижнів лікування:

- відсоток осіб із сероконверсією НВеАg (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 661 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ЕТВ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб з втратою НВsАg в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 561 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ЕТВ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб з гістологічним поліпшенням наприкінці 48 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження 1228 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показали, що лікування ЕТВ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб, які припинили лікування через побічні ефекти наприкінці 48 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 65 НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ЕТВ має переваги порівняно з ЛАМ щодо відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<300 копій/мл) наприкінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 65 НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ЕТВ має переваги порівняно з ЛАМ щодо відсотку осіб з нормалізацією АЛТ в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 65 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ЕТВ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з АДФ щодо наступних результатів наприкінці 48 тижнів лікування:

- відсоток осіб з сероконверсією НВеАg (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з втратою НВеАg (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб, які припинили лікуватись через побічні ефекти (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 131 НВеАg-позитивного дорослого з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТНФ має переваги над ЕТВ щодо наступних результатів наприкінці 24 тижнів лікування:

- відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 131 НВеАg-позитивного дорослого з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, показало, що лікування ТНФ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з ЕТВ щодо наступних результатів наприкінці 24 тижнів лікування:

- зниження рівня ДНК ВГВ (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з НВsАg (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 379 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило перевагу ЕТВ та ТНФ порівняно з монотерапією ЕТВ щодо наступних результатів:

- ДНК ВГВ <50 МО/мл на 48 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 379 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, не виявило ні шкоди, ні переваги ЕТВ та ТНФ порівняно з монотерапією ЕТВ щодо наступних результатів:

- втрата НВеАg на 48 і 96 тижнях (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- сероконверсія НВеАg на 48 і 96 тижнях (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- втрата НВsАg на 48 і 96 тижнях (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);

- сероконверсія HBeAg на 48 і 96 тижнях (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- ДНК ВГВ <50 МО/мл на 96 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- вірусологічний прорив на 96 тижні (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- припинення через побічні явища (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 379 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило шкідливу дію ЕТВ та ТНФ порівняно з монотерапією ЕТВ щодо наступних результатів:

- нормалізація АЛТ на 48 і 96 тижнях (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

#### **Комбіноване лікування HBeAg-позитивних пацієнтів, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами**

Одне рандомізоване дослідження 119 осіб не виявило відмінностей між ЛАМ та ІФН  $\alpha$ -2b (впродовж 24 тижнів) і плацебо на 52 тижні щодо наступних результатів:

- відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<1,6 пг/мл) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- втрата сироваткового HBeAg (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- сероконверсія HBeAg (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- гістологічне поліпшення (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 100 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не приносить ні користі, ні шкоди пацієнтам з негативним рівнем ДНК ВГВ (нижче порогового рівня) порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 6 місяців лікування і 6 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 64 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ можуть бути корисними при досягненні негативного рівня ДНК ВГВ (<5 пг/мл) порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 12 місяців лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 48 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ можуть бути корисними при досягненні негативного рівня ДНК ВГВ (<1 пг/мл) порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 12 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження 152 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявили, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не приносять ні користі, ні шкоди пацієнтам з негативним рівнем ДНК ВГВ (<10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup> копій/мл) порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 12 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 100 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ можуть бути корисними серед пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 6 місяців лікування і 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження 152 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявили, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ можуть бути корисними серед пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 12 місяців лікування і 6–12 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Да рандомізовані дослідження 110 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявили, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не приносить ні користі, ні шкоди серед пацієнтів з сероконверсією порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 12 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 100 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не приносять ні користі, ні шкоди серед пацієнтів з сероконверсією порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 6 місяців лікування і 6 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).



Одне рандомізоване дослідження 48 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не приносять ні користі, ні шкоди серед пацієнтів з сероконверсією порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 12 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 46 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не приносять ні користі, ні шкоди серед пацієнтів з гістологічним покращенням порівняно з ІФН  $\alpha$  наприкінці 12 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження 298 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявили, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не приносять ні користі, ні шкоди серед пацієнтів, які припинили лікування через побічні ефекти порівняно з ІФН  $\alpha$  (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 542 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2a + ЛАМ вигідна серед осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) і зниженням ДНК ВГВ порівняно з тільки Пег-ІФН в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 489 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ, які не отримували попередньо лікування нуклеоз(т)идами, виявило, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2a + ЛАМ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з Пег-ІФН щодо наступних результатів:

- відсоток осіб з втратою НВеАg в кінці 48 тижнів лікування і 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з сероконверсією наприкінці 48 тижнів лікування та 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ в кінці 48 тижнів лікування і 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ в кінці 24 тижня спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб, виключених з дослідження через розвиток побічних ефектів порівняно з тільки Пег-ІФН (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 266 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ показало, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2b + ЛАМ має переваги серед осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) щодо випадків резистентності порівняно з одним Пег-ІФН  $\alpha$ -2b наприкінці 52 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 266 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2b + ЛАМ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з одним Пег-ІФН  $\alpha$ -2b щодо наступних результатів:

- відсоток осіб з таким рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити (<400 копій/мл) наприкінці 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ наприкінці 52 тижні лікування і через 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із втратою НВеАg в кінці 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із сероконверсією НВеАg наприкінці 52 тижні лікування і через 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із втратою НВеАg і сероконверсією наприкінці 52 тижнів лікування і 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 266 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ встановило, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2b + ЛАМ має переваги щодо випадків резистентності порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b наприкінці 52 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 266 встановило, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2b + ЛАМ шкідливе серед відсотку осіб з нормалізацією АЛТ і втратою НВеАg порівняно з тільки Пег-ІФН  $\alpha$ -2b наприкінці 52 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 64 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ встановило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ може бути корисною порівняно з тільки ЛАМ наприкінці 52 тижні лікування щодо наступних результатів:

- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з таким рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити ( $<2,6 \log_{10}$  копій/мл) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із сероконверсією (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 151 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ встановило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ може мати переваги порівняно з лише ЛАМ щодо наступних результатів:

- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ в кінці 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ ( $<1,6$  пг/мл) наприкінці 24 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з покращенням за результатами гістологічного дослідження наприкінці 24 тижня лікування і через 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 151 НВеАg-позитивного дорослого із ХГВ встановило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не є ні корисною, ні шкідливою порівняно з лише Пег-ІФН  $\alpha$ -2b щодо наступних результатів:

- відсоток осіб з таким рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити в кінці 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- випадки резистентності (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 64 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ може бути шкідливою щодо випадків резистентності порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b наприкінці 52 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 52 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ може бути шкідливою серед пацієнтів з гістологічним поліпшенням (запаленням) порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b наприкінці 52 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 52 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ не має ні переваг, ні шкоди серед осіб з гістологічним поліпшенням (фіброзом) порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b наприкінці 52 тижні лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження 298 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявили, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ може бути корисною серед осіб, вилучених через побічні ефекти, порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b наприкінці 52 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 476 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ має переваги щодо зниження рівня ДНК ВГВ і негативного рівня ДНК ВГВ ( $<400$  копій/мл) порівняно з лише ЛАМ наприкінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 543 НВеАg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$  + ЛАМ може бути корисною порівняно з ЛАМ щодо наступних результатів:

- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ) і 24 тижнів спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із втратою HBeAg впродовж 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб із сероконверсією впродовж 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ впродовж 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 476 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2а + ЛАМ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з лише ЛАМ щодо наступних результатів в кінці 24 тижня спостереження:

- відсоток осіб з втратою HBeAg в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з сероконверсією наприкінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 543 HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ виявило, що комбіноване лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2а + ЛАМ може бути шкідливою щодо наступних результатів:

- відсоток нормалізації АЛТ порівняно з ЛАМ наприкінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб, виключених з дослідження через розвиток побічних ефектів порівняно з ЛАМ щодо наступних результатів наприкінці 24 тижня спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

#### **Монотерапія для резистентних до ламівудину дорослих**

Одне рандомізоване дослідження 145 ЛАМ-резистентних дорослих (змішана популяція; 90% HBeAg-позитивних і 10% HBeAg-негативних) виявило переваги ЕТВ порівняно з плацебо щодо наступних результатів:

- середнє зниження ДНК ВГВ від початкового рівня до кінця 12 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ в кінці 12 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 145 ЛАМ-резистентних дорослих (змішана популяція; 90% HBeAg-позитивні і 10% HBeAg-негативні) не виявило жодної користі ЕТВ порівняно з плацебо щодо наступних результатів:

- відсоток пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ в кінці 12 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- несприятливі події, що призвели до відмови в кінці 12 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

#### **Комбіноване лікування резистентних до ламівудину дорослих**

##### **Монотерапія HBeAg-негативних дорослих**

Одне рандомізоване дослідження 185 HBeAg-негативних дорослих з ХГВ показало, що АДФ має переваги над плацебо щодо наступних результатів:

- відсоток з таким рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити в кінці лікування (48 тижнів) (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ в кінці лікування (48 тижнів) (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- покращення за результатами гістологічного обстеження в кінці лікування (48 тижнів) (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 125 HBeAg-негативних пацієнтів з ХГВ виявило, що ЛАМ кращий ніж плацебо щодо наступних результатів:

- відсоток з негативним рівнем ДНК ВГВ в кінці лікування (24 тижнів) (ПОМІРНА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 139 НВеАg-негативних пацієнтів з ХГВ показало, що ЛАМ кращий, ніж плацебо щодо наступних результатів:

- відсоток з негативним рівнем ДНК ВГВ в кінці лікування (24 місяців) (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ в кінці лікування (24 місяців) (ВИСОКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ через 6 місяців спостереження (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 139 НВеАg-негативних пацієнтів з ХГВ показало, що ЛАМ не кращий, ніж плацебо щодо наступних результатів:

- відсоток з негативним рівнем ДНК ВГВ впродовж 6 місяців спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- покращення за результатами гістологічного обстеження (час нез'ясований) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження з 264 НВеАg-негативних пацієнтів з ХГВ показали, що ЛАМ не кращий, ніж плацебо щодо наступних результатів:

- втрата НВsАg (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

В одному рандомізованому дослідженні 139 пацієнтів лікування ЛАМ було пов'язано з більш високою частотою резистентності (генотипічна резистентність 24 місяців: ВИСОКА ЯКІСТЬ, і вірусологічний прорив 24 місяців; ВИСОКА ЯКІСТЬ).

## Діти

### Монотерапія

Адефовір порівняно з плацебо

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з нормалізацією АЛТ всіх вікових груп (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з нормалізацією АЛТ: діти віком 12–17 років (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з нормалізацією АЛТ: діти віком 7–11 років (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з нормалізацією АЛТ серед дітей віком 2–6 років (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ не був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ: різного віку (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ не був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ: 12–17 років (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ не був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ: 7–11 років (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ не був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ: у віці 2–6 років (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ не був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з НВsАg сероконверсією (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ не був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з сероконверсією (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 173 дітей з ХГВ виявило, що АДФ був не гіршим, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком випадків резистентності (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Ламівудин порівняно з плацебо

Одне рандомізоване дослідження 288 дітей з ХГВ виявило, що ЛАМ був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з нормалізацією АЛТ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 288 дітей з ХГВ виявило, що ЛАМ був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з втратою HBeAg (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 288 дітей з ХГВ виявило, що ЛАМ був більш ефективним, ніж плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 288 дітей з ХГВ не виявили відмінностей між ЛАМ і плацебо, що вимірювалось відсотком дітей з втратою HBeAg (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 288 дітей з ХГВ не виявило відмінностей між ЛАМ і плацебо, що вимірювалось випадками резистентності (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Інтерферон  $\alpha$ -2b порівняно з відсутністю лікування

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 149 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b і відсутністю лікування, що вимірювалось відсотком дітей з нормалізацією АЛТ (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 149 дітей знайшло перевагу ІФН  $\alpha$ -2b над відсутністю лікування, що вимірювалось відсотком дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (нарахованих на 24 тижні: кінець лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 149 дітей знайшло перевагу ІФН  $\alpha$ -2b над відсутністю лікування, що вимірювалось відсотком дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ [оцінено на 48 тижні (24 тижні після закінчення лікування)] (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 149 дітей знайшло перевагу ІФН  $\alpha$ -2b над відсутністю лікування, що вимірювалось відсотком дітей з втратою HBeAg (оцінено на 48 тижні (24 тижні після закінчення лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 149 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b і відсутністю лікування, що вимірювалось відсотком дітей з втратою HBeAg (оцінено на 48 тижні (24 тижні після закінчення лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **Комбіноване лікування**

ІФН  $\alpha$ -2a+ЛАМ порівняно з ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 63 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2a+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) та ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) щодо відсотку дітей з нормалізацією АЛТ (оцінено в кінці 12 місяців лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 63 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2a+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) та ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) щодо відсотку дітей з сероконверсією (оцінено наприкінці 12 місяців лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 63 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2a+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) та ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців ЛАМ) щодо відсотку дітей з відповіддю (очищення ДНК, HBeAg сероконверсія і нормалізація АЛТ) (оцінені в 6 місяців спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 63 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2a+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) та ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) щодо відсотку дітей з НВs сероконверсією (оцінено в кінці 12 місяців лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне незасліплене рандомізоване дослідження 63 дітей не було виявлено відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2a+ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) та ІФН  $\alpha$ -2b+ ЛАМ (6 місяців комбінація потім 6 місяців один ЛАМ) щодо відсотку дітей з негативним рівнем ДНК (оцінено в кінці 12 місяців лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Інтерферон  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо нормалізації АЛТ наприкінці лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо НВеАg очищення наприкінці лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо сероконверсії наприкінці лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо НВsАg очищення наприкінці лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо НВsАg сероконверсії наприкінці лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо негативного рівня ДНК ВГВ наприкінці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей виявило, що 12 місяців лікування ІФН  $\alpha$ -2b+ ЛАМ було кращим, ніж 6 місяців тієї ж комбінації щодо нормалізації АЛТ через 6 місяців після закінчення лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо НВеАg очищення впродовж 6 місяців після закінчення лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо сероконверсії через 6 місяців після закінчення лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо очищення НВsАg через 6 місяців після закінчення лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо НВsАg сероконверсії через 6 місяців після закінчення лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 57 дітей не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ЛАМ впродовж 6 місяців порівняно з тією ж комбінацією впродовж 12 місяців щодо негативного рівня ДНК ВГВ через 6 місяців після закінчення лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

#### 11.1.4.11 Економічні доказові дані

##### Монотерапія

- Існує значна невизначеність щодо того, яке лікування є найбільш економічно ефективним при початковому лікуванні пацієнтів з НВеАg-позитивним ХГВ.

- Не було визначено жодних аналізів економічних витрат, які порівнювали би всі види лікування, що представляє інтерес в лікуванні пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ.
- Одне дослідження виявило, що ЕТВ, швидше за все, є економічно ефективним при початковому лікуванні пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ. Це дослідження було частково застосоване і мало потенційно серйозні обмеження.
- Одне дослідження показало, що ТНФ, швидше за все, є економічно ефективним при початковому лікуванні пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ. Це дослідження було частково практичним і мало потенційно серйозні обмеження.
- Існує значна невизначеність щодо того, яке лікування є найбільш економічно ефективним при початковому лікуванні пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ.
  - Не було визначено жодних аналізів економічних витрат, які порівнювали би всі види лікування, що представляє інтерес в лікуванні пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ.
  - Одне дослідження показало, що ЕТВ, який застосовувався впродовж 5 років з перервою на 1 рік для перевірки на міцність, швидше за все, був економічно ефективним при початковому лікуванні пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ. Те ж дослідження показало, що пожиттєве лікування ЕТВ, будучи найбільш ефективним, навряд чи є економічно ефективним використанням ресурсів охорони здоров'я. Це дослідження можливо було частково застосовувати і вономало потенційно серйозні обмеження.
  - Одне дослідження показало, що ТНФ, швидше за все, був економічно ефективним при початковому лікуванні пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ. Це дослідження можна було частково застосовувати і воно мало потенційно серйозні обмеження.
- Новий економічний аналіз демонструє, що Пег-ІФН  $\alpha$ -2a є економічно ефективним лікуванням першої лінії. Якщо він неефективний або погано переноситься, перевага надається тенофовіру. З точки зору комбінацій, якщо ТНФ не переноситься або неефективний, то комбінація ТНФ+ЛАМ є економічно ефективним варіантом. Однак, якщо існують побоювання з приводу використання ЛАМ, то перехід на ЕТВ буде економічно ефективним.

### **Комбінації**

- Не було визначено жодних аналізів економічних витрат, які б порівнювали всі комбінації у лікуванні пацієнтів з ХГВ.
- Одне дослідження встановило, що дворічне лікування ЕТВ, імовірно, буде менш дорогавартісним і більш ефективним, ніж комбінації ЛАМ й АДФ при початковому лікуванні пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ. Це дослідження можна було частково застосовувати і воно мало дуже серйозні обмеження.
- Одне дослідження показало, що ТНФ, імовірно, буде менш дорогавартісним і більш ефективним, ніж комбінація АДФ+ЛАМ та ЕТВ+АДФ при початковому лікуванні пацієнтів з HBeAg-позитивним чи HBeAg-негативним ХГВ. Це дослідження було безпосередньо застосовано і мало незначні обмеження.
- Новий економічний аналіз показує, що Пег-ІФН  $\alpha$ -2a є економічно ефективним лікуванням першої лінії. Якщо воно не ефективне або погано переноситься, перевага надається тенофовіру. З точки зору комбінацій, якщо ТНФ не переноситься або неефективний, то комбінація ТНФ+ЛАМ є економічно ефективним варіантом. Однак, якщо існує побоювання з приводу використання ЛАМ, то перехід на ЕТВ буде економічно ефективним.

### 11.1.5 Питання для обговорення:

Якою є клінічна ефективність та витрати – практична клінічна ефективність ступінчастої терапії (додаткова або перехідна монотерапія) в досягненні ремісії ВГВ у пацієнтів з ХГВ?

Таблиця 157: Протокол

Протокол	
Популяція	Діти (2–16 років), молоді люди і дорослі з ХГВ
Втручання	Додавання або перехід з одного на інший препарат: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пег-ІФН <math>\alpha</math></li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Емтріцитабін (в комбінації з тенофовіром)</li> </ul>
Порівняння	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пег-ІФН <math>\alpha</math></li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Емтріцитабін (в комбінації з тенофовіром)</li> </ul>
Результати	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (показання потенціалу препарату)</li> <li>• Відсоток пацієнтів у яких підтримується негативний рівень ДНК ВГВ в сироватці (потенціал до продовження комбінації)</li> <li>• Частота нових випадків резистентності</li> <li>• Відсоток з нормалізацією АЛТ</li> <li>• Відсоток з втратою HBeAg і/або сероконверсією</li> <li>• Відсоток з втратою HBsAg і/або сероконверсією (тривалий результат)</li> <li>• Якість життя</li> </ul>

#### 11.1.5.1 Клінічні дані

Ми шукали рандомізовані дослідження, які порівнюють клінічну ефективність різних схем ступінчастого протівірусного лікування серед HBeAg-позитивних, HBeAg-негативних, ЛАМ резистентних дорослих і дітей з ХГВ. Загалом, 14 досліджень були визначені та включені в цей огляд.

#### Зведена характеристика включених досліджень

Таблиця 158: Лікування HBeAg-позитивних раніше нелікованих пацієнтів з ХГВ

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Послідовне ЛАМ потім Пег-ІФН $\alpha$ -2b проти послідовного лікування плацебо потім Пег-ІФН $\alpha$ -2b	Sarin 2007	HBeAg-позитивні пацієнти з ХГВ, які не отримували лікування	Оцінка в кінці 28 тижня лікування і 24 тижня спостереження



Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Послідовне лікування ЛАМ потім комбінацією ЛАМ + ІФН $\alpha$ проти тривалого лікування ЛАМ	Sarin 2005	НВеАg-позитивні пацієнти, які не мали лікування з гістологічно підтвердженим ХГВ і АЛТ $<1,5 \times \text{ВМН}$	Оцінка в кінці 52 тижня лікування 24 тижня спостереження.
Послідовне лікування АДФ потім ТБВ проти монотерапій ТБВ або АДФ проти послідовного лікування плацебо потім Пег-ІФН $\alpha$ -2b	Chan 2007	Пацієнти, які не мали лікування	Оцінка в кінці 52 тижня лікування

**Таблиця 159: НВеАg-позитивні раніше неліковані ІФН пацієнти з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Послідовне лікування ЛАМ потім комбінацією ЛАМ + ІФН $\alpha$ проти тривалого лікування ЛАМ	Sarin 2005	НВеАg-позитивні пацієнти, які не мали лікування з гістологічно підтвердженим ХГВ і АЛТ $<1,5 \times \text{ВМН}$	Оцінка в кінці 52 тижня лікування 24 тижня спостереження.
Послідовне лікування АДФ потім ТБВ проти монотерапій ТБВ або АДФ	Chan 2007	Пацієнти, які не отримували лікування	Оцінка в кінці 52 тижня лікування

**Таблиця 160: НВеАg-позитивні раніше ліковані ламівудином пацієнти з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Перехід з монотерапії ЛАМ на АДФ проти комбінованого лікування ЛАМ + АДФ впродовж 3-х місяців потім монотерапію АДФ	Hann 2010	Пацієнти з ХГВ, які отримують ЛАМ $\geq 6$ місяців; НВеАg-позитивні чи негативні.	Оцінка в кінці 12 тижня лікування

**Таблиця 161: НВеАg-позитивні рефрактерні або резистентні до ламівудину пацієнти з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Перехід з ЛАМ на ЕТВ проти продовження	Sherman 2006	Пацієнти стійкі до ЛАМ НВеАg-	Оцінка в кінці 52 тижня лікування

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
ЛАМ		позитивні	
Перехід з ЛАМ на ТБВ проти продовження ЛАМ	Safadi 2011	Пацієнти з ХГВ, у яких виявляється вірус на терапії ЛАМ. НВеAg-позитивні	Оцінка в кінці 52 тижня лікування
Перехід з монотерапії ЛАМ на комбіновану терапію ЛАМ + АДФ проти переходу з ЛАМ на ЕТВ	Ryu 2010	Резистентні до ЛАМ НВеAg-позитивні пацієнти	Оцінка в кінці 12 тижня лікування
Перехід з ЛАМ на ЕТВ проти продовження ЛАМ	Chang 2005A	Резистентні до ЛАМ, більшість НВеAg-позитивні пацієнти	24 і 48 тижнів
ЕТВ+АДФ або продовження ЛАМ + АДФ	Lim 2012	Резистентні до ЛАМ, більшість НВеAg-позитивні пацієнти	Оцінка в кінці 52 тижня лікування

**Таблиця 162: НВеAg-негативні раніше неліковані протівірусними препаратами пацієнти з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Послідовне лікування ЛАМ потім комбінацією ЛАМ + ІФН $\alpha$ -2b проти монотерапій ЛАМ	Shi 2006	Китайські пацієнти, які попередньо не отримували протівірусного лікування.	Оцінка в кінці 48 тижня лікування 24 тижня спостереження.

**Таблиця 163: НВеAg-негативні резистентні до ламівудину пацієнти з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Перехід з ЛАМ на АДФ проти комбінації ЛАМ + АДФ	Akyildiz 2007	Пацієнти з ВГВ резистентні до ЛАМ	Оцінка в кінці 3-х місяців лікування і на 3-му та 49-му місяці спостереження. <ul style="list-style-type: none"> <li>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;2 000 копій/мл)</li> <li>Нормалізація АЛТ</li> </ul>
Перехід з ЛАМ + АДФ на монотерапію АДФ проти продовження комбінації ЛАМ + АДФ	Aizawa 2010	Пацієнти резистентні до ЛАМ, які відповіли на ЛАМ + АДФ терапію	Оцінка на 12,24 і 30 місяцях після рандомізації

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Перехід з монотерапії ЛАМ на комбінацію ЛАМ + АДФ проти переходу з монотерапії ЛАМ на АДФ	Rapti 2007	Пацієнти з резистентністю до ЛАМ	Оцінка в кінці 12 місяця лікування
Перехід з ЛАМ на ТБВ проти продовження ЛАМ	Safadi 2011	Пацієнти з ХГВ та стійкою вірусемією на терапії ЛАМ, НВеАg-позитивні	Оцінка в кінці 52 тижня лікування

**Таблиця 164: НВеАg-негативні пацієнти з ХГВ, які раніше відповідали на лікування ламівудином**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Перехід з ЛАМ на ЕТВ проти продовження ЛАМ	Matsuura 2011	Пацієнти (ДНК ВГВ <2,6 log <sub>10</sub> копій/мл) відповідали на попереднє лікування ЛАМ впродовж 3 років	Оцінка в кінці 24 місяців спостереження.

**Таблиця 165: НВеАg-негативні пацієнти з ХГВ, які раніше лікувались ЕТВ з негативним рівнем ДНК ВГВ**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджувана популяція	Результати
Перехід з ЕТВ на ЛАМ проти продовження ЕТВ	Fung 2011	Пацієнти які попередньо отримували ЕТВ та мають негативний рівень ДНК ВГВ	Оцінка в кінці 96 тижнів лікування

**Таблиця 166: Діти з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження	Досліджува на популяція	Результати
Перехід з ІФН α + ЛАМ на монотерапію ЛАМ проти послідовного лікування ЛАМ потім ІФН α + ЛАМ потім монотерапію ЛАМ	Dikici 2002	4-14 років	Оцінка в кінці лікування і на 6 місяці спостереження: <ul style="list-style-type: none"> <li>• втрата НВеАg</li> <li>• сероконверсія НВеАg</li> <li>• негативний рівень ДНК ВГВ</li> <li>• сероконверсія НВsАg</li> <li>• нормалізація АЛТ</li> </ul>
ІФН α проти послідовної монотерапії ЛАМ потім ІФН α + ЛАМ	Dikici 2004	3-15 років	Оцінка в кінці лікування 6 місяця лікування і на 6 і 12 місяцях спостереження:

Порівняння	Включені дослідження	Досліджува на популяція	Результати
Перехід з ІФН $\alpha$ + ЛАМ на монотерапію ЛАМ проти послідовної монотерапії ЛАМ потім ІФН $\alpha$ + ЛАМ потім монотерапію ЛАМ			<ul style="list-style-type: none"> <li>• втрата HBeAg</li> <li>• сероконверсія HBeAg</li> <li>• негативний рівень ДНК ВГВ</li> <li>• сероконверсія HBsAg</li> <li>• нормалізація АЛТ</li> </ul>
ЛАМ + ІФН одночасно 6 місяців, потім продовжити ЛАМ до сероконверсії + 6 місяців, потім продовжити ЛАМ до сероконверсії або до 24 місяців з приводу прориву або відсутності відповіді проти ЛАМ 2 місяці, потім додати ІФН 6 місяців, ЛАМ продовжувати до сероконверсії + 6 місяців або до 24 місяців з приводу прориву або відсутності відповіді	Kansu 2006	12–18 років	<p>Оцінка на 12, 18 і 24 міс.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нормалізація АЛТ</li> <li>• сероконверсія анти-HBe</li> <li>• негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;5 пкг/мл)</li> <li>• прорив (сироватковий ДНК ВГВ &gt;5 пкг/мл в 2-х послідовних вимірюваннях після того, як був досягнутий негативний рівень ДНК ВГВ, але пацієнт ще перебував на лікуванні)</li> <li>• анти-HBs</li> <li>• частота нових випадків резистентності (YMDD мутації)</li> </ul>

### 11.1.5.2 Ступінчасте медикаментозне лікування (додаткова або перехідна монотерапія) в досягненні ремісії активності ВГВ для HBeAg-позитивних дорослих

Порівняння ступінчастого лікування ЛАМ з подальшим лікуванням Пег-ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з плацебо з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b для лікування раніше нелікованих пацієнтів.

**Таблиця 167: Ступінчасте лікування ЛАМ з подальшим лікуванням Пег-ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з подальшим плацебо (лікування нелікованих раніше пацієнтів) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість	
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередковано	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ потім Пег-ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Пег-ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Відносний; відношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;4 700 копій/мл) (оцінка в кінці 28 тижня лікування)</b>												
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (b)	немає	16/34 (47,1%)	8/25 (32%)	ВР 1,47 до (0,75 2,88)	Більше 150 на 1000 (від менше 80 до більше 602)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;4 700 копій/мл) (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>												
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	18/34 (52,9%)	4/25 (16%)	ВР 3,31 до (1,28 8,58)	Більше 370 на 1000 (від більше 45 до більше 1000)	ПОМІРНА	
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка в кінці 28 тижня лікування)</b>												
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (c)	немає	15/34 (44,1%)	8/25 (32%)	ВР 1,38 до (0,69 2,74)	Більше 122 на 1000 (від менше 99 до більше 557)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>												
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (b)	немає	14/34 (41,2%)	4/25 (16%)	ВР 2,57 до (0,96 6,88)	Більше 251 на 1000 (від менше 6 до більше 941)	НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 28 тижня лікування)</b>												
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності	немає	10/34 (29,4%)	5/25 (20%)	ВР 1,47 до (0,57 3,77)	Більше 94 на 1000 (від менше 86 до	ДУЖЕ НИЗЬКА	

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ потім Пег-ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Пег-ІФН $\alpha$ -2b Частота (%)	Відносний; відношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний	
					(с)					більше 554)	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (b)	немає	13/34 (38,2%)	5/25 (20%)	ВР 1,91 до 4,67	Більше 182 на 1000 (від менше 44 до менше 734)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Неясна інформація щодо засліплення і розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

### Порівняння переходу з ЛАМ на ЛАМ+ІФН $\alpha$ порівняно з ЛАМ для лікування нелікованих дорослих з ХГВ

**Таблиця 168: Перехід з ЛАМ на ЛАМ+ІФН  $\alpha$  порівняно з ЛАМ (лікування нелікованих дорослих) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЛАМ+ІФН $\alpha$ Частота (%)	ЛАМ Частота (%)	Відносний; відношення ризиків/СШ за методом Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1,4×10<sup>5</sup> копій/мл) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1Sarin 2005	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	Дуже серйозні неточності (2)	немає	16/34 (47,1%)	13/35 (37,1%)	ВР 1,27 (0,72 до 2,22)	Більше 100 на 1000 (від менше 104 до більше 453)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка на 52 тижні лікування)</b>											
1Sarin 2005	1 РКД Неясне	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних	Несерйозна	серйозні неточності	немає	18/34 (52,9%)	15/35 (42,9%)	ВР 1,24 (0,75 до 2,03)	Більше 103 на 1000 (від	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЛАМ +ІФН $\alpha$ Частота (%)	ЛАМ Частота (%)	Відносний; відношення ризиків/СШ за методом Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
	засліплення		розходжень		(3)					менше 107 до більше 441)	
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	Дуже серйозні неточності (2)	немає	15/34 (44,1%)	14/35 (40%)	ВР 1,1 (0,63 до 1,92)	Більше 40 на 1000 (від менше 148 до більше 368)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	Дуже серйозні неточності (2)	немає	10/34 (29,4%)	5/35 (14,3%)	ВР 2,06 (0,78 до 5,4)	Більше 151 на 1000 (від менше 31 до більше 629)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з гістологічним поліпшенням (<math>\geq 2</math> пунктів зменшення балів ІК) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	Дуже серйозні неточності (2)	немає	14/28 (50%)	12/26 (46,2%)	ВР 1,08 (0,62 до 1,89)	Більше 37 на 1000 (від менше 175 до більше 411)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Частота нових випадків резистентності</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	Дуже серйозні неточності (2)	немає	6/34 (14%)	3/35 (8,6%)	ВР 1,63 (0,44 до 6,05)	Більше 54 на 1000 (від менше 48 до більше 433)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<math>&lt; 1,4 \times 10^5</math> копій/мл) (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	серйозні неточності (3)	немає	15/34 (44,1%)	6/35 (17,1%)	ВР 2,57 (1,13 до 5,85)	Більше 269 на 1000 (від більше 22 до більше 831)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД	Серйозні	Немає	Несерйозна	Немає	немає	15/34	5/35	ВР 3,09 (1,26	Більше 299	MODERAT

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЛАМ +ІФН α Частота (%)	ЛАМ Частота (%)	Відносний; відношення ризиків/СШ за методом Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
	Неясне засліплення	обмеження (1)	серйозних розходжень		серйозних неточностей		(44,1%)	(14,3%)	до 7,56)	на 1000 (від більше 37 до більше 937)	Е
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВсAg (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	серйозні неточності (3)	немає	17/34 (50%)	7/35 (20%)	ВР 2,5 (1,19 до 5,26)	Більше 300 на 1000 (від більше 38 до більше 852)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВсAg (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	Немає серйозних неточностей	немає	15/34 (44,1%)	4/35 (11,4%)	ВР 3,86 (1,42 до 10,46)	Більше 327 на 1000 (від більше 48 до більше 1081)	MODERATE
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВсAg (оцінка на 24 тижні спостереження)</b>											
1Sarin 2007	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Несерйозна	Дуже серйозні неточності (2)	немає	1/34 (2,9%)	0/35 (0%)	СШ за Пето 7,61 (0,15 до 383,66)	Більше 30 на 1000 (від менше 50 до більше 110)	-

(a) Недостатньо інформації щодо засліплення, не деталізовано порядок розподілу.

(b) Довірчий інтервал співвідноситься з двома клінічними рішеннями: значна шкода; відсутність значної користі чи шкоди.

(c) Довірчий інтервал співвідноситься з двома клінічними рішеннями: значна користь, відсутність значної користі чи шкоди.

(d) Довірчий інтервал співвідноситься з трьома клінічними рішеннями: значна користь, відсутність значної користі чи шкоди, значна шкода.

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ +ІФН	ЛАМ	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВсAg в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Серйозний <sup>(2)</sup>	Немає	20/68 (29,4%)	14/80 (17,5%)	ВР 1,68 (0,92 до 3,07)	119 на 1000 (від 14 до більше 362)	НИЗЬКА



Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ +ІФН	ЛАМ	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВсAg на 12 тижні спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	17/68 (25%)	16/80 (20%)	ВР 1,25 (0,69 до 2,28)	50 на 1000 (від 62 до 256)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Гістологічна відповідь в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	21/57 (36,8%)	31/63 (49,2%)	ВР 0,75 (0,49 до 1,14)	123 на 1000 (від 69 до 251)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВсAg в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Серйозний <sup>(2)</sup>	немає	19/55 (34,5%)	14/60 (23,3%)	ВР 1,48 (0,82 до 2,66)	112 на 1000 (від 42 до 387)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВсAg в кінці 12 тижня спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	18/55 (32,7%)	13/62 (21%)	ВР 1,56 (0,84 до 2,88)	117 на 1000 (від 34 до 394)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;3 пг/мл) в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Не серйозний	немає	20/55 (36,4%)	36/60 (60%)	ВР 0,61 (0,4 до 0,91)	234 на 1000 (від 54 до 360)	СЕРЕДНЯ
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;3 пг/мл) на 12 тижні спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	17/55 (30,9%)	20/63 (31,7%)	ВР 0,97 (0,57 до 1,66)	10 на 1000 (від 137 до 210)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Серйозний <sup>(4)</sup>	немає	21/55 (38,2%)	33/58 (56,9%)	ВР 0,67 (0,45 до 1,01)	188 на 1000 (від 6 до 313)	НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ на 12 тижні спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Серйозний <sup>(2)</sup>	немає	18/50 (36%)	13/63 (20,6%)	ВР 1,74 (0,95 до 3,21)	153 на 1000 (від 10 до 456)	НИЗЬКА
<b>Резистентність, пов'язана із генотипом, в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Не серйозний	немає	0/68 (0%)	19/61 (31,1%)	ВР 0,09 (0,03 до)	272 на 1000 (від 217 до)	СЕРЕДНЯ

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ +ІФН	ЛАМ	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
									0,23)	298)	
<b>Резистентність, пов'язана із генотипом, на 12 тижні спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Не серйозний	немає	0/68 (0%)	12/57 (21,1%)	ВР 0,09 (0,03 до 0,3)	187 на 1000 (від 136 до 203)	СЕРЕДНЯ
<b>Побічні реакції, що стали причиною вибуття з дослідження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	2/68 (2,9%)	3/80 (3,8%)	ВР 0,78 (0,13 до 4,56)	8 на 1000 (від 33 до 134)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Недостатньо інформації щодо засліплення/приховування порядку розподілу.

2 Довірчий інтервал співвідноситься з двома клінічними рішеннями: перевага; немає переваги чи шкоди.

3 Довірчий інтервал співвідноситься з трьома клінічними рішеннями: перевага; немає переваги чи шкоди; шкода.

4 Довірчий інтервал співвідноситься з двома клінічними рішеннями: шкода; немає переваги чи шкоди.

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ +ІФН	ІФН	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Серйозний <sup>(2)</sup>	немає	20/68 (29,4%)	12/64 (18,8%)	ВР 1,57 (0,84 до 2,94)	107 на 1000 (від 30 до 364)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg на 12 тижні спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	17/68 (25%)	14/64 (21,9%)	ВР 1,14 (0,62 до 2,12)	31 на 1000 (від 63 до 245)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Гістологічна відповідь в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	21/57 (36,8%)	25/54 (46,3%)	ВР 0,8 (0,51 до 1,24)	93 на 1000 (від 111 до 227)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	19/55 (34,9%)	13/56 (23,2%)	ВР 1,49 (0,82 до 2,71)	114 на 1000 (від 42 до 397)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg в кінці 12 тижня спостереження</b>											

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ +ІФН	ІФН	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	18/55 (32,7%)	14/48 (29,2%)	ВР 1,12 (0,63 до 2,01)	35 на 1000 (від 108 до 295)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;3 пг/мл) в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	20/55 (36,4%)	16/55 (29,1%)	ВР 1,25 (0,73 до 2,15)	73 на 1000 (від 79 до 335)	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;3 пг/мл) на 12 тижні спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	17/55 (30,9%)	14/49 (28,6%)	ВР 1,08 (0,6 до 1,96)	23 на 1000 (від 114 до 274)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	21/55 (38,2%)	16/55 (29,1)	ВР 1,31 (0,77 до 2,23)	90 на 1000 (від 67 до 358)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ на 12 тижні спостереження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	18/50 (36%)	16/50 (32%)	ВР 112 (0,65 до 1,95)	38 на 1000 (від 112 до 304)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Побічні реакції, що стали причиною вибуття з дослідження</b>											
1Schalm 2000	РКД	Значний <sup>(1)</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Дуже серйозний <sup>(3)</sup>	немає	2/68 (2,9%)	0/64 (0%)	СШ 7,07 (0,44 до 114,42)	Більше 30 на 1000 (від менше 50 до більше 110)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Недостатньо інформації щодо засліплення/приховування порядку розподілу.

2 Довірчий інтервал співвідноситься з двома клінічними рішеннями: перевага; немає переваги чи шкоди.

3 Довірчий інтервал співвідноситься з трьома клінічними рішеннями: перевага; немає переваги чи шкоди; шкода.

### Порівняння переходу від адефовіру до телбівудину порівняно з телбівудином для лікування нелікованих дорослих з ХГВ

Таблиця 169: Перехід від адефовіру до телбівудину порівняно з телбівудином (лікування нелікованих дорослих) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередко ваність	ВКДР	Інші аспекти	АДФ потім ТБВ	ТБВ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	АДФ потім ТБВ	ТБВ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (2)	немає	25/46 (54,3%)	26/43 (60,5%)	ВР 0,9 (0,63 до 1,29)	Менше 60 на 1000 (від менше 224 до більше 175)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (2)	немає	0/46 (0%)	3/43 (7%)	СШ 0,12 (0,01 до 1,19)	Менше 61 на 1000 (від менше 69 до більше 12)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (3)	немає	39/46 (84,8%)	34/43 (79,1%)	ВР 1,07 (0,88 до 1,31)	Більше 55 на 1000 (від менше 95 до більше 245)	НИЗЬКА
<b>Втрата HBeAg в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (2)	немає	12/46 (26,1%)	13/43 (30,2%)	ВР 0,86 (0,44 до 1,68)	Менше 42 на 1000 (від менше 169 до більше 206)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>HBeAg сероконверсія в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (2)	немає	11/46 (23,9%)	12/43 (27,9%)	ВР 0,86 (0,42 до 1,73)	Менше 39 на 1000 (від менше 162 до більше 204)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Дослідникам невідомі серологічні дані ВГВ від початку до 52 тижня. Не наведена інформація щодо засліплення пацієнтів/персоналу від 3-ї сторони, яка збирала і аналізувала дані.

2 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

3 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає помітної користі чи шкоди, помітна користь.

**Порівняння переходу від адефовіру до телбівудину порівняно з адефовіром для лікування нелікованих дорослих з ХГВ**

**Таблиця 170: Перехід від адефовіру до телбівудину порівняно з адефовіром (лікування нелікованих дорослих) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	АДФ потім ТБВ	АДФ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні неточності (2)	немає	25/46 (54,3%)	17/42 (40,5%)	ВР 1,34 (0,85 до 2,11)	Більше 138 на 1000 (від менше 61 до більше 449)	НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозної неточності	немає	0/46 (0%)	4/42 (9,5%)	СШ 0,11 (0,02 до 0,84)	Менше 84 на 1000 (від менше 14 до менше 93)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Серйозні (3)	немає	39/46 (84,8%)	36/42 (85,7%)	ВР 0,99 (0,83 до 1,18)	Менше 9 на 1000 (від менше 146 до більше 154)	ПОМІРНА
<b>Втрата HBeAg в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (2)	немає	12/46 (26,1%)	9/42 (21,4%)	ВР 1,22 (0,57 до 2,59)	Більше 47 на 1000 (від менше 92 до більше 341)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія HBeAg в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Chan2007	РКД	Серйозні обмеження (1)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (3)	немає	11/46 (23,9%)	8/42 (19%)	ВР 1,26 (0,56 до 2,82)	Більше 50 на 1000 (від менше 84 до більше 347)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Дослідникам невідомі серологічні дані ВГВ від початку до 52 тижня. Неясна інформація щодо засліплення пацієнтів/персоналу від 3-ї сторони, яка збирала і аналізувала дані.

2 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: немає помітної користі чи шкоди, помітна користь.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

Ступінчасте лікування ІФН  $\alpha$  з подальшим лікуванням ІФН  $\alpha$  + ЛАМ з подальшим лікуванням ЛАМ порівняно із застосуванням одного лише ЛАМ для пацієнтів, які раніше не лікувалися ІФН.

Таблиця 171: Ступінчасте лікування ІФН  $\alpha$  з подальшим лікуванням ІФН  $\alpha$  + ЛАМ з подальшим лікуванням ЛАМ порівняно із застосуванням одного лише ЛАМ (пацієнти, які раніше не лікувалися ІФН) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ потім ІФН $\alpha$ + ЛАМ потім ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Hasan 2003	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	31/31	29/29	ВР 1,0	Більше 0 на 1000 (від менше 0 до більше 0)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Hasan 2003	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (b)	немає	2/31 (6,5%)	0/29 (0%)	СШ за Пето 7,16 (0,44 до 117,45)	Більше 60 на 1000 (від менше 40 до більше 170)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg (оцінка в кінці 52 тижня спостереження)</b>											
1 Hasan 2003	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності (b)	немає	2/31 (6,5%)	0/29 (0%)	СШ за Пето 7,16 (0,44 до 117,45)	Більше 60 на 1000 (від менше 40 до більше 170)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>											
1 Hasan 2003	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	29/31 (93,5%)	28/29 (96,6%)	ВР 0,97 (0,86 до 1,09)	Менше 29 на 1000 (від менше 135 до більше 87)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка на 52 тижні спостереження)</b>											
1 Hasan 2003	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні неточності	немає	3/31 (9,7%)	2/29 (6,9%)	ВР 1,4 (0,25 до 7,81)	Більше 28 на 1000 (від менше 52 до)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ потім ІФН $\alpha$ + ЛАМ потім ЛАМ	ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
					(b)					більше 470)	

(a) Несліпе дослідження без деталей щодо рандомізації і розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

Порівняння переходу з ЛАМ до ЕТВ проти продовження лікування ЛАМ для резистентних до ЛАМ пацієнтів (стійка віремія задокументованої резистентності під час прийому ЛАМ)

**Таблиця 172: Перехід з ЛАМ до ЕТВ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ (резистентні до ЛАМ пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЕТВ	Продовження ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ – 24 тижні лікування (краще визначається більш високими показниками)</b>											
1: Chang 2005A	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	39	27	-	СР 3,26 вище (3,14 до вище 3,38)	ПОМІРНА
<b>Зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ – 48 тижнів лікування (краще визначається більш високими показниками)</b>											
1: Sherman 2006	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	133	129	-	СР вище 4,63 (4,12 до вище 5,14)	ПОМІРНА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ</b>											
2: Chang 2005A; Sherman 2006	РКД	Дуже серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	126/173 (72,8%)	14/172 (8,1%)	ВР 9,04 (5,42 до 15,08)	Більш 654 на 1000 (від більше 360 до більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – 24 тижні лікування</b>											
1: Chang 2005A	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	33/40 (82,5%)	6/43 (14%)	ВР 5,91 (2,78 до 12,59)	Більше 685 на 1000 (від більше 248 до більше	ПОМІРНА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЕТВ	Продовження ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
										1000)	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ – 48 тижнів лікування</b>											
1: Sherman 2006	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	93/133 (69,9%)	8/129 (6,2%)	ВР 11,28 (5,71 до 22,26)	Більше 638 на 1000 (від більше 292 до більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Нормалізація АЛТ -- 24 тижні лікування</b>											
1: Chang 2005A	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Серйозні2	немає	11/28 (39,3%)	7/33 (21,2%)	ВР 1,85 (0,83 до 4,13)	Більше 180 на 1000 (від менше 36 до більше 664)	LOW
<b>Нормалізація АЛТ – 48 тижнів лікування</b>											
1: Sherman 2006	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	86/133 (64,7%)	22/129 (17,1%)	ВР 3,79 (2,54 до 5,66)	Більше 476 на 1000 (від більше 263 до більше 795)	ПОМІРНА
<b>Втрата HBeAG 48 тижні лікування</b>											
1: Sherman 2006	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	14/133 (10,5%)	5/129 (3,9%)	ВР 2,72 (1,01 до 7,32)	Більше 67 на 1000 (від більше 0 до більше 245)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія HBeAG на 48 тижні лікування</b>											
1: Sherman 2006	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Серйозні 2	немає	11/133 (8,3%)	4/129 (3,1%)	ВР 2,67 (0,87 до 8,16)	Більше 52 на 1000 (від бменше 4 до більше 222)	LOW
<b>Гістологічне поліпшення на 48 тижні лікування</b>											
1: Sherman 2006	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних розходжень	Серйозні 1	Немає серйозних	немає	68/124 (54,8%)	32/116 (27,6%)	ВР 1,99 (1,42 до 2,78)	Більше 273 на 1000 (від більше 116 до більше 491)	ПОМІРНА
<b>Припинення через побічні ефекти на 48 тижні лікування</b>											
1: Sherman	РКД	Немає	Немає	Серйозні 1	Немає	немає	2/141	10/145 (6,9%)	ВР 0,21	Менше 54 на	ПОМІРНА



Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЕТВ	Продовження ЛАМ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
2006		серйозних	серйозних розходжень		серйозних		(1,4%)		(0,05 до 0,92)	1000 (від менше 6 до менше 66)	

1 Пацієнти резистентні до ЛАМ

2 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: користь; або немає шкоди чи користі.

### Перехід з ЛАМ+АДФ до ЕТВ+АДФ порівняно з тривалим лікуванням ЛАМ+АДФ для резистентних до ЛАМ пацієнтів

**Таблиця 173: Перехід з ЛАМ+АДФ до ЕТВ+АДФ порівняно з тривалим лікуванням ЛАМ+АДФ (резистентні до ЛАМ пацієнти) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ +АДФ на ЕНТ + АДФ	Продовження ЛАМ+ АДФ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення ДНК ВГВ (log<sub>10</sub> МО/мл) в кінці 52 тижня лікування(краще визначається більш низькими показниками)</b>											
1: Lim 2012	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Серйозні 2	Немає серйозних	немає	45	45	-	СР 1,6 вище (1,15 до вище 2,05)	НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (60 МО/мл) – в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Lim 2012	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Серйозні 2	Немає серйозних	немає	13/45 (28,9%)	2/45 (4,4%)	ВР 6,5 (1,56 до 27,17)	Більше 244 на 1000 (від більше 25 до більше 1000)	НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Lim 2012	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Серйозні 2	Дуже серйозні3	немає	0/45 (0%)	1/45 (2,2%)	СШ 0,14 (0 до 6,82)	Менше 19 на 1000 (від менше 22 до більше 112)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Мутація резистентності до ЕТВ або АДФ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Lim 2012	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Серйозні 2	Немає серйозних	немає	3/45 (6,7%)	15/45 (33,3%)	ВР 0,2 (0,06 до 0,64)	Менше 267 на 1000 (від менше 120)	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ +АДФ на ЕНТ + АДФ	Продовження ЛАМ+ АДФ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
										до менше 313)	
<b>Нормалізація АЛТ в кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Lim 2012	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Серйозні 2	серйозні4	немає	26/45 (57,8%)	20/45 (44,4%)	ВР 1,3 (0,86 до 1,96)	Більше133 на 1000 (від менше 62 до більше 427)	VERY LOW
<b>Втрата HBeAg кінці 52 тижня лікування</b>											
1: Lim 2012	РКД	Серйозний1	Немає серйозних розходжень	Серйозні 2	Дуже серйозні3	1: Lim 2012	2/39 (5,1%)	0/41 (0%)	СШ 7,99 (0,49 до 130,06)	-	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Випробування не засліплені.

2 Резистентні до ЛАМ.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: користь, немає користі чи шкоди, шкода.

4 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: користь, немає користі чи шкоди

**Перехід з ЛАМ до телбівудину порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ раніше лікованих пацієнтів ЛАМ зі стійкою віремією (ДНК ВГВ більше 3 log<sub>10</sub> копій/мл)**

**Таблиця 174: Перехід з ЛАМ до телбівудину порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ (попередньо лікованим пацієнтам ЛАМ зі стійкою віремією) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ТБВ; Частота (%)/середнє (СВ)	Продовження ЛАМ Частота (%)/середнє (СВ)	Відносний; Співвідношення ризику (ВР/Середня різниця(СР) (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійн	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (а)	Немає серйозни	немає	1,5 (3,02)	0,1 (3,34)	-	СР 1,4 вище (0,58 до	ПОМІРН А

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ТБВ; Частота (%)/середнє (СВ)	Продовження ЛАМ Частота (%)/середнє (СВ)	Відносний; Співвідношення ризику (ВР/Середня різниця(СР) (95% ДІ)	Абсолютний	
	о сліпе	обмежень	розходжень		х					вище 2,22)	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (300 копій/мл) (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Немає серйозних	немає	56/121 (46,3%)	38/124 (30,6%)	ВР 1,51 (1,09 до 2,09)	Більше 156 на 1000 (від більше 28 до більше 334)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (с)	немає	15/81 (18,5%)	11/81 (13,6%)	ВР 1,36 (0,67 до 2,79)	Більше 49 на 1000 (від менше 45 до більше 243)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (с)	немає	12/81 (14,8%)	8/81 (9,9%)	ВР 1,5 (0,65 до 3,47)	Більше 49 на 1000 (від менше 35 до більше 244)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Серйозні (б)	немає	32/53 (60,4%)	27/53 (50,9%)	ВР 1,19 (0,84 до 1,67)	Більше 97 на 1000 (від менше 82 до більше 341)	НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив – всі пацієнти (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (с)	немає	18/116 (15,5%)	20/116 (17,2%)	ВР 0,9 (0,5 до 1,61)	Менше 17 на 1000 (від менше 86 до більше 105)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Вірусологічний прорив – пацієнти з ВГВ дикого типу на скринінгу (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (с)	немає	13/101 (12,9%)	12/101 (11,9%)	ВР 1,08 (0,52 до 2,26)	Більше 10 на 1000 (від менше 57 до більше 150)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ТБВ; Частота (%)/середнє (СВ)	Продовження ЛАМ Частота (%)/середнє (СВ)	Відносний; Співвідношення ризику (ВР/Середня різниця(СР) (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Генотипічна резистентність – всі пацієнти (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (с)	немає	15/101 (14,9%)	13/116 (11,2%)	ВР 1,33 (0,66 до 2,65)	Більше 37 на 1000 (від менше 38 до більше 185)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Генотипічна резистентність - пацієнти з ВГВ дикого типу на скринінгу (оцінка в кінці 52 тижня лікування)</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (с)	немає	12/101 (11,9%)	13/106 (12,3%)	ВР 0,97 (0,46 до 2,02)	Менше 4 на 1000 (від менше 66 до більше 125)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Припинення через побічні події в кінці 52 тижня лікування</b>											
1 Safadi 2011	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних розходжень	Серйозні (а)	Дуже серйозні (с)	немає	1/122 (0,8%)	1/124 (0,8%)	СШ 1,02 (0,06 до 16,44)	Більше 0 на 1000 (від менше 8 до більше 110)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Змішана популяція; 66% і 65% були НВеАg-позитивними у групі ТБВ і у групі продовження ЛАМ відповідно.

(а) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(б) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

### Перехід з ЛАМ до АДФ порівняно з ЛАМ+АДФ серед пацієнтів, які раніше отримували ЛАМ.

**Таблиця 175: Перехід з ЛАМ до АДФ порівняно з ЛАМ+АДФ (пацієнти, які раніше отримували ЛАМ) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість	
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	КДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на АДФ; Частота (%)	ЛАМ+ АДФ Частота (%)	Відносний; співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;160 копій/мл) (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>												
1	Hann	РКД	Серйозні	Немає	Серйозні	Дуже	немає	9/18 (50%)	7/17 (41,2%)	ВР 1, 21 (0,58)	Більше 86 на	ДУЖЕ

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	КДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на АДФ; Частота (%)	ЛАМ+ АДФ Частота (%)	Відносний; співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний	
2010 В	Неясне засліплення	обмеження (а)	серйозних розходжень	(b)	серйозні (с)				до 2,53)	1000 (від менше 173 до більше 630)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;160 копій/мл) (оцінка в кінці 12 місяців лікування)</b>											
1 Napp 2010 В	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Серйозні (b)	Дуже серйозні (с)	немає	0/18 (0%)	2/17 (11,8%)	СШ 0,12 (0,01 до 2,00)	Менше 102 на 1000 (від менше 117 до більше 93)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Неясна інформація щодо засліплення, немає деталей щодо методу рандомізації або розподілу.

(b) Змішана популяція з більшістю пацієнтів з НВеАг.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

### Перехід з ЛАМ до ЛАМ+АДФ порівняно з переходом від ЛАМ до ЕТВ для резистентних до ЛАМ дорослих з ХГВ

**Таблиця 176: Перехід з ЛАМ до ЛАМ+АДФ порівняно з переходом від ЛАМ до ЕТВ (резистентні до ЛАМ дорослі з ХГВ) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЛАМ+ АДФ; Частота (%) / середнє (СВ)	Перехід з ЛАМ на ентакавір Частота (%) / середнє (СВ)	Відносний; Співвідношення ризиків / СР (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 12 місяця лікування) (краще показано при нижчих показниках)</b>											
1 Ryu 2010	РКД несліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Серйозні (b)	Немає серйозних	немає	3,8 (1,12)	2,72 (1,32)	-	СР вище 1,08 (0,58 до вище 1,58)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 12 місяця лікування)</b>											
1 Ryu 2010	РКД несліпе	Серйозні обмеження	Немає серйозних	Серйозні (b)	Серйозні (с)	немає	18/47 (38,3%)	11/45 (24,4%)	ВР 1,57 (0,84 до	Більше 139 на 1000 (від	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЛАМ+ АДФ; Частота (%)/середнє (СВ)	Перехід з ЛАМ на ентакавір Частота (%)/середнє (СВ)	Відносний; Співвідношення ризиків/СР (95% ДІ)	Абсолютний	
		(a)	розходження						2.94)	менше 39 до більше 474)	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 12 місяця лікування)</b>											
1 Руу 2010	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	39/41 (95,1%)	36/40 (90%)	ВР 1,06 (0,93 до 1,2)	Більше 54 на 1000 (від менше 63 до більше 180)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg (оцінка в кінці 12 місяця лікування)</b>											
1 Руу 2010	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (a)	Немає серйозних у	Серйозні (b)	Дуже серйозні (d)	немає	4/39 (10,3%)	2/42 (4,8%)	ВР 2,15 до (0,42 до 11,11)	Більше 555 на 1000 (від менше 28 до більше 481)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg (оцінка в кінці 12 місяця лікування)</b>											
1 Руу 2010	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (d)	немає	2/39 (5,1%)	1/42 (2,4%)	ВР 2,15 (0,2 до 22,82)	Більше 527 на 1000 (від менше 19 до більше 520)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Частота нових випадків резистентності (YMDD мутація)</b>											
1 Руу 2010	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (d)	немає	0/47 (0%)	2/45 (4,4%)	СШ за Пето 0,13 (0,01 до 2,06)	Менше 39 на 1000 (від менше 44 до більше 47)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Не засліплене дослідження без деталей щодо рандомізації і розподілу.

(b) Змішана популяція з 88% НВеАg-позитивних пацієнтів і 21,7% з цирозом.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

### 11.1.5.3 Ступінчасте медикаментозне лікування (додаткова або перехідна монотерапія) в досягненні ремісії активності ВГВ для HBeAg-негативних дорослих

Перехід з ЛАМ до ЛАМ + ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з ЛАМ для противірусного лікування раніше нелікованих дорослих з ХГВ

Таблиця 177: Перехід з ЛАМ до ЛАМ + ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з ЛАМ (противірусне лікування раніше нелікованих дорослих з ВГВ) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
							Перехід з ЛАМ на ЛАМ + ІФН $\alpha$ ; Частота (%)	ЛАМ; Частота (%)	Відносний; Співвідношення ризику (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24тижня лікування)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (b)	немає	28/64 (43,8%)	72/98 (73,5%)	ВР 0,6 (0,44 до 0,81)	Менше 294 на 1000 (від менше 140 до менше 411)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1000 копій/мл) (оцінка в кінці 24тижня лікування)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	52/64 (81,3%)	76/98 (77,6%)	ВР 1,05 (0,89 до 1,23)	Більше 39 на 1000 (від менше 85 до більше 178)	ПОМІРНА
<b>Частота нових випадків резистентності (оцінка в кінці 24тижня лікування)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (с)	немає	2/64 (3,1%)	6/98 (6,1%)	ВР 0,51 (0,11 до 2,45)	Менше 30 на 1000 (від менше 54 до більше 89)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Неясна інформація щодо засліплення, немає деталей щодо методу рандомізації або розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями; помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

Порівняння послідовного лікування ЛАМ з подальшим лікуванням ЛАМ+ІФН  $\alpha$ -2b з подальшим лікуванням лише ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з ЛАМ для противірусного лікування раніше нелікованих дорослих з ХГВ

Таблиця 178: Перехід від ЛАМ до ЛАМ+ІФН  $\alpha$ -2b до ІФН  $\alpha$ -2b порівняно з ЛАМ (противірусне лікування раніше нелікованих дорослих) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
							ЛАМ потім ІФН $\alpha$ + ЛАМ; потім ІФН $\alpha$ Частота (%)	ЛАМ; Частота (%)	Відносний; співвідношення ризиків (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 48тижні лікування)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (b)	немає	38/64 (59,4%)	54/98 (55,1%)	ВР 1,08 (0,82 до 1,41)	Більше 44 на 1000 (від менше 99 до більше 226)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1000 копій/мл) (оцінка в кінці 48тижні лікування)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (b)	немає	36/64 (56,3%)	54/98 (55,1%)	ВР 1,02 (0,77 до 1,35)	Більше 11 на 1000 (від менше 127 до більше 193)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Частота нових випадків резистентності (оцінка в кінці 48тижні лікування)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозні	none	0/64 (0%)	22/98 (22,4%)	ВР 0,03 (0 до 0,55)	Менше 218 на 1000 (від менше 101 до менше 224)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 24 тижня спостереження)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (b)	немає	34/64 (53,1%)	36/98 (36,7%)	ВР 1,45 (1,02 до 2,05)	Більше 165 на 1000 (від більше 7 до більше 386)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1000 копій/мл) (кінець 24 тижня спостереження)</b>											
1 Shi 2006	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	немає	9/64 (14,1%)	18/98 (18,4%)	ВР 0,77 (0,37 до 1,6)	Менше 42 на 1000 (від менше 116)	ДУЖЕ НИЗЬКА



Оцінка якості							Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
							ЛАМ потім ІФН $\alpha$ ЛАМ; Частота (%)	ЛАМ; Частота (%)	Відносний; співвідношення ризиків (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний	
	я									до більше 110)	

(a) Неясна інформація щодо засліплення, немає деталей щодо методу рандомізації або розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

### Перехід від ЛАМ до монотерапії АДФ порівняно з ЛАМ + АДФ для резистентних до ЛАМ дорослих з ХГВ

**Таблиця 179: Перехід від ЛАМ до монотерапії АДФ порівняно з ЛАМ + АДФ (резистентні до ЛАМ дорослі з ХГВ) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
							Перехід з ЛАМ на АДВ; Частота (%)	ЛАМ+ АДВ; Частота (%)	Відносний; Співвідношення ризиків (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;2000 копій/мл) (оцінка в кінці 3 міс. лікування)</b>											
1 Akyildiz 2007	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Серйозні (b)	Немає серйозних	Дуже серйозні (c)	немає	6/25 (24%)	6/29 (20,7%)	ВР 1,16 до 3,14)	Більше 33 на 1000 (від менше 118 до більше 443)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;2000 копій/мл) (оцінка в кінці 3 міс. спостереження)</b>											
1 Akyildiz 2007	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (c)	немає	8/25 (32%)	13/29 (44,8%)	ВР 0,71 до 1,44)	Менше 130 на 1000 (від менше 291 до більше 197)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;2000 копій/мл) (9 міс. спостереження)</b>											

Оцінка якості							Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
							Перехід з ЛАМ на АДВ; Частота (%)	ЛАМ+ АДВ; Частота (%)	Відносний; Співвідношення ризиків (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Akyildiz 2007	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Серйозні (d)	немає	14/25 (56%)	27/29 (93,1%)	ВР 0,6 (0,42 до 0,86)	Менше 372 на 1000 (від менше 130 до менше 540)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ (оцінка в кінці 3 місяця лікування)</b>											
1 Akyildiz 2007	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (c)	немає	10/25 (40%)	13/29 (44,8%)	ВР 0,89 (0,48 до 1,67)	Менше 49 на 1000 (від менше 233 до більше 300)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ (оцінка на 3 місяці остереження)</b>											
1 Akyildiz 2007	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Серйозні (d)	немає	13/25 (52%)	20/29 (69%)	ВР 0,75 (0,48 до 1,18)	Менше 172 на 1000 (від менше 359 до більше 124)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ (оцінка на 9 місяці остереження)</b>											
1 Akyildiz 2007	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Серйозні (d)	немає	18/25 (72%)	23/29 (79,3%)	ВР 0,91 (0,67 до 1,23)	Менше 71 на 1000 (від менше 262 до більше 182)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Неясне засліплення, рандомізація і розподіл.

(b) Змішана популяція; 68% і 62% в групах АДФ і комбінації (АДФ + ЛАМ) були НВеАg-негативними.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями; помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

Перехід від ЛАМ+АДФ до монотерапії АДФ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ+АДФ для резистентних до ЛАМ дорослих з ХГВ

Таблиця 180: Перехід від ЛАМ+АДФ до монотерапії АДФ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ+АДФ (резистентні до ЛАМ дорослі з ХГВ) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
							Перехід з ЛАМ+АДФ на монотерапію АДФ. Частота (%)	ЛАМ+АДВ; Частота (%)	Відносний; Співвідношення ризиків (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;3,7 LGE/мл) (12 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Немає серйозних	немає	13/13 (100%)	15/15 (100%)	ВР 1 (0,87 до 1,14)	Менше 0 на 1000 (від менше 130 до більше 140)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (12 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	серйозні (с)	немає	13/13 (100%)	12/15 (80%)	ВР 1,23 (0,93 до 1,63)	Більше 184 на 1000 (від менше 56 до більше 504)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (12 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (д)	немає	3/6 (50%)	1/5 (20%)	ВР 2,5 (0,36 до 17,17)	Більше 300 на 1000 (від менше 128 до більше 3234)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з сероконверсією HBeAg (12 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (д)	немає	1/6 (16,7%)	0/5 (0%)	СШ за Пето 6,25 (0,12 до 320,40)	Більше 0 на 1000 (від менше 0 до більше 0)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;3,7 LGE/мл) (24 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (д)	немає	9/9 (100%)	10/10 (100%)	ВР 1 (0,83 до 1,21)	Менше 0 на 1000 (від менше 170 до більше 210)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (24 міс. після рандомізації)</b>											

Оцінка якості							Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
							Перехід з ЛАМ+АДФ на монотерапію АДФ. Частота (%)	ЛАМ+АДВ; Частота (%)	Відносний; Співвідношення ризиків (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (д)	немає	9/9 (100%)	8/10 (80%)	ВР 1,23 (0,87 до 1,75)	184 more per 1000 (від менше 104 до більше 600)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg (24 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (д)	немає	4/6 (66,7%)	1/5 (20%)	ВР 3,33 (0,53 до 21,03)	Більше 466 на 1000 (від менше 94 до більше 4006)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;3,7 LGE/мл) (30 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (д)	немає	6/6 (100%)	7/7 (100%)	ВР 1 (0,76 до 1,31)	Менше 0 на 1000 (від менше 240 до більше 310)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (30 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (д)	немає	6/6 (100%)	7/7 (100%)	ВР 1 (0,76 до 1,31)	Менше 0 на 1000 (від менше 240 до більше 310)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з втратою НВеАg (30 міс. після рандомізації)</b>											
1 Akyildiz 2010	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (д)	немає	4/6 (66,7%)	2/5 (40%)	ВР 1,67 (0,5 до 5,61)	Більше 268 на 1000 (від менше 200 до більше 1844)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Неясне засліплення, рандомізація і розподіл.

(б) Змішана популяція; 68% і 62% в групах АДФ і комбінації (АДФ + ЛАМ) були НВеАg негативними.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями; помітна користь, немає помітної користі чи шкоди

(д) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями; помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода

**Перехід від монотерапії ЛАМ до АДФ + ЛАМ порівняно з переходом від ЛАМ до монотерапії АДФ серед резистентних до ЛАМ дорослих з ХГВ**

**Таблиця 181: Перехід від ЛАМ до АДФ + ЛАМ порівняно з переходом від ЛАМ до монотерапії АДФ – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості								Резюме даних				
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Кількість пацієнтів		Ефект		Якість	
							Перехід з ЛАМ на ЛАМ +АДФ Частота (%)	Перехід з ЛАМ на АДВ; Частота (%)	Відносний; співвідношення ризиків (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1000 копій/мл) (оцінка в кінці 12 міс. лікування)</b>												
1 Rapti 2007	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (с)	немає	19/28 (67,9%)	11/14 (78,6%)	ВР 0,86 (0,59 до 1,26)	Менше 110 на 1000 (від менше 322 до більше 204)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;1000 копій/мл) (оцінка в кінці 12 міс. спостереження)</b>												
1 Rapti 2007	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Дуже серйозні (с)	немає	23/28 (82,1%)	11/14 (78,6%)	ВР 1,05 (0,76 до 1,44)	Більше 39 на 1000 (від менше 189 до більше 346)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 12 міс. лікування)</b>												
1 Rapti 2007	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (д)	немає	25/28 (89,3%)	13/14 (92,9%)	ВР 0,96 (0,79 до 1,17)	Менше 37 на 1000 (від менше 195 до більше 158)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 12 міс. спостереження)</b>												
1 Rapti 2007	РКД несліпе	Дуже серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (д)	немає	25/28 (89,3%)	10/14 (71,4%)	ВР 1,25 (0,88 до 1,78)	Більше 179 на 1000 (від менше 86 до більше 557)	ДУЖЕ НИЗЬКА	

(а) Не засліплене дослідження без деталей щодо рандомізації і розподілу.

(б) 38% пацієнтів мали цироз.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди

(д) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями; помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода

**Перехід від ЛАМ до ЕТВ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ для пацієнтів, що відповідають на призначене лікування (ДНК ВГВ <2,6 log<sub>10</sub> копій/мл), які лікувались ЛАМ більше 3 років**

**Таблиця 182: Перехід від ЛАМ до ЕТВ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ (відповідали на призначене лікування ЛАМ більше 3 років) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ЕТВ проти продовження лікування ЛАМ	Контроль	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;2,6 log<sub>10</sub> копій/мл) (в середньому 24 місяці спостереження)</b>											
1: Matsuura 2011	РКД	серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Серйозні 2	Дуже серйозні 3	немає	5/11 (45,5%)	5/17 (29,4%)	ВР 1,55 (0,58 до 4,12)	Більше 162 на 1000 (від менше 124 до більше 918)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Резистентність (в середньому 24 місяці лікування)</b>											
1: Matsuura 2011	РКД	серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Серйозні 2	Немає серйозних	немає	0/11 (0%)	6/17 (35,3%)	СШ 0,13 (0,02 до 0,81)	Менше 287 на 1000 (від менше 47 до менше 342)	НИЗЬКА

1 Неясна інформація щодо засліплення, рандомізації і розподілу.

2 Змішана популяція тих, хто відповів на ЛАМ.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

**Перехід від ЕТВ до ЛАМ порівняно з триваючим лікуванням ЕТВ серед пацієнтів, які раніше отримували ЕТВ з негативним рівнем ДНК ВГВ**

**Таблиця 183: Перехід від ЕТВ до ЛАМ порівняно з триваючим лікуванням ЕТВ серед пацієнтів, які раніше отримували ЕТВ з негативним рівнем ДНК ВГВ– клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЕТВ на ЛАМ Частота (%)	Продовження ЕТВ	Відносний; співвідношення ризиків/Відношення шансів за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;100 копій/мл) (оцінка в кінці 96 тижня лікування)</b>											
1 Fung 2011	РКД Неясне засліплення	серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Немає серйозних	немає	19/25 (76%)	25/25 (100%)	ВР 0,76 (0,61 до 0,96)	Менше 240 на 1000 (від менше 40 до менше 390)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 96 тижня лікування)</b>											
1 Fung 2011	РКД Неясне засліплення	серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Немає серйозних	немає	20/20 (100%)	25/25 (100%)	ВР 1 (0,92 до 1,09)	Менше 0 на 1000 (від менше 80 до більше 90)	НИЗЬКА
<b>Частота нових випадків резистентності (оцінка в кінці 96 тижня лікування)</b>											
1 Fung 2011	РКД Неясне засліплення	серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (с)	немає	3/20 (15%)	0/25 (0%)	СШ за Пето 10,56 (1,03 до 108,64)	Більше 150 на 1000 (від менше 20 до більше 320)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Неясна інформація щодо засліплення і розподілу.

(б) Змішана популяція з більшістю пацієнтів (82%) НВеАg-негативних і 8% з цирозом.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

Порівняння переходу від ЛАМ до телбівудіну з триваючим лікуванням ЛАМ раніше лікованих пацієнтів ЛАМ зі стійкою віремсією (ДНК ВГВ <3 log<sub>10</sub> копій/мл).

Таблиця 184: Порівняння переходу від ЛАМ до телбівудіну з триваючим лікуванням ЛАМ раніше лікованих пацієнтів ЛАМ зі стійкою віремсією – клінічні характеристики дослідження та клінічне резюме результатів

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Перехід з ЛАМ на ТБВ Частота (%)/ середнє (СВ)	Продовження ЛАМ Частота (%)/ середнє (СВ)	Відносний; Співвідношення ризиків (ВР)/СР (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (тільки НВеАg-негативні) (оцінка на 52 тижні)</b>											
1 Safadi 2011	РКД Подвійно сліпе	Немає серйозних обмежень	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (а)	немає	28/40 (70%)	26/40 (65%)	ВР 1,08 до 0,79 до 1,46)	Більше 52 на 1000 (від менше 136 до більше 299)	НИЗЬКА

(а) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди, помітна шкода.

#### 11.1.5.4 Ступінчасте противірусне лікування дітей з ХГВ

Порівняння ІФН  $\alpha$  зі ступінчастим лікуванням ЛАМ з подальшим лікуванням ІФН і ЛАМ і подальшим переходом на ЛАМ

Таблиця 185: Інтерферон  $\alpha$  (6 місяців) порівняно зі ступінчастим лікуванням ЛАМ (2 місяці) з наступним ІФН і ЛАМ (6 місяців) і ЛАМ (4 місяці) (НВеАg-позитивні діти) – клінічні характеристики дослідження та клінічне резюме результатів

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ Частота (%)	ЛАМ потім ІФН+ ЛАМ потім ЛАМ Частота (%)	Відносний; Співвідношення ризиків (ВР)/СР (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток дітей з втратою НВеАg (оцінка в кінці 6 місяця лікування)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	16/62 (25,8%)	26/60 (43,3%)	ВР 0,6 до 0,36 до 0,99)	Менше 173 на 1000 (від менше 4 до менше 277)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією НВеАg (оцінка в кінці 6 місяців лікування)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне	Серйозні обмеження	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	14/62 (22,6%)	21/60 (35%)	ВР 0,65 до 0,36 до 0,99)	Менше 123 на 1000 (від менше 277)	ДУЖЕ НИЗЬКА



Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН Частота (%)	ЛАМ потім ІФН+ ЛАМ потім ЛАМ Частота (%)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
	засліплення	(a)							1,15)	менше 224 до більше 52)	
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 6 місяців лікування)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	21/62 (33,9%)	56/60 (93,3%)	ВР 0,36 (0,25 до 0,52)	Менше 597 на 1000 (від менше 448 до менше 700)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 6 місяців лікування)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (c)	немає	3/62 (4,8%)	5/60 (8,3%)	ВР 0,58 (0,15 до 2,32)	Менше 35 на 1000 (від менше 71 до більше 110)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з втратою HBeAg (оцінка в на 6 місяці спостереження)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (c)	немає	22/62 (35,5%)	25/60 (41,1%)	ВР 0,85 (0,54 до 1,34)	Менше 92 (менше 192 до більше 142)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBeAg (оцінка на 6 місяці спостереження)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (c)	немає	18/62 (29%)	21/60 (35%)	ВР 0,83 (0,49 до 1,40)	Менше 60 на 1000 (від менше 178 до більше 140)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка на 6 місяці спостереження)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	28/62 (45,2%)	52/60 (86,7%)	ВР 0,52 (0,39 до 0,7)	Менше 416 на 1000 (від менше 260 до менше 529)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з втратою HBeAg (оцінка на 12 місяці спостереження)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (d)	немає	29/62 (46,8%)	21/60 (35%)	ВР 1,34 (0,86 до 2,07)	Більше 119 на 1000 (від менше 49 до	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН Частота (%)	ЛАМ потім ІФН+ ЛАМ потім ЛАМ Частота (%)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
	я									більше 374)	
<b>Відсоток дітей з сероконверсією НВсAg (оцінка на 12 місяці спостереження)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (с)	немає	20/62 (32,3%)	21/60 (35%)	ВР 0,92 (0,56 до 1,52)	Менше 28 на 1000 (від менше 154 до більше 182)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з таким рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити (оцінка на 12 місяці спостереження)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (d)	немає	38/62 (61,3%)	43/60 (71,7%)	ВР 0,86 (0,66 до 1,1)	Менше 100 на 1000 (від менше 244 до більше 72)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ (оцінка на 12 місяці спостереження)</b>											
1 Dikici 2004	РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (b)	немає	30/62 (48,4%)	47/60 (78,3%)	ВР 0,62 (0,46 до 0,83)	Менше 298 на 1000 (від менше 133 до менше 423)	НИЗЬКА

(а) Немає деталей про рандомізацію і розподі. Про засліплення не повідомляється.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної користі чи шкоди.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями; помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

Порівняння переходу від ІФН  $\alpha$ +ЛАМ до ЛАМ порівняно зі ступінчастим лікуванням ЛАМ, потім ІФН і ЛАМ, а потім ЛАМ

Таблиця 186: ІФН  $\alpha$ +ЛАМ (6 місяців) з подальшим лікуванням тільки ЛАМ (6 місяців) порівняно з ЛАМ (2 місяці) та ІФН+ЛАМ в подальшому (6 місяців), а потім ЛАМ (4 місяці) – клінічні характеристики дослідження та клінічне резюме результатів

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ + ЛАМ (6 міс), ЛАМ моно (6–12 міс)	ЛАМ (2 міс), ІФН+ ЛАМ (6 міс), ЛАМ моно (4 міс)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Кліренс HBeAg (12 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні 2	немає	42/77 (54,5%)	35/75 (46,7%)	ВР 1,16 (0,85 до 1,59)	Більше 75 на 1000 (від менше 70 до більше 275)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія в анти-HBe (12 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні 2	немає	34/77 (44,2%)	27/75 (36%)	ВР 1,22 (0,83 до 1,81)	Більше 79 на 1000 (від менше 61 до більше 292)	НИЗЬКА
<b>Кліренс HBsAg (12 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	11/77 (14,3%)	8/75 (10,7%)	ВР 1,31 (0,56 до 3,05)	Більше 33 на 1000 (від менше 47 до більше 219)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія в анти anti-HBs (12 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	10/77 (13%)	7/75 (9,3%)	ВР 1,38 (0,55 до 3,42)	Більше 35 на 1000 (від менше 42 до більше 226)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (12 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	69/77 (89,6%)	70/75 (93,3%)	СШ 0,61 (0,19 до 1,96)	Менше 38 на 1000 (від менше 207 до більше 32)	-
<b>Нормалізація АЛТ (12 місяців)</b>											
Dikici 2002	РКД	Серйозні обмеження	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні 2	немає	14/17 (82,4%)	11/15 (73,3%)	ВР 1,12 (0,77 до	Більше 88 на 1000 (від	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН α+ ЛАМ (6 міс), ЛАМ моно (6-12 міс)	ЛАМ (2 міс), ІФН+ ЛАМ (6 міс), ЛАМ моно (4 міс)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
		1							1,64)	менше 169 до більше 469)	
<b>Кліренс HBeAg (18 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні 2	немає	40/77 (51,9%)	33/75 (44%)	ВР 1,17 (0,84 до 1,64)	Більше 75 на 1000 (від менше 70 до більше 282)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія в анти-HBe (18 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні 2	немає	37/77 (48,1%)	28/75 (37,3%)	ВР 1,28 (0,88 до 1,86)	Більше 105 на 1000 (від менш 45 до більше 321)	НИЗЬКА
<b>Кліренс HBsAg (18 місяців)</b>											
1 Dikici 2002 Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні 2	немає	4/17 (23,5%)	3/15 (20%)	ВР 1,18 (0,31 до 4,43)	Більше 36 на 1000 (від менше 138 до більше 686)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія в анти-HBs (18 місяців)</b>											
1 Dikici 2002	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	3/17 (17,6%)	2/15 (13,3%)	ВР 1,32 (0,25 до 6,88)	Більше 43 на 1000 (від менше 100 до більше 784)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (18 місяців)</b>											
Dikici 2002, Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	69/77 (89,6%)	64/75 (85,3%)	СШ 1,48 (0,56 до 3,89)	Більше 43 на 1000 (від менше 88 до більше 104)	-
<b>Нормалізація АЛТ (18 місяців)</b>											
1 Dikici 2002	РКД	Серйозні обмеження	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні 2	немає	14/17 (82,4%)	10/15 (66,7%)	ВР 1,24 (0,81 до	Більше 160 на 1000 (від	НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН α+ ЛАМ (6 міс), ЛАМ моно (6–12 міс)	ЛАМ (2 міс), ІФН+ ЛАМ (6 міс), ЛАМ моно (4 міс)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
		1							1,88)	менше 127 до більше 587)	
<b>Кліренс НВeAg (24 місяці)</b>											
Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	32/60 (53,3%)	21/60 (35%)	ВР 1,52 (1 до 2.32)	Більше 182 на 1000 (від більше 0 до більше 462)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія в анти-НВe (24 місяці)</b>											
1 Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження <sup>1</sup>	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні 2	немає	28/60 (46,7%)	21/60 (35%)	ВР 1,33 (0,86 до	Більше 116 на 1000 (від менше 49 до більше 374)	НИЗЬКА

1 Немає деталей щодо рандомізації і розподілу.

2 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

### ІФН α+ЛАМ (6 місяців) з подальшим лікуванням одним ЛАМ (6 місяців) порівняно з одним ІФН α (6 місяців)

**Таблиця 187: ІФН α+ЛАМ (6 місяців), з подальшим лікуванням одним ЛАМ (6 місяців) порівняно з одним ІФН α (6 місяців) –клінічні характеристики дослідження та клінічне резюме результатів**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН α+ ЛАМ (Частота %)	ІФН α (Частота %)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток дітей з втратою НВeAg (оцінка на 6 місяці)</b>											
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	31/60 (51,7%)	16/62 (25,8%)	ВР 2,00 (1,23 до 3,26)	Більше 258 на 1000 (від більше 59 до більше 583)	
<b>Відсоток дітей з сероконверсією НВeAg (оцінка на 6 місяці)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН α+ ЛАМ (Частота %)	ІФН α (Частота %)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	26/60 (43,3%)	14/62 (22,5%)	ВР 1,92 (1,11 до 3,31)	Більше 208 (більше 25 до більше 522)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка на 6 місяці)</b>											
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	53/60 (87,7%)	21/62 (33,8%)	ВР 2,61 (1,82 до 3,74)	Більше 545 (більше 278 до більше 928)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBeAg (оцінка на 6 місяці)</b>											
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	7/60	3/62 (4,8%)	ВР 2,41 (0,65 до 8,89)	Більше 68 на 1000 (від менше 17 до більше 382)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з втратою HBeAg (оцінка в кінці 6 місяця спостереження)</b>											
Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	29/60 (48,3%)	22/62 (35%)	ВР 1,36 (0,89 до 2,08)	Більше 128 на (менше 39 до більше 383)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 6 місяця спостереження)</b>											
Dikici 2004	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	29/60 (48,3%)	18/62 (28,3%)	ВР 1,66 (1,04 до 2,66)	Більше 192 (більше 12 до більше 482)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 6 місяця спостереження)</b>											
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	53/60 (87,7%)	28/62 (45,7%)	ВР 1,96 (1,46 до 2,61)	Більше 434 (більше 208 до більше 727)	ПОМІРНА
<b>Відсоток дітей з втратою HBeAg (оцінка в кінці 12 місяця спостереження)</b>											
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	32/60 (53,3%)	29/62 (46,8%)	ВР 1,14 (0,8 до 1,63)	Більше 65 на 1000 (від менше 94 до більше 295)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з сероконверсією HBeAg (оцінка в кінці 12 місяця спостереження)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ІФН $\alpha$ + ЛАМ (Частота %)	ІФН $\alpha$ (Частота %)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	28/60 (46,7%)	20/62 (32,3%)	ВР 1,45 (0,92 до 2,27)	Більше 145 на 1000 (від менше 26 до більше 410)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 12 місяця спостереження)</b>											
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	51/60 (85,7%)	38/62 (61,5%)	ВР 1,39 (1,11 до 1,74)	Більше 239 (більше 67 до більше 454)	НИЗЬКА
<b>Відсоток дітей з нормалізацією АЛТ (оцінка в кінці 12 місяця спостереження)</b>											
Dikici 2004	1 РКД Неясне засліплення	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (b)	немає	47/60 (78,3%)	30/62 (48%)	ВР 1,62 (1,21 до 2,16)	Більше 300 (більше 102 до більше 561)	НИЗЬКА

(a) Немає деталей про рандомізацію і розподі. Про засліплення не повідомляється.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

**Таблиця 188: Одночасне лікування ЛАМ+ ІФН  $\alpha$ -2а (6 місяців) порівняно зі ступінчастим лікуванням ЛАМ впродовж 2-х місяців з подальшим лікуванням ІФН  $\alpha$ -2а (6 місяців) дітей з ХГВ**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ+ ІФН $\alpha$ -2а (6 міс)	ЛАМ (2 міс.) потім ІФН $\alpha$ -2а (6 міс.)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Нормалізація АЛТ (12 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні 2	немає	90/112 (80,%)	47/65 (72,3%)	ВР 1,11 (0,93 до 1,33)	Більше 80 на 1000 (від менше 51 до більше 239)	НИЗЬКА
<b>Сероконверсія анти-НВе (12 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозні	немає	61/112 (54,5%)	15/65 (23,1%)	ВР 2,36 (1,47 до)	Більше 314 на 1000 (від)	ПОМІРНА

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ+ ІФН α-2а (6 міс)	ЛАМ (2 міс.) потім ІФН α-2а (6 міс.)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
		1			x				3,8)	більше 108 до більше 646)	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;5пкг/мл) (12 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	100/112 (89,3%)	55/65 (84,6%)	ВР 1,06 до (0,93 до 1,19)	Більше 51 на 1000 (від менше 59 до більше 161)	ПОМІРНА
<b>Прорив ДНК ВГВ (12 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	3/112 (2,7%)	2/65 (3,1%)	ВР 0,87 до (0,15 до 5,07)	Менше 4 на 1000 (від менше 26 до більше 125 more)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ (18 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	88/112 (78,6%)	49/65 (75,4%)	ВР 1,04 до (0,88 до 1,23)	30 на 1000 (від 90 до 173)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія анти-НВе (18 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	67/112 (59,8%)	26/65 (40%)	ВР 1,5 до (1,07 до 2,09)	200 на 1000 (від 28 до 436)	ПОМІРНА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;5пг/мл) (18 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні 2	немає	90/112 (80,4%)	45/65 (69,2%)	ВР 1,16 до (0,96 до 1,4)	111 на 1000 (від 28 до 277)	НИЗЬКА
<b>Прорив ДНК ВГВ (18 місяців)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	10/112 (8,9%)	9/65 (13,8%)	ВР 0,64 до (0,28 до 1,5)	50 на 1000 (від 100 до 69)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Нормалізація АЛТ (24 місяці)</b>											



Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ+ ІФН $\alpha$ -2a (6 міс)	ЛАМ (2 міс.) потім ІФН $\alpha$ -2a (6 міс.)	Відносний; (95% ДІ)	Абсолютний	
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	92/112 (82,1%)	44/65 (67,7%)	ВР 1,21 (1 до 1,47)	142 на 1000 (від 0 до 318)	ПОМІРНА
<b>Сероконверсія анти-НВс (24 місяці)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	64/112 (57,1%)	21/65 (32,3%)	ВР 1,77 (1,2 до 2,6)	249 на 1000 (від 65 до 517)	ПОМІРНА
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;5пг/мл) (24 міс.)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	84/112 (75%)	39/65 (60%)	ВР 1,25 (1 до 1 до 57)	150 на 1000 (від 0 до 342)	ПОМІРНА
<b>Прорив ДНК ВГВ (24 міс.)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	6/112 (5,4%)	5/65 (7,7%)	ВР 0,7 (0,22 до 2,19)	23 на 1000 (від 60 до 92)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Сероконверсія анти-НВs (24 міс.)</b>											
Kansu 2006	РКД	Серйозні обмеження 1	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні 3	немає	11/112 (9,8%)	4/65 (6,2%)	ВР 1,6 (0,53 до 4,81)	37 на 1000 (від 29 до 234)	ДУЖЕ НИЗЬКА

1 Немає деталей про рандомізацію і розподі.

2 Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди.

3 Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна шкода, немає помітної шкоди чи користі, помітна користь.

### 11.1.5.5 Економічна оцінка

#### Огляд літератури

Були включені три дослідження, що використовували відповідні порівняння.<sup>21, 43,78</sup> Вони наведені в таблицях економічних даних нижче (табл. 189–192). Відповідні порівняння спеціально для пацієнтів з резистентністю до ЛАМ представлені в таблиці 189 і в таблиці 190. Порівняння, які стосуються послідовного лікування від першої до третьої лінії представлені в таблиці 191 і таблиці 192.

Дослідження, які спеціально оцінювали фармакологічні послідовності, не були виключені з огляду.

**Таблиця 189: Монотерапія та комбіноване лікування у резистентних до ЛАМ пацієнтів з ХГВ – характеристики економічного дослідження**

Дослідження	Обмеження	Застосовність	Інші результати
Dakin 2010 (Велика Британія)	Незначні обмеження (а)	Частково застосовні (b)	Аналітична модель рішення; компаратори включали відсутність лікування, ЛАМ ЕТВ, АДФ, ТНФ; найкраще підтримуюче лікування (НПЛ) і комбінації АДФ і ЛАМ і ЕТВ і АДФ взяті з метааналізів РКД
Orlewska 2008 (Польща)	Потенційно серйозні обмеження (с)	Частково застосовні (d)	Аналітична модель рішення; компаратори включали ЕТВ і АДФ у пацієнтів резистентних до ЛАМ з оцінок РКД

(а) Не ясно, як тісно оцінки ефектів лікування збігалися з клінічним оглядом; оцінки використання ресурсів асоціювалися з серйозними зворобами печінки, взяті з дослідження витрат серед пацієнтів з гепатитом С; потенційний конфлікт інтересів.

(b) Популяція дослідження відповідна і може відобразити змішані випадки ([http://www.proz.com/kudoz/english\\_to\\_russian/medical\\_general/1379329-case\\_mix.html](http://www.proz.com/kudoz/english_to_russian/medical_general/1379329-case_mix.html)), які спостерігаються в клінічній практиці але важко судити, чи лікування є більш, менш або однаково економічно ефективним як у НВеАg-позитивних, так і НВеАg-негативних з або без компенсованого цирозу.

(с) Незрозуміло, наскільки тісно оцінки ефекту лікування відповідають клінічному огляду NCGC; ніякої резистентності не було щодо АДФ або ЕТВ; неясно, чи оцінки використання ресурсів взяті з найкращих наявних джерел; потенційний конфлікт інтересів (фінансування Bristol Meyers Squibb, виробником ЕТВ).

(d) Дослідження включає два компаратори інтересу, але не всі підходять до питання огляду (наприклад, ТНФ упущено); перспективи витрат є охорона здоров'я платника в Польщі, таким чином, певна невизначеність щодо застосовності польських питомих витрат і оцінки використання ресурсів; витрат і ефектів з дисконтом по 5% на рік (NICE віддає перевагу 3,5%); зміни в пов'язані за якістю життя щодо здоров'я оцінюється за загальним населенням Великої Британії, але оцінки відрізняються від інших опублікованих аналізів «витрати-ефективність», які посилаються на одне й те ж/аналогічне дослідження; немає диференціації між НВеАg-позитивними і НВеАg-негативними пацієнтами з ХГВ.

**Таблиця 190: Лікування одним та комбінованими препаратами у резистентних до ЛАМ пацієнтів з ХГВ – характеристики економічних результатів**

Дослідження	Додаткові витрати	Додаткові ефекти	КЕДВ
Dakin 2010 (Велика Британія)			

Дослідження	Додаткові витати	Додаткові ефекти	КЕДВ
ЛАМ потім НПЛ	Базовий варіант	Базовий варіант	
ЛАМ потім ЕТВ	£14 038	0,31	ЛАМ потім НПЛ і ЛАМ потім ТДФ переважають
ЛАМ потім ТДФ	£15 737	1,12	£14 051
ЛАМ потім АДФ	£515	-0,41	ЛАМ потім ТДФ переважають
ЛАМ потім ТДФ+ЛАМ	£8 160	0,17	£48 000 порвняно з ЛАМ потімТДФ (а)
ЛАМ потім АДФ+ЛАМ	£4 850	-0,34	ЛАМ потім ТДФ+ ЛАМ переважають
<b>Orlewska 2008 (Польща): Чоловіки</b>			
ЛАМ потім ЕТВ		least cost	
ЛАМ потім АДВ	£1 442	-0,27	Краще ЕТВ. Результати моделі були нечутливими до варіацій в корисності для станцу здоров'я для компесованого і декомпенсованого цирозу і ГЦК, віку на початку лікування, тривалості лікування, дисконту і витрат на лікування на стан здоров'я
<b>Orlewska 2008 (Польща): Жінки</b>			
ЛАМ потім ЕТВ		least cost	
ЛАМ потім АДФ	£1 458	-0,30	ЕТВ переважає. Результати моделі були нечутливими до варіацій в корисності для станцу здоров'я для компесованого і декомпенсованого цирозу і ГЦК, віку на початку лікування, тривалості лікування, дисконту і витрат на лікування на стан здоров'я

А якщо перехід на монотерапію ТНФ або АДФ неможливий після розвитку резистентності до ЛАМ, то КЕДВ для ЛАМ потім ТДФ+ЛАМ складає £18 501 на QALY порвняно з ЛАМ потім НПЛ.

Докази достатньо гетерогенні і деякі важко інтерпретувати. Dakin і колеги забезпечують найбільш повний аналіз компараторів популяції з резистентністю до ЛАМ. Їх аналіз показує, що перехід на ТНФ в разі розвитку резистентності, імовірно, буде найбільш економічно ефективною стратегією при готовності платити в порогових межах £ 20 000 за QALY. У цій групі пацієнтів, ТНФ домінує або расширено домінує при використанні другої лінії ЕТВ, АДФ та комбінованго лікування АДФ і ЛАМ. Однак, ґрунтуючись на попередніх обговореннях, здається малоімовірним, що істинний перехід буде доцільним в разі розвитку резистентності. Тому, можливо буде більш доречно порівняння додавання ТНФ до ЛАМ.

Orlewska і колеги виявили, що ЕТВ, швидше за все, домінує над АДФ в лікуванні пацієнтів, резистентних до ЛАМ. Цікаво, що Dakin і колеги виявили, що АДФ був більш

дороговартісним, більш ефективними і, імовірно, буде економічно ефективним порівняно з ЕТВ, даючи на 0,4 QALY більше з додатковою платою £ 2214 за КЕДВ у £ 5 535.

Цілком імовірно, що відмінності між дослідженнями можна віднести до припущень, зроблених відносно резистентності до препаратів. Orlewska і колеги припустили, що жодної резистентності не буде розвиватися на ЕТВ та АДФ в лікуванні резистентних до ЛАМ груп. Dakini та його колеги використовували більш високорівневі резистентності для ЕТВ порівняно з АДФ в цій самій групі.

**Таблиця 191: Комбінована і монотерапія одним препаратом у раніше нелікованих нуклеоз(т)идами пацієнтів з ХГВ – характеристики економічного дослідження**

Дослідження	Обмеження	Застосовність	Інші результати
Dakin 2010 (Велика Британія)	Незначні обмеження (a)	Частково застосовні (b)	Аналітична модель рішення; компаратори включали послідовність ЛАМ, АДФ, ЕТВ, ТНФ; найкраще підтримуюче лікування і комбінації АДФ і ЛАМ і ЕТВ і АДФ, взяті з метааналізів РКД
Jones 2009 (Велика Британія)	Незначні обмеження (a)	Частково застосовні (b)	Аналітична модель рішення; компаратори включали послідовно Пег-ІФН α-2а, ІФН 2а, ЛАМ і АДФ; ефект лікування оцінювався з РКД

(a) Не ясно, як тісно оцінки ефектів лікування збігалися з клінічним оглядом; оцінки використання ресурсів асоціювалися з серйозними ураженнями печінки, взяті з дослідження витрат серед пацієнтів з гепатитом С; потенційний конфлікт інтересів.

(b) Популяція дослідження відповідна і може відображати змішані випадки, які спостерігаються в клінічній практиці але важко судити, чи лікування є більш, менш або однаково економічно ефективним як у НВеАg-позитивних, так і НВеАg-негативних з або без компенсованого цирозу.

(c) Нормалізація АЛТ використовувалось як основний індикатор відповіді для НВеАg-негативних пацієнтів (це обмеження?); неясно, як близько відповідала оцінка ефекту лікування клінічному огляду NCGC.

(d) Дослідження включає два компаратори інтересу, але не всі підходять до питання огляду (наприклад, ТНФ, ЕТВ і комбінації упущені), якщо стратегія починалася з лікування іншими, ніж ІФН або Пег-ІФН препаратами).

**Таблиця 192: Комбінована і монотерапія одним препаратом у раніше нелікованих нуклеоз(т)идами пацієнтів з ХГВ – характеристики економічного дослідження**

Дослідження	Додаткові витати	Додаткові ефекти	КЕДВ
<b>Dakin 2010 (Велика Британія) (b)</b>			
НПЛ	Найдешевші	Найменш ефективні	
ЛАМ потім НПЛ	£3 688	0,38	£9 705
ЛАМ потім ТДФ	£15 737	1,12	£14 051
ТДФ потім ЛАМ	£9 300	0,49	£18 980
ТДФ потім ТДФ+ЛАМ	£696	0,02	£34 800 (c)
ТДФ потім ТДФ+ЛАМ	£2	0,0	£38 474

Дослідження	Додаткові витрати	Додаткові ефекти	КЕДВ
ЕТВ			
<b>Jones 2009 (Велика Британія)</b>			
Пег-ІФН $\alpha$ -2а	Найдешевші	Найменш ефективні	
Пег-ІФН $\alpha$ -2а потім ЛАМ	£2 616	0,38	£6 884
Пег-ІФН $\alpha$ -2а потім АДФ	£13 222	0,45	Розширено переважає Пег-ІФН $\alpha$ -2а потім ЛАМ і Пег-ІФН $\alpha$ -2а потім ЛАМ потім АДФ переважають
Пег-ІФН $\alpha$ -2а потім ЛАМ потім АДФ	£844	0,07	£27 050 проти Пег-ІФН $\alpha$ -2а потім ЛАМ

(а) Примітка: ці показники можуть не співпадати з показниками в Таблиці Х, які наводяться в дослідженні; ці коефіцієнти ефективності додаткових витрат (КЕДВ) були перераховані з використанням усіх витрат і ефектів.

(б) Усі стратегії, починаючи з ЕТВ і АДФ, або які використовують ці засоби як засоби другої лінії терапії переважали або розширено домінували.

(с) Якщо перехід на монотерапію є невідповідним після розвитку резистентності, то КЕДВ для ТДФ потім ТДФ+ЛАМ є £19 600 на QALY порівняно з ЛАМ потім ТДФ. Порівняно з ЛАМ потім ЛАМ+ТДФ КЕДВ складає £5 400.

Dakinі та його колеги виявили, що в популяції, яка не лікувалась нуклеоз(т)идами, стратегія, починаючи з тенофовіру з подальшим переходом на ЛАМ, швидше за все, призведе до зростання переваг доцільної вартості порівняно з тим, лікування розпочато з ЛАМ і подальшим переходом на ТНФ. Однак, ґрунтуючись на попередніх обговореннях, здається малоімовірним, що істинний перехід буде доцільним у разі розвитку резистентності. Тому, можливо буде більш доречно порівняння додавання ЛАМ до ТНФ. Порівняно з ЛАМ з подальшим ТНФ, ця стратегія має КЕДВ у £ 19 600, що робить її потенційно економічною, враховуючи порогове значення NICE у £ 20 000 за QALY. Аналогічним чином, якщо порівнювати стратегію ТНФ з подальшою комбінацією ТНФ і ЛАМ зі стратегією ЛАМ з подальшою комбінацією ЛАМ і ТНФ, то КЕДВ становитиме £ 5 400.

В дослідженні, проведеному Jones і колегами, представлено оновлення оригінальної версії NICE оцінки медичних технологій, виконаної у 2006 році. У своєму первинному аналізі 2006,<sup>87</sup> автори виявили, що Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим ЛАМ, АДФ був відкладений як терапія порятунку для пацієнтів, у яких розвивається резистентність до ЛАМ, швидше за все, буде економічно ефективним (КЕДВ=£ 11 498) порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим ЛАМ без терапії порятунку. Ця послідовність була визнана більш економічно ефективною, ніж лікування пацієнтів, які не відповіли на Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з АДФ перед ЛАМ. Ці висновки підкріплені настановою NICE ОМТ 96: АДФ і Пег-ІФН  $\alpha$ -2а для лікування пацієнтів з ХГВ.

Використовуючи нові докази, корисні дані і ціни дисконтування, результати показали, що найбільш ефективною стратегією з КЕДВ під готовністю платити NICE є Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим лікуванням ЛАМ без терапії порятунку. У той час, як додавання терапії порятунку з АДФ в попередньому аналізі коштували додаткові £ 11 498 за QALY, використовуючи оновлену інформацію додавання, тепер коштує додаткові £ 27 050 за QALY. Автори відзначають, що істотну різницю між результатами оригінальних та оновлених аналізів можна віднести до зміни ставок дисконтування (6% і 1,5% для витрат і вигод, відповідно до 3,5% для обох оновлень). Коли ті самі ставки дисконтування застосовуються в оновленій моделі (6% і 1,5%), результати змінюються дуже мало (КЕДВ для Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим ЛАМ з АДФ в терапії порятунку становить £ 12 171 порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим одним ЛАМ). Нез'ясовано, чи різниця більш

залежить від збільшення з 1,5% до 3,5% для переваг або від зменшення з 6% до 3,5% для покриття витрат.

Поточна настанова NICE рекомендує використовувати 3,5% ставку дисконтування для витрат і вигод, тим самим надаючи важливість висновку, що Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим ЛАМ з АДФ в терапії порятунку не є економічно ефективним при £ 20 000 за QALY. Проте, NICE в даний час рекомендує виконувати аналіз чутливості, де ставка дисконтування на переваги варіюється до 1,5%, утримуючи ставки дисконтування для витрат на 3,5%. Цілком можливо, якщо був виконаний такий аналіз чутливості, то КЕДВ для Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим ЛАМ з АДФ в терапії порятунку знизиться між £ 12 171 і £ 27 050, можливо, до значення, близького до готовності NICE платити.

Незалежно від проблем, пов'язаних зі ставкою дисконтування, Jones і його колеги не включали ЕТВ, ТНФ або їх комбінацію.

Ще одна важлива відмінність між цими двома дослідженнями є те, що Jones і його колеги використовували результати «нормалізації АЛТ», щоб визначити відповідь серед популяції пацієнтів з НВеAg-негативним ХГВ, в той час як Dakin і його колеги використовували результати досягнення «негативного рівня ДНК ВГВ».

### Питомі витрати

На додаток до недавнього аналізу економічної ефективності Великої Британії, наведені нижче відповідні питомі витрати, щоб допомогти розглянути економічну ефективність.

**Таблиця 193: Питома вартість ліків**

Назва	Ціна	Прим.
Ламівудин (Zeffix)	Таблетки, 100 мг Чиста вартість 28-табл. уп. =£78,09	са. £1 015 на рік
Адефовір (Hepsera)	Таблетки 10 мг Чиста вартість 30-табл. уп =£296,73	са. £3 610 на рік
Ентекавір (Baraclude)	Таблетки, 500 мкг Чиста вартість 30-табл. уп =£363,26; Таблетки, 1 мг Чиста вартість 30-табл. уп =£363,26. Пероральний розчин, 50 мкг/мл Чиста вартість 210-мл уп. =£423,80.	са. £4 420 на рік
Тенофовір (Viread)	Таблетки, 245 мг табл. уп 30-табл. уп =£240,46.	са. £2 925 на рік
Телбівудин (Sebivo)	Таблетки, 600 мг Чиста вартість 28-табл. уп = £290,33	са. £3 774 на рік
Пег-ІФН $\alpha$ -2а (Pegasys)	Ін'єкції, Пег-ІФН $\alpha$ -2а, Чиста вартість 135-мкг шприц = £107,76, 180-мкг шприц = £124,40.	£5 971 на 48-тижневий курс
Адефовір + ламівудин	10 мг + 100 мг	са. £4 610
Адефовір + Ентекавір	10 мг + 500 мкг (NA naïve) 10 мг + 1 мг (резистентний)	са. £8 030
ЕМТ + ТНФ (ТНФ + ЕМТ)	Таблетки, 225 мг ТНФ+200 мг ЕМТ Чиста вартість 30-табл. уп =£418,50	са. £5 092

Джерело: БНФ (Британський Національний Формуляр), вересень 2011

### Новий аналіз ефективності витрат

В цьому розділі був розглянутий новий аналіз ефективності витрат. Результати цього аналізу можна знайти в розділі 11.1.8. Існує також повний звіт методів і результатів у Додатку I.

Існує також повна рецензія методів і результатів у Додатку I

### 11.1.6 Клінічні доказові дані

#### 11.1.6.1 Ступінчасте медикаментозне лікування (додавання або перехід на іншу монотерапію) в досягненні ремісії активності ВГВ для НВеАg-позитивних дорослих

Одне рандомізоване дослідження 60 нелікованих пацієнтів встановило, що ступінчасте лікування впродовж 4 тижнів ЛАМ з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b може бути корисним щодо зниження відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ ( $<4\ 700$  копій/мл) порівняно з 4 тижнями плацебо з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b з оцінкою в кінці 28 тижнів лікування і впродовж 24 тижнів спостереження. (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 нелікованих пацієнтів встановило, що ступінчасте лікування впродовж 4 тижнів ЛАМ з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b може бути корисним щодо збільшення відсотку пацієнтів, які досягли втрати НВеАg порівняно з 4 тижнями плацебо з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b з оцінкою в кінці 28 тижнів лікування і впродовж 24 тижнів спостереження. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 нелікованих пацієнтів встановило, що ступінчасте лікування впродовж 4 тижнів ЛАМ з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b може бути корисним щодо збільшення відсотку пацієнтів, які досягли втрати НВеАg порівняно з 4 тижнями плацебо з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b з оцінкою 24 тижнів спостереження. (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 нелікованих пацієнтів встановило, що ступінчасте лікування впродовж 4 тижнів ЛАМ з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b не приносить ні шкоди, ні користі щодо відсотку пацієнтів, які досягли нормалізації АЛТ порівняно з 4 тижнями плацебо з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b з оцінкою в кінці 28-го тижня лікування. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження в лікуванні 60 нелікованих пацієнтів встановило, що ступінчасте лікування впродовж 4 тижнів ЛАМ з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b може бути корисним щодо відсотку пацієнтів, які досягли нормалізації АЛТ порівняно з 4 тижнями плацебо з подальшим Пег-ІФН  $\alpha$ -2b з оцінкою в 24 тижні спостереження. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 69 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ впродовж 8 тижнів до ЛАМ + ІФН  $\alpha$  впродовж 16 тижнів з подальшим одним ЛАМ впродовж 28 тижнів може бути корисним порівняно з продовженням лікування ЛАМ для наступних результатів:

- зниження відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ ( $<1,4 \times 10^5$  копій/мл) при оцінці в кінці 52 тижня лікування і впродовж 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- збільшення відсотку пацієнтів з нормалізацією АЛТ при оцінці в кінці 52 тижня лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 69 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ впродовж 8 тижнів до ЛАМ + ІФН  $\alpha$  впродовж 16 тижнів з подальшим одним ЛАМ впродовж 28 тижнів може мати переваги щодо збільшення частки пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з продовженням лікування ЛАМ з оцінкою впродовж 24 тижнів спостереження. (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 69 нелікованих пацієнтів виявило, що може бути ніякої різниці між терапією переходу з ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$  і триваючим лікуванням ЛАМ щодо наступних результатів:

- відсоток пацієнтів з втратою НВеАg при оцінці в кінці 52 тижня лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з гістологічним поліпшенням ( $\geq$ зниження на 2 бали по шкалі ІК) при оцінці в кінці 52 тижня лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);

- випадки резистентності при оцінці в кінці 52 тижня лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 69 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$  має переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів з сероконверсією порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 52 тижнів лікування. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 69 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$  має переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів з сероконверсією порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 24 тижнів спостереження. (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 нелікованих ІФН пацієнтів встановило, що послідовне лікування ІФН  $\alpha$  з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ, і наступним ЛАМ не приносить ні користі, ні шкоди, порівняно з лікуванням лише ЛАМ щодо наступних результатів:

- відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<2,5 пг/мл), який оцінений в кінці 48 тижнів лікування і 52 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 нелікованих ІФН пацієнтів встановило, що ступінчасте лікування ІФН  $\alpha$  з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ, і наступним ЛАМ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з лікуванням одним ЛАМ щодо наступних результатів:

- відсоток пацієнтів з сероконверсією, оціненою наприкінці 48 тижнів лікування і 52 тижнів спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ на 52 тижні спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 252 резистентних до ЛАМ пацієнтів показало, що перехід від ЛАМ до ЕТВ має переваги щодо зниження рівнів ДНК ВГВ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 52 тижнів лікування (ВИСОКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 252 резистентних до ЛАМ пацієнтів показало, що перехід від ЛАМ до ЕТВ має переваги щодо зниження відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<300 копій/мл) порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 52 тижнів лікування. (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 66 резистентних до ЛАМ пацієнтів показало, що перехід від ЛАМ до ЕТВ має переваги щодо зниження відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 52 тижнів лікування. (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

У двох рандомізованих дослідженнях 313 резистентних до ЛАМ пацієнтів показало, що перехід від ЛАМ до ЕТВ має переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів, які досягли нормалізації рівня АЛТ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 52 тижнів лікування. (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 311 резистентних до ЛАМ пацієнтів показало, що перехід від ЛАМ до ЕТВ не приносить ні користі, ні шкоди порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ щодо наступних результатів:

- відсоток пацієнтів з втратою НВеАg, оцінених наприкінці 52 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з сероконверсією НВеАg, оцінених наприкінці 52 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 162 раніше нелікованих пацієнтів з ЛАМ і стійкою віремією показало, що перехід в лікуванні від ЛАМ до ТБВ має переваги порівняно з



триваючим лікуванням ЛАМ щодо наступних результатів, оцінених наприкінці 52 тижнів лікування:

- зниження ( $\log_{10}$ )рівня ДНК ВГВ (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити тест-системами (<300 копій) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 162 раніше нелікованих пацієнтів з ЛАМ і стійкою віремією показало, що перехід в лікуванні від ЛАМ до ТБВ не має ні переваг, ні користі порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ щодо наступних результатів, оцінених наприкінці 52 тижнів лікування:

- відсоток пацієнтів з втратою HBeAg (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з сероконверсією (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 106 раніше нелікованих пацієнтів ЛАМ і стійкою віремією встановило зі значною мірою невизначеності, що перехід в лікуванні від ЛАМ до ТБВ може мати переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ наприкінці 52 тижнів лікування. (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 232 раніше лікованих пацієнтів ЛАМ і стійкою віремією виявило, що перехід в лікуванні від ЛАМ до ТБВ не приносить ні користі, ні шкоди для зниження вірусологічного прориву (визначається як стійке в двох послідовних визначеннях збільшення ДНК ВГВ на лікування з  $>1 \log_{10}$  вище нижнього рівня) порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ, оціненої в кінці 52 тижнів лікування. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 217 раніше лікованих пацієнтів ЛАМ і стійкою віремією, встановило, що перехід в лікуванні ЛАМ в ТБВ може бути ні корисно, ні шкідливо для падіння генотипової стійкості порівняно з продовженням ЛАМ при оцінці в кінці 52 тижнів лікування. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 35 раніше лікованих пацієнтів ЛАМ виявило, що перехід від лікування ЛАМ до АДФ не приносить ні користі, ні шкоди для зниження генотипової резистентності порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 12 місяців лікування. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 92 пацієнтів, резистентних до ЛАМ встановило, що перехід від лікування ЛАМ до ЛАМ + АДФ може мати переваги порівняно з переходом від ЛАМ до ЕТВ щодо наступних результатів, виявлених наприкінці 12 місяців лікування:

- зниження рівня ДНК ВГВ (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ, (<300 копій/мл) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 81 раніше лікованих ЛАМ пацієнтів виявило, що перехід від лікування ЛАМ до ЛАМ + АДФ не має ні переваг, ні шкоди для частини пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з переходом від ЛАМ до ЕТВ при оцінці в кінці 12 місяців лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 81 раніше лікованих ЛАМ пацієнтів виявило, що перехід від лікування ЛАМ до ЛАМ+ АДФ не має ні переваг, ні шкоди для частини пацієнтів, які досягли втрати HBeAg і сероконверсії порівняно з переходом від ЛАМ до ЕТВ при оцінці в кінці 12 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 92 раніше лікованих ЛАМ пацієнтів виявило, що перехід від лікування ЛАМ до ЛАМ+ АДФ не має ні переваг, ні шкоди для випадків резистентності порівняно з переходом від ЛАМ до ЕТВ (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### 11.1.6.2 Ступінчаста медикаментозна терапія (додавання або перехід на іншу монотерапію) в досягненні ремісії активності ВГВ для HBeAg-негативних дорослих

Одне рандомізоване дослідження противірусного лікування 162 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$ -2b може бути шкідливим для частини пацієнтів, які досягли нормалізації АЛТ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 24 тижня лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження противірусного лікування 162 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$ -2b не має ні користі, ні шкоди для частини пацієнтів порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ щодо наступних результатів при оцінці в кінці 24 тижня лікування:

- відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<1000 копій/мл) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- випадки мутацій резистентності до ЛАМ (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження противірусного лікування 162 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$ -2b і наступним переходом до ІФН  $\alpha$ -2b не має ні користі, ні шкоди для частини пацієнтів, які досягли нормалізації АЛТ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 48 тижня лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження противірусного лікування 162 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$ -2b і наступним переходом до ІФН  $\alpha$ -2b має переваги щодо збільшення частини пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці впродовж 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження противірусного лікування 162 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$ -2b і наступним переходом до ІФН  $\alpha$ -2b не має ні користі, ні шкоди для частини пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<1 000 копій/мл) порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування і впродовж 24 тижнів спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження противірусного лікування 162 нелікованих пацієнтів виявило, що перехід від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН  $\alpha$ -2b і наступним переходом до ІФН  $\alpha$ -2b не має ні користі, ні шкоди щодо зниження у частини пацієнтів з мутаціями резистентності порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 53 пацієнтів, резистентних до ЛАМ, виявило, що перехід від ЛАМ до АДФ не має ні користі, ні шкоди порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ + АДФ щодо наступних результатів:

- відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<2 000 копій/мл) оцінюється в кінці 3 місяців лікування і впродовж 9 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток пацієнтів з нормалізацією АЛТ оцінюється в кінці 3 місяців лікування і впродовж 9 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 53 пацієнтів, резистентних до ЛАМ виявило, що перехід від ЛАМ до АДФ може бути шкідливим серед відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<2000 копій/мл) порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+ АДФ впродовж 3 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 25 резистентних дорослих до ЛАМ виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+ АДФ до монотерапії АДФ не має ні переваг, ні шкоди щодо відсотку пацієнтів з рівнем ДНК ВГВ, що неможливо виявити (<3,7 LGE/мл) порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+ АДФ, оцінених в 12 місяців після рандомізації. (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 19 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+ АДФ до монотерапії АДФ не має ні переваг, ні шкоди щодо відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<3,7 LGE/мл) порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+ АДФ, оцінених в 24 місяців після рандомізації (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 13 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+АДФ до монотерапії АДФ не має ні переваг, ні шкоди щодо відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<3,7 LGE/мл) порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+АДФ, оцінених в 30 місяців після рандомізації (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 25 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+АДФ до монотерапії АДФ не має ні переваг, ні шкоди щодо відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<3,7 LGE/мл) порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+АДФ, оцінених в 12 місяців після рандомізації (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 19 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+АДФ до монотерапії АДФ має переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+ АДФ, оцінених в 12 місяців після рандомізації (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 19 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+АДФ до монотерапії АДФ має переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+АДФ, оцінених в 24 місяці після рандомізації. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 19 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+ АДФ до монотерапії АДФ має переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+ АДФ, оцінених в 30 місяців після рандомізації (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 11 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+ АДФ до монотерапії АДФ має переваги щодо збільшення відсотку пацієнтів з втратою HBeAg порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+ АДФ, оцінених в 12, 24 і 30 місяців після рандомізації (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 11 резистентних до ЛАМ дорослих виявило, що перехід від комбінованого лікування ЛАМ+ АДФ до монотерапії АДФ не має ні переваг, ні шкоди серед пацієнтів з сероконверсією порівняно з комбінованим лікуванням ЛАМ+ АДФ, оцінених після 12 місяців монотерапії АДФ (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 43 пацієнтів, резистентних до ЛАМ встановило, що перехід від ЛАМ до комбінованого лікування АДФ+ ЛАМ не має ні переваг, ні шкоди серед пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<1 000 копій/мл) порівняно з переходом від ЛАМ до АДФ, оцінених в кінці 12 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 43 пацієнтів, резистентних до ЛАМ встановило, що перехід від ЛАМ до комбінованого лікування АДФ+ ЛАМ не має ні переваг, ні шкоди серед пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з переходом від ЛАМ до АДФ, оцінених в кінці 12 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 42 резистентних до ЛАМ встановило, що перехід від ЛАМ до комбінованого лікування АДФ+ ЛАМ має переваги щодо зниження відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<1 000 копій/мл) і збільшення пацієнтів з нормалізацією переходу від ЛАМ до АДФ, оцінених в кінці 12 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 26 пацієнтів, які відповіли на попереднє лікування впродовж більше 3-х років визначило, що перехід від ЛАМ до ЕТВ не має ні переваг, ні шкоди серед пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ ( $<2,6 \log_{10}$  копій/мл) порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ, оціненим в кінці, в середньому 24 місяць лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 26 пацієнтів, які відповіли на попереднє лікування впродовж більше 3-х років визначило, що перехід від ЛАМ до ЕТВ має переваги щодо зниження відсотку пацієнтів з вірусологічним проривом і визначеною мутацією резистентності до ЛАМ порівняно з триваючим лікуванням ЛАМ, оціненим в кінці, в середньому 24 місяць лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 45 пацієнтів, які раніше отримували лікування ЕТВ і з негативним рівнем ДНК ВГВ ( $<100$  копій/мл) встановило, що перехід в лікуванні від ЕТВ до ЛАМ може бути шкідливим для пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ ( $<100$  копій/мл) порівняно з триваючим лікуванням ЕТВ, оціненим наприкінці 96 тижня лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 45 пацієнтів, які раніше отримували лікування ЕТВ і з негативним рівнем ДНК ВГВ ( $<100$  копій/мл) встановило, що перехід в лікуванні від ЕТВ до ЛАМ не має ні переваг, ні шкоди серед пацієнтів з нормалізацією АЛТ порівняно з триваючим лікуванням ЕТВ, оціненим в кінці 96 тижня лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 45 пацієнтів, які раніше отримували лікування ЕТВ і з негативним рівнем ДНК ВГВ встановило, що перехід в лікуванні від ЕТВ до ЛАМ може бути шкідливим щодо випадків резистентності порівняно з триваючим лікуванням ЕТВ, оціненим наприкінці 96 тижня лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **11.1.6.3 Комбіноване лікування в досягненні ремісії активності ВГВ для HBeAg-негативних дорослих**

Одне рандомізоване дослідження 360 осіб виявило перевагу лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2а та ЛАМ порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а щодо наступних результатів:

- відсоток осіб з ДНК ВГВ  $<20\,000$  копій/мл (оцінених наприкінці 48 тижнів лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінених наприкінці 48 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).
- Одне рандомізоване дослідження 360 осіб не виявило переваг лікування Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і ЛАМ порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а щодо наступних результатів:
- зниження ( $\log_{10}$ ) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінених наприкінці 48 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- зниження ( $\log_{10}$ ) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінених наприкінці 24 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з ДНК ВГВ  $<20\,000$  копій/мл (оцінених наприкінці 24 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з втратою HBeAg (нарахованих наприкінці 24 тижня спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з сероконверсією HBeAg (нарахованих наприкінці 24 тижня спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (нарахованих наприкінці 24 тижня спостереження) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з гістологічним поліпшенням (нарахованих наприкінці 24 тижня спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- резистентність (генотипова мутація) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 360 осіб виявило перевагу Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЛАМ порівняно з ЛАМ щодо наступних результатів:

- зниження ( $\log_{10}$ ) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінених в кінці 48 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з ДНК ВГВ  $<20\,000$  копій/мл (оцінених в кінці 48 тижнів лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінених наприкінці 48 тижнів лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- зниження ( $\log_{10}$ ) ДНК ВГВ (копій/мл) (оцінених в кінці 24 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з ДНК ВГВ  $<20\,000$  копій/мл (оцінених в кінці 24 тижнів лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з втратою HBsAg (оцінених наприкінці 24 тижнів спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінених наприкінці 24 тижнів спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- резистентність (генотипова мутація) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 360 осіб не виявило відмінностей між Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЛАМ порівняно з ЛАМ в досягненні наступних результатів:

- відсоток осіб з сероконверсією HBsAg (оціненою наприкінці 24 тижнів спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з гістологічним поліпшенням (оціненим наприкінці 24 тижня спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 48 осіб не виявило відмінностей між Пег-ІФН  $\alpha$ -2b+ ЛАМ порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b серед наступних результатів:

- нормалізація АЛТ кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- сероконверсія HBsAg після 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізовані дослідження 171 осіб не виявило відмінностей між Пег-ІФН  $\alpha$ -2b+ ЛАМ порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2b в наступних результатах:

- нормалізація АЛТ після 24 тижнів спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ в кінці 24 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 осіб виявило перевагу Пег-ІФН  $\alpha$ + АДФ порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$  в наступних результатах:

- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінених наприкінці 48 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 осіб не виявило переваг Пег-ІФН  $\alpha$ + АДФ порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$  в наступних результатах:

- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено в кінці 48 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінених в кінці 24 тижня спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінених наприкінці 24 тижня спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з втратою HBsAg (оцінених наприкінці 24 тижня спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 80 осіб виявило перевагу ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ у наступних результатах:

- нормалізація АЛТ – на 6 місяці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).  
Одне рандомізоване дослідження 50 осіб виявило перевагу ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ у наступних результатах:

- негативний рівень ДНК ВГВ – на 24 місяці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ – на 24 місяці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- вірусологічний прорив – на 24 місяці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- вірусологічна резистентність – після 6 місяців спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 80 осіб не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ в досягненні наступних результатів:

- негативний рівень ДНК ВГВ – на 6 місяці лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 50 осіб не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ в досягненні таких результатів:

- припинене лікування через появу побічних ефектів – на 24 місяці лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 78 осіб не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ в досягненні наступних результатів:

- негативний рівень ДНК ВГВ – після 27 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ – після 27 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- вірусологічні прорив – на 12 місяці лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- гістологічне поліпшення – на 12 місяці лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 128 осіб виявили перевагу ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ у наступних результатах:

- негативний рівень ДНК ВГВ – на 12 місяці лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- вірусологічна резистентність – на 12 місяці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 128 осіб не виявили відмінностей між ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ по досягненню таких результатів:

- нормалізація АЛТ – на 12 місяці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 128 осіб виявили перевагу ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ у наступних результатах:

- вірусологічний прорив (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 128 осіб не виявили відмінностей між ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ в досягненні таких результатів:

- негативний рівень ДНК ВГВ – після 6 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ – після 6 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Три рандомізованих дослідження 162 осіб виявили перевагу ІФН  $\alpha$ + ЛАМ порівняно з ЛАМ у наступних результатах:

- вірусологічна резистентність (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

#### **11.1.6.4 Комбіноване лікування в досягненні ремісії активності ВГВ для резистентних до ЛАМ дорослих**

Два рандомізованих дослідження 126 осіб виявили перевагу АДФ+ ЛАМ порівняно з ЛАМ в досягненні наступних результатів:

- негативний рівень ДНК ВГВ в кінці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ в кінці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- втрата HBeAg в кінці лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- резистентність в кінці лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 126 осіб не виявили відмінностей між АДФ+ ЛАМ порівняно з ЛАМ по досягненню таких результатів:

- сероконверсія HBeAg в кінці лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 39 осіб не виявило відмінностей між АДФ+ ЛАМ порівняно з АДФ в досягненні таких результатів:

- зниження ДНК ВГВ (оцінюється в кінці 48 тижнів лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГВ (<1000 копій/мл) (оцінено наприкінці 48 тижнів лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з втратою НВеАg (оцінено наприкінці 48 тижнів лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з сероконверсією (оцінено в кінці 48 тижнів лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено наприкінці 48 тижнів лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб, які припинили лікування через появу побічних ефектів (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 105 осіб не виявило відмінностей між ЕМТ + ТНФ порівняно з ТНФ в досягненні таких результатів:

- ДНК ВГВ < 400 копій/мл через 24 тижні лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

#### **11.1.6.5 Комбіноване лікування в досягненні ремісії активності ВГВ дорослих, додатково інфікованих**

Одне рандомізоване дослідження 61 осіб виявило перевагу Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і АДФ порівняно з АДФ у наступних результатах:

- очищення РНК ВГД в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- очищення РНК ВГД після 24 тижнів спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено в кінці 48 тижнів лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено наприкінці 24 тижнів спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 60 осіб не виявило відмінностей між Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і АДФ порівняно з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а в наступних результатах:

- очищення РНК ВГД в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- очищення РНК ВГД після 24 тижнів спостереження (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено в кінці 48 тижнів лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено наприкінці 24 тижнів спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 26 осіб не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b + ЛАМ порівняно з ІФН  $\alpha$ -2b у досягненні таких результатів:

- відсоток осіб з позитивним рівнем ДНК ВГД (оцінено наприкінці 48 тижнів лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено наприкінці 48 тижнів лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (нарахованих наприкінці 96 тижнів спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- летальність (96 тижнів спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб, які перенесли трансплантацію печінки (оцінено наприкінці 96 тижнів спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 31 особи виявило перевагу лікування ІФН  $\alpha$ -2b+ ЛАМ порівняно з ЛАМ за наступними результатами:

- відсоток осіб з негативним рівнем ДНК ВГД (оцінено наприкінці 12 місяців лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено в кінці 12 місяців лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 31 осіб не виявило відмінностей між ІФН  $\alpha$ -2b+ ЛАМ порівняно з ЛАМ по досягненню таких результатів:

- відсоток осіб з позитивним рівнем ДНК ВГД (оцінено наприкінці 6 місяців спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток осіб з нормалізацією АЛТ (оцінено наприкінці 6 місяців спостереження) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

#### 11.1.6.6 Ступінчасте протівірусне лікування дітей з ХГВ

Одне рандомізоване дослідження 122 НВеАg-позитивних дітей встановило, що ІФН  $\alpha$  може бути шкідливим для частини дітей з втратою НВеАg і сероконверсією порівняно зі ступінчастою терапією ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ і наступним ЛАМ, оцінені в кінці 6 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 122 НВеАg-позитивних дітей встановило, що ІФН  $\alpha$  може бути шкідливим щодо зниження відсотку дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (поріг не вказаний) порівняно зі ступінчастим лікуванням ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ і наступним ЛАМ, оцінені в кінці 6 місяців лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 122 НВеАg-позитивних дітей встановило, що ІФН  $\alpha$  не має ні користі, ні шкоди порівняно зі ступінчастим лікуванням ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ з подальшим лише ЛАМ в наступних результатах:

- відсоток дітей з сероконверсією НВsАg, оцінених наприкінці 6 місяців лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з втратою НВеАg при оцінці 6 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з сероконверсією при оцінці в 6 і 12 місяців спостереження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 122 НВеАg-позитивних дітей припустило, що поодинокі ІФН  $\alpha$  може бути шкідливим щодо скорочення частки дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (поріг не вказаний) порівняно з послідовним лікуванням ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ з подальшим лише ЛАМ, якщо оцінювати через 6 і 12 місяців спостереження. (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 122 НВеАg-позитивних дітей припустило, що ІФН  $\alpha$  може бути шкідливим для частини дітей з втратою НВеАg і нормалізацією АЛТ порівняно з послідовним лікуванням ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ з подальшим лише ЛАМ при оцінці через 12 місяців спостереження. (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 122 НВеАg-позитивних дітей припустило, що ІФН  $\alpha$ + ЛАМ з подальшим лише ЛАМ може бути кращим, ніж тільки ІФН  $\alpha$  щодо наступних результатів:

- відсоток дітей з втратою НВеАg (6 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з сероконверсії (6 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ (не вказано поріг) (6 місяців) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з сероконверсією (6 місяців спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ (поріг не вказано) (6 місяців спостереження) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ (поріг не вказано) (12 місяців спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ (12 місяців спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).



Одне рандомізоване дослідження 122 НВеАg-позитивних дітей припустило, що ІФН  $\alpha$  + ЛАМ з подальшим лише ЛАМ є ні корисним, ні шкідливим порівняно з ІФН  $\alpha$  щодо наступних результатів:

- відсоток дітей з НВsАg сероконверсії (6 місяців) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з втратою НВеАg (6 місяців спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з втратою НВеАg (12 місяців спостереження) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з сероконверсії (12 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження з 152 НВеАg-позитивних дітей припустили, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$ + ЛАМ з подальшим лише ЛАМ є ні корисним, ні шкідливим порівняно з послідовним лікуванням ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ з подальшим лише ЛАМ щодо наступних результатів:

- відсоток дітей з втратою НВеАg (12 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з сероконверсією (12 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з кліренсом НВsАg (12 місяців) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з сероконверсією НВsАg при оцінці в 12 місяців (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- відсоток дітей з негативним рівнем ДНК ВГВ (поріг нез'ясований), оцінений в 12 місяців (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- кліренс НВеАg (18 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- сероконверсія анти-НВе (18 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ (18 місяців) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 120 НВеАg-позитивних дітей виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$ + ЛАМ має переваги у частини дітей з втратою НВеАg порівняно зі ступінчастою терапією ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ і наступним ЛАМ при оцінці в 24 місяці (спостереження) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 120 НВеАg-позитивних дітей виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$ + ЛАМ має переваги у частини дітей з нормалізацією АЛТ порівняно зі ступінчастою терапією ЛАМ з подальшим ІФН  $\alpha$ + ЛАМ і наступним ЛАМ при оцінці в 24 місяці (спостереження) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 120 НВеАg-позитивних дітей виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$ + ЛАМ не має ні переваг, ні користі у частини дітей з сероконверсією до анти-НВе (24 місяці) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ) або негативним рівнем ДНК ВГВ (24 місяці) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 32 НВеАg-позитивних дітей виявило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$ + ЛАМ не має переваг у наступних результатах:

- нормалізація АЛТ (12 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- очищення НВsАg (18 місяців) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- сероконверсія анти-НВs (18 місяців) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ (18 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 177 НВеАg-позитивних дітей показали, що одночасна комбінація лікування ІФН  $\alpha$ + ЛАМ краще, ніж ступінчаста терапія ЛАМ впродовж 2 місяців з наступним додаванням ІФН  $\alpha$ -2а (6 місяців) у наступних результатах:

- анти-НВе сероконверсія (12 місяців) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- анти-НВе сероконверсія (18 місяців) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- нормалізація АЛТ 24 місяці (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- анти-НВе сероконверсія (24 місяці) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ (24 місяці) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 177 НВеАg-позитивних дітей встановило, що комбіноване лікування ІФН  $\alpha$ + ЛАМ не має ні переваг, ні шкоди у наступних результатах:

- нормалізація АЛТ (12 місяців) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ (12 місяців) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- прорив ДНК ВГВ (12 місяців) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);

- нормалізація АЛТ (18 місяців) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- негативний рівень ДНК ВГВ (18 місяців) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ);
- прорив ДНК ВГВ (18 місяців) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- прорив ДНК ВГВ (24 місяці) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- анти-НВs сероконверсії (24 місяці) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **11.1.7 Економічні доказові дані**

Не було виявлено жодних аналізів економічної ефективності, які б порівнювали всі методи лікування пацієнтів з ХГВ.

Одне дослідження встановило, що в популяції пацієнтів з резистентним до ЛАМ ВГВ стратегія переходу або додавання ТНФ буде економічно ефективною, із зростаючими співвідношеннями економічної ефективності від £ 14 051 і £ 18 501 порівняно із відсутністю лікування, відповідно. Обидві стратегії представляють краще співвідношення ресурсів NHS, ніж перехід на ЕТВ, АДФ і комбінації АДФ і ЛАМ. Це дослідження було частково застосоване і мало незначні обмеження.

Одне дослідження встановило, що в популяції пацієнтів з резистентним до ЛАМ ВГВ стратегія переходу на ЕТВ, імовірно, буде менш дороговартісною і більш ефективною, ніж стратегія переходу на АДФ, проте це дослідження не враховує терапевтичну резистентність або ЕТВ, або АДФ. Це дослідження було частково застосоване і мало потенційно серйозні обмеження.

Одне дослідження показало, що стратегія розпочинання з ТНФ з подальшим переходом на ЛАМ буде економічно ефективною із зростаючим співвідношенням економічної ефективності від £ 18 980 і £ 19 600 порівняно зі стратегією розпочинання з ЛАМ і переходом на ТНФ, відповідно. Порівняно зі стратегією лікування ЛАМ і подальшим комбінованим лікуванням ЛАМ та ТНФ, стратегія розпочинання з ТНФ з подальшою комбінацією ТНФ та ЛАМ будуть також, імовірно, економічно ефективними, з КЕДВ £ 5 400, Це дослідження було частково застосоване і мало незначні обмеження.

Одне дослідження показало, що стратегія розпочинання з ТНФ з подальшим ЛАМ і переходом на ЕТВ навряд чи буде рентабельною при готовності платити £ 20 000 і £ 30 000 за QALY, хоча існує невизначеність у цьому висновку у зв'язку з дуже невеликими відмінностями в додатковій платі та додатковому поліпшенні здоров'я порівняно зі стратегією лікування ТНФ з подальшою комбінацією ТНФ та ЛАМ. Це дослідження було частково застосоване та мало незначні обмеження.

Одне дослідження показало, що стратегія розпочинання з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим ЛАМ, а потім – АДФ як терапією порятунку, якщо розвинеться стійкість до ЛАМ, навряд чи буде рентабельним при готовності платити £ 20 000 за здобутий QALY; однак, існує невизначеність в цьому результаті через дію ставки дисконтування стосовно майбутніх витрат і вигод. Якщо майбутні витрати були знижені більше, а вигоди знижені менше, стратегія, імовірно, буде досить рентабельною. Це дослідження було частково застосоване та мало потенційно серйозні обмеження.

Одне дослідження показало, що стратегія розпочинання з Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з подальшим переходом на АДФ навряд чи буде рентабельною порівняно зі стратегією переходу на ЛАМ з або без терапії порятунку на основі АДФ, розвинеться стійкість до ЛАМ. Це дослідження було частково застосовано і мало потенційно серйозні обмеження.

### **11.1.8 Економічне моделювання в охороні здоров'я**

#### **11.1.8.1 Огляд моделей**

Коротка інформація нової економічної оцінки, яка проводилася для того, щоб відповісти на це питання можна знайти нижче. Повну версію методів і результатів див. Додаток І.

## Популяція

Ця модель була розроблена з метою розгляду гіпотетичної популяції HBeAg-позитивних, раніше нелікованих нуклеоз(т)идами дорослих (віком  $\geq 18$  років) з позитивним рівнем ДНК ВГВ і ознаками активної фази хвороби печінки, для яких противірусне лікування (ІФН або лікування нуклеоз(т)идами) вважається доцільним, і гіпотетичну популяцію HBeAg-негативних дорослих з позитивним рівнем ДНК ВГВ.

## Компаратори

Ця модель була розроблена для оцінки економічної ефективності різних варіантів монотерапії та комбінованого лікування нуклеоз(т)идами, що виконувалися після призначення курсу Пег-ІФН  $\alpha$ -2а або після розвитку резистентності до початкового лікування аналогами нуклеоз(т)идів. На практиці існує кілька факторів, які впливають на вибір послідовних варіантів лікування. Враховуючи дослідження *in vitro* та *in vivo*, стало добре відомо, що резистентність до ЛАМ має перехресну резистентність до інших нуклеозидів, які спільно використовують ту ж ділянку дії (L-нуклеозиди) і зменшує чутливість до ЕТВ (табл. 194). З іншого боку, мутанти, стійкі до АДФ, зазвичай, залишаються чутливими до L-нуклеозидів та ЕТВ (табл. 194). Коли пацієнти лікуються послідовно препаратами, які мають перехресну резистентність, терапія другої лінії не тільки менш ефективна, але може також призвести до резистентності до препаратів.<sup>113</sup>

Інший фактор, який скеровує вибір відповідних методів лікування є те, що деякі лікарські засоби при використанні в комбінації можуть призвести до токсичного ураження нирок (АДФ і ТНФ).

Чотири правила були визначені до того, як обирати, які втручання увійдуть в аналіз:

1. АДФ не буде частиною будь-якого ступінчастого лікування на тій підставі, що ТНФ, інший препарат, який націлений на ту ж молекулярну ділянку, є і дешевшим, і ефективнішим.
2. Не буде використовуватися послідовне лікування, яке додає ризик токсичного ураження нирок при початку лікування другою лінією.
3. Не буде використовуватися послідовне лікування, яке викликає перехресну резистентність між першою і другою лініями терапії.
4. Не буде оцінюватись послідовність в лікуванні з використанням одного ЛАМ (тобто не в комбінації), оскільки має дуже високий ризик резистентності (80% впродовж п'яти років) для того, щоб застосовуватись в постійній практиці. Це лікування, однак, може бути використане в поєднанні з іншими видами лікування, оскільки це запобігає збільшенню резистентності.

Якщо у пацієнта, інфікованого вірусом розвивається стійкість до другого препарату, передбачається, що він припиняє все противірусне лікування (отримуючи підтримуюче лікування з цього моменту).

Комбінації аналогів нуклеоз(т)идів не були включені в якості першої лінії лікування в цій моделі. Оскільки Пег-ІФН  $\alpha$ -2а+ ЛАМ, як терапія першої лінії, оцінювалась в дослідженнях, включених в клінічний огляд, робоча група вирішила включити цю стратегію в рамках моделі. Оскільки не було включено жодного дослідження Пег-ІФН  $\alpha$ -2а + нові аналоги нуклеоз(т)идів для пацієнтів, які раніше не лікувались, ці комбінації не були включені в модель.

Пег-ІФН  $\alpha$ -2b та ЕМТ+ ТНФ не були включені в якості компараторів в моделі тому, що в даний час немає опублікованих РКД, де Пег-ІФН  $\alpha$ -2b або ЕМТ + ТНФ порівняно з будь-яким іншим препаратом, були включені в клінічний огляд. Таким чином, ці препарати не можуть бути включені в мережевий метааналіз (див. Додаток J). ТБВ не входить в якості компаратора в моделі, оскільки на даний час не рекомендується для лікування пацієнтів з ВГВ (ТА 154).

**Таблиця 194: Антивірусна перехресна резистентність при ХГВ – від Zoulim 2012<sup>113</sup> і Zoulim&Locarnini 2009<sup>112</sup>**

Маршрут	Варіант мутації	ЛМВ	ЕТВ	АДФ	ТНФ
	Дикий тип	Ч	Ч	Ч	Ч
L-нуклеозид (ЛМВ)	M204I/V	Р	ПЧ	Ч	Ч
Ацикличний фосфат (АДФ)	N236T	Ч	Ч	Р	ПЧ
Спільний (ЛМВ, АДФ)	A181T/V	Р	Ч	Р	ПЧ
Подвійний (АДФ, ТНФ)	A181T/V + N236T	Р	Ч	Р	Р
D-циклопентан (ЕТВ)	L180M + M204V/I± I169± T184	Р	Р	Ч	Ч

ПЧ= проміжна чутливість; Р= резистентний; Ч= чутливий. Телбівудин не був включений як компаратор в даній моделі (відповідно до ОМТ 154).

**Таблиця 195: Компаратори, включені в модель**

	Послідовна лікарська терапія (додавання чи монотерапія)
1	Немає лікування (плацебо)
2	Пег-ІФН $\alpha$ -2а → ТНФ → ЕТВ
3	Пег-ІФН $\alpha$ -2а → ЕТВ → ТНФ
4	Пег-ІФН $\alpha$ -2а → ТНФ → ТНФ + ЛМВ
5	Пег-ІФН $\alpha$ -2а → ТНФ → ТНФ + ЕТВ
6	Пег-ІФН $\alpha$ -2а → ЕТВ → ЕТВ + ТНФ
7	Пег-ІФН $\alpha$ -2а → ЕТВ → ТНФ + ЛМВ
8	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛМВ → ТНФ → ЕТВ
9	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛМВ → ЕТВ → ТНФ
10	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛМВ → ТНФ → ТНФ + ЛМВ
11	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛМВ → ТНФ → ТНФ + ЕТВ
12	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛМВ → ЕТВ → ЕТВ + ТНФ
13	Пег-ІФН $\alpha$ -2а + ЛМВ → ЕТВ → ТНФ + ЛМВ
14	ТНФ → ЕТВ
15	ЕТВ → ТНФ
16	ТНФ → ТНФ + ЛМВ
17	ТНФ → ТНФ + ЕТВ
18	ЕТВ → ЕТВ + ТНФ
19	ЕТВ → ТНФ + ЛМВ

З повним переліком виключених компараторів можна ознайомитися в Додатку І

#### **Часові рамки, перспективи, використані ставки дисконтування**

Аналіз був проведений з позиції NHS і особистих соціальних служб, відповідно до принципів методології NICE.<sup>72</sup> Відповідні витрати склалися з вартості кожного противірусного препарату, моніторингу під час терапії, і витрат, пов'язаних з прогресуючою хворобою печінки. Усі витрати представлені в 2010/11 британських фунтах. Головним показником результату є якість життя з поправкою на рік (QALY). Ця модель була оцінена впродовж усього життя з витратами і QALY, дисконтованих за ставкою 3,5% на рік. Альтернативна ставка дисконтування склала 1,5% для QALY і 3,5% для вартості, яка досліджувалась в аналізі чутливості.

### 11.1.8.2 Підхід до моделювання

Перебіг ХГВ можна розділити на окремі фази перемінної тривалості, які характеризуються і діагностуються на підставі серологічних HBeAg/анти-HBe, сироваткового рівня ДНК ВГВ і аланінамінотрансферази (АЛТ). Для того, щоб оцінити вплив короткострокових серологічних і вірусологічних змін на довгострокові результати у людей з ХГВ, модель ілюструє природний перебіг ХГВ. Прогресування хвороби було змодельовано як переміщення між 11 стадіями хвороби в перехідній моделі Маркова (рис.14).

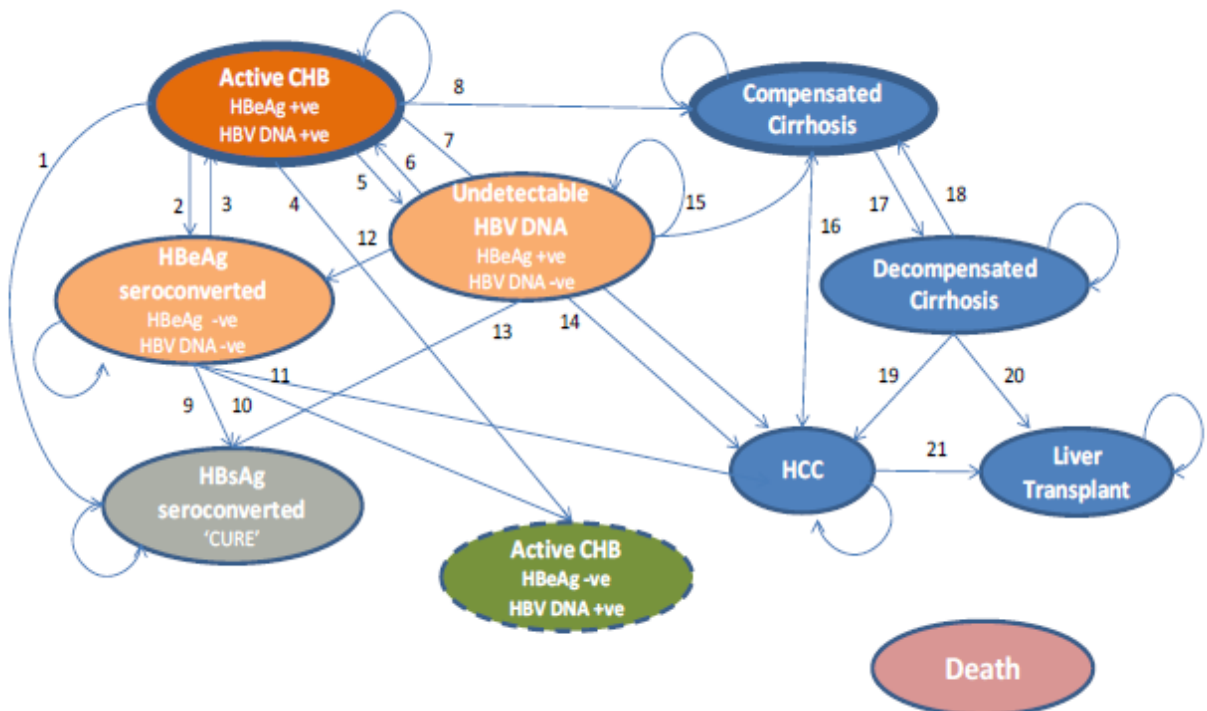
Ефективність кожного противірусного препарату оцінювалась застосуванням результатів лікування клінічного огляду до природної (початковий стан) швидкості розвитку сероконверсії HBeAg та негативного рівня ДНК ВГВ. П'ятирічні рівні резистентності кожного препарату були зібрані з клінічної літературі. При розвитку резистентності до лікарського засобу, пацієнти були переведені на інший. HBeAg-позитивні пацієнти мали також право на «серореверсію» в залежності від типу лікування противірусним препаратом (Пег-ІФН  $\alpha$ -2a, нуклеотиди, нуклеозиди).

Таким чином, різниця між лікуваннями визначається відсотком пацієнтів, які досягли сероконверсії, негативного рівня ДНК ВГВ темпами серореверсії і розвитком резистентності. Змінюючи серологічний, біохімічний, гістологічний або вірусологічний стан пацієнтів, різні противірусні препарати призводять до різних темпів прогресування хвороби, в яких вони більш-менш схильні до розвитку прогресуючої хвороби печінки, карциноми, трансплантації печінки і смерті.

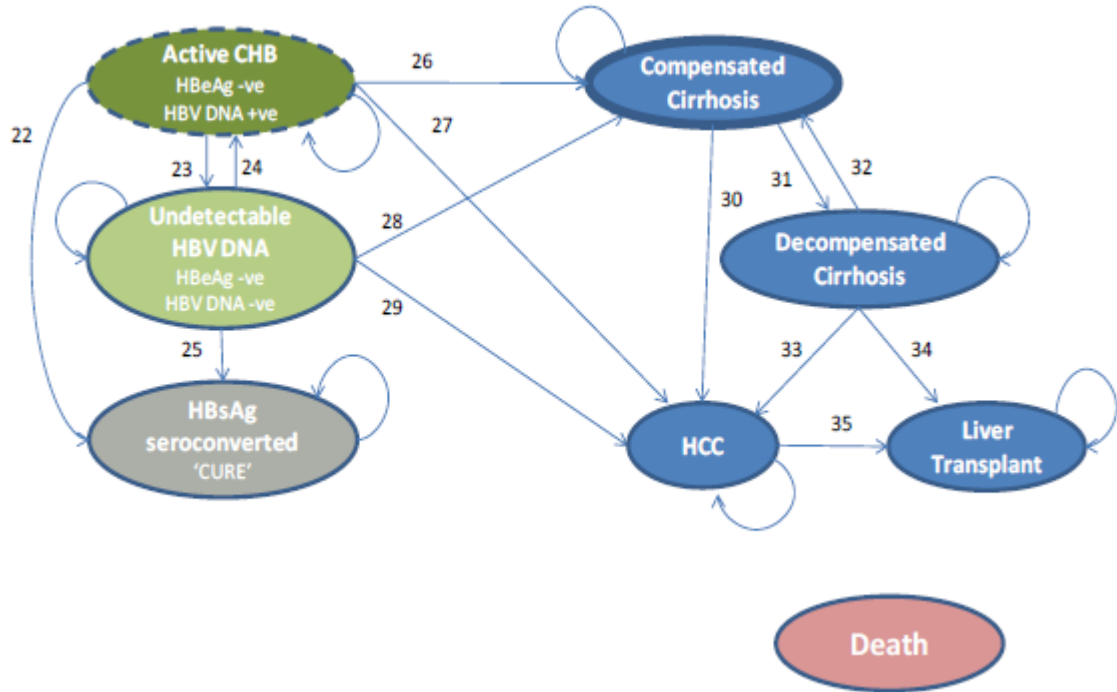
Модель передбачала, що люди можуть відчувати спонтанні поліпшення у стані або зниження вірусного навантаження, але метою лікування є підвищення імовірності вірусної супресії та неактивного носійства вище рівнів, що спостерігалися у нелікованих пацієнтів. Модель також дозволяє будь-якому противірусному лікуванню мати вплив на прогноз пацієнтів в різних стадіях, незалежно від вірусного навантаження та виду лікування. Лікування впливає на ризик прогресування хвороби. Пацієнти втрачають вірусне навантаження з різними швидкостями залежно від лікування.

**Рис. 14: Основні варіанти перебігу хвороби**

#### HBeAg-позитивний ХГВ



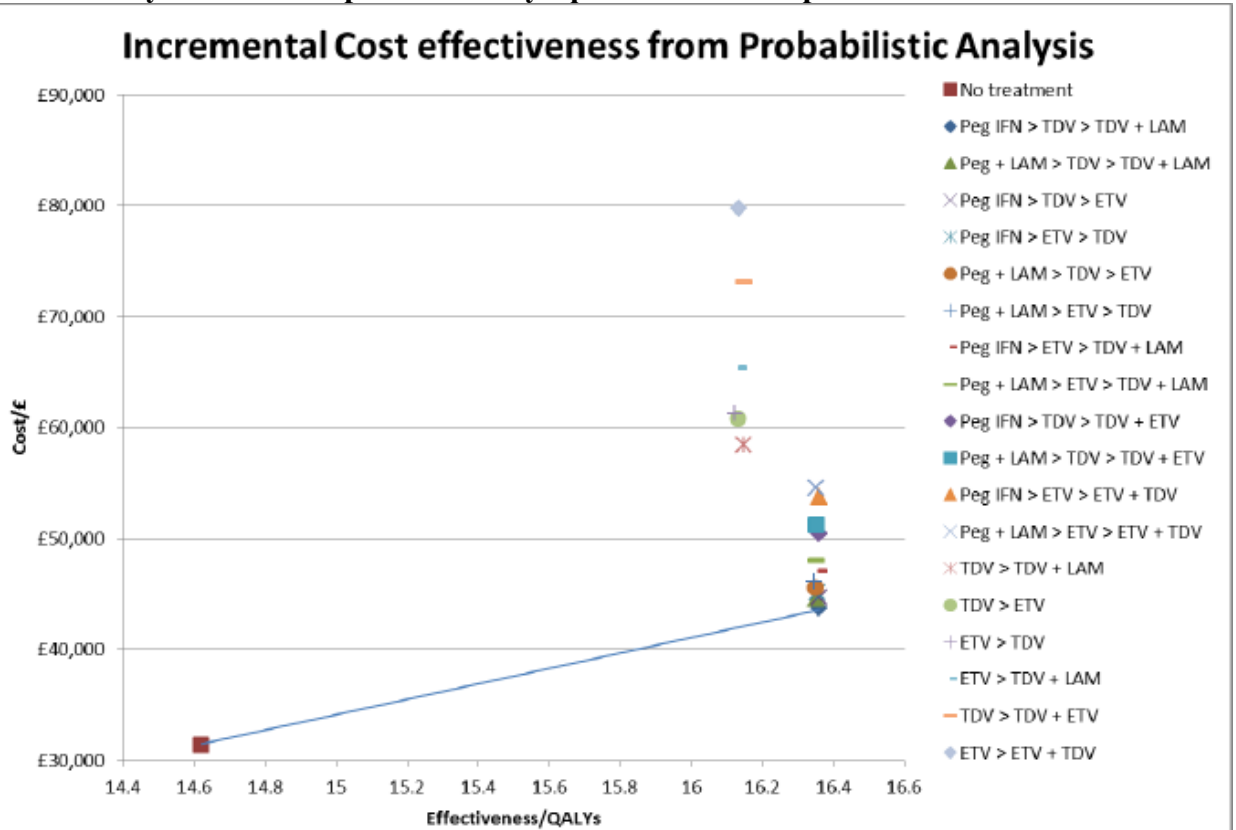
### НВеАg-негативний ХГВ



#### 11.1.8.3 Результати основних випадків

Рис. 15 показує, що, коли витрати і ефекти кожного втручання порівнюються, всі заходи є більш ефективними, ніж відсутність лікування. Проте всі послідовності в лікуванні мають більш високу вартість, ніж відсутність лікування. Послідовність, яка вважається найбільш економічною ефективною порівняно з іншими послідовностями в тому числі без лікування є послідовність, яка включає в себе Пег-ІФН, у пацієнтів, які не відповіли на лікування, перейшли на ТНФ як препарат другої лінії, а потім, якщо це не вдається, додають ЛАМ до ТНФ, що є економічно ефективним. Цей результат має імовірність ефективності витрат 70%. Варіант, який має наступну високу імовірність економічно ефективної стратегії є Пег-ІФН та ЛАМ з початку. Така імовірність становить близько 24%. Це означає, що додавання ЛАМ до Пег-ІФН може бути ефективним, однак два препарати є достатньо взаємозамінні.

Рис.15: Результати імовірного аналізу ефективності витрат



Розбивка результатів в таблиці 196 показує, що відмінності у витратах і ефективності між усіма втручаннями незначні. КЕДВ економічно ефективного компаратора Пег-ІФН >ТНФ>ТНФ+ЛАМ становить £7488, що значно нижче стандартного порогового значення у £ 20 000 за QALY. Оскільки багато КЕДВ показують, що лікування переважає, вироблення чистої грошової вигоди дозволяє нам побачити, які варіанти були б краще, якщо пацієнт не переносить ЛАМ або ТНФ. Це показує, що стратегія Пег-ІФН> ТНФ> ЕТВ і Пег-ІФН+ЛАМ> ТНФ> ЕТВ є наступним кращим варіантами. Однак, імовірний аналіз також дозволяє нам мати мінімальний і максимальний ранг, це показує, що існує велика кількість невизначеності в результатах.

Таблиця 196: Результати імовірного аналізу економічної ефективності

Стратегія	Вартість	Ефект	КЕДВ	Чиста грошова вигода	Ранг (Макс – Мін)
Немає лікування	£32 754	14,618			
Пег-ІФН> ТДФ> ТДФ+ ЛАМ	£45 794	16,359	£7 488	£281 395	1 (6–1)
Пег-ІФН+ ЛАМ> ТДФ> ТДФ+ ЛАМ	£46 495	16,351	£7 930	£280 523	2 (7–1)
Пег-ІФН> ТДФ> ЕТВ	£46 856	16,358	£8 105	£280 303	3 (7–2)
Пег-ІФН> ЕТВ> ТДФ	£47 547	16,355	£8 516	£279 554	4 (8–2)
Пег-ІФН+ ЛАМ> ТДФ> ЕТВ	£47 680	16,349	£8 625	£279 292	5 (10–2)
Пег-ІФН+ ЛАМ> ЕТВ> ТДФ	£48 416	16,347	£9 061	£278 516	6 (10–2)
Пег-ІФН> ЕТВ> ТДФ+ ЛАМ	£49 657	16,358	£9 713	£277 508	7 (11–4)
Пег-ІФН+ ЛАМ> ЕТВ> ТДФ+ ЛАМ	£50 370	16,350	£10 172	£276 627	8 (11–4)
Gtu-ІАУ> NLA> NLA+ ЕТВ	£52 767	16,359	£11 492	£274 422	9 (13–5)
Пег-ІФН+ ЛАМ> ТДФ> ТДФ+ ЕТВ	£53 389	16,351	£11 908	£273 629	10 (14–4)
Пег-ІФН> ЕТВ> ЕТВ+ ТДФ	£56 615	16,358	£13 711	£270 550	11 (15–6)
Пег-ІФН+ ЛАМ> ЕТВ> ЕТВ+ ТДФ	£57 250	16,350	£14 145	£269 747	12 (16–8)
ТДФ> ТДФ+ ЛАМ	£59 150	16,146	£17 271	£263 778	13 (14–7)

Стратегія	Вартість	Ефект	КЕДВ	Чиста грошова вигода	Ранг (Макс – Мін)
ТДФ> ЕТВ	£61 646	16,130	£19 107	£260 958	14 (16–10)
ЕТВ> ТДФ	£62 222	16,123	£19 577	£260 243	15 (16–11)
ЕТВ> ТДФ+ ЛАМ	£66 223	16,135	£22 068	£256 470	16 (17–15)
ТДФ> ТДФ+ ЕТВ	£73 643	16,146	£26 753	£249 285	17 (18–15)
ЕТВ> ЕТВ+ ТДФ	£80 572	16,135	£31 530	£242 121	18 (18–17)

### 11.1.9 Звіт мережевого метааналізу

Багатоступеневий мережевий метааналіз Bayesian (ММА) був виконаний для оцінки відносної ефективності різних протівірусних лікувань за допомогою всіх необхідних РКД (непрямі та прямі порівняння лікування; моно-, поєднане і ступінчасте лікування), включені в докази клінічного огляду (звичайний попарний метааналіз). Розділ з повним ММА (у тому числі протоколів ММА, методів, результатів і обговорення та кодів Winbug) можна знайти у додатку J. Негативний рівень ДНК ВГВ (<300 копій/мл) і сероконверсії в кінці одного року лікування вважалися двома найбільш важливими результатами в оцінці ефективності лікування. WinBugs версія 1.4 була використана для аналізу. У цілому шість мережевих мета-аналізів були запропоновані:

#### НВеАg-позитивні неліковані нуклеоз(т)идами пацієнти з ХГВ

1. Негативний рівень ДНК ВГВ (<300 копій/мл).
2. Сероконверсія НВеАg.

#### Резистентні до ламівудину НВеАg-позитивні пацієнти з ХГВ

3. Негативний рівень ДНК ВГВ (<300 копій/мл).
4. Сероконверсія НВеАg.

#### НВеАg-негативні неліковані нуклеоз(т)идами пацієнти з ХГВ

5. Негативний рівень ДНК ВГВ (<300 копій/мл).

#### Резистентні до ламівудину НВеАg-негативні пацієнти з ХГВ

6. Негативний рівень ДНК ВГВ (<300 копій/мл).

В цілому, багато досліджень навели відсоток пацієнтів з таким негативним рівнем ДНК ВГВ з використанням різних порогів і/або одиниць виміру (залежно від чутливості аналізу ДНК ВГВ) і для того, щоб включати всі доступні дані, застосовувалась перевірена статистична формула для виконання граничного перетворення стандартизованого порогового значення <300 копій/мл. Більш детальна інформація про формулу можна знайти в х. Багато досліджень включали змішані популяції пацієнтів лікованих і нуклеоз(т)идами. Щоб бути включеним в мережу нелікованих нуклеоз(т)идами, принаймні, 2/3 від загальної вибірки повинні бути нелікованими нуклеоз(т)идами. Аналіз чутливості проводився з урахуванням дослідження:

- 1) зі 100% пацієнтами, які не лікувались нуклеоз(т)идами і
- 2) які наводили результати з негативним рівнем ДНК ВГВ (<300копій/мл).

Потенційні джерела гетерогенності були вивчені, враховуючи аналіз чутливості, особливо, якщо були помічені значні базові відмінності між групами лікування, наприклад, ДНК ВГВ і АЛТ. ЛАМ був обраний як базовий компаратор за тих обставин, які в повному об'ємі обговорювались в розділі ММА (додаток J).

### Результати

#### НВеАg-позитивні неліковані нуклеоз(т)идами пацієнти з ХГВ

Двадцять одне дослідження було включено в мережу негативного рівня ДНК ВГВ (<300копій/мл). Всі варіанти протівірусного лікування виявилися ефективнішими за плацебо. ЕТВ, ТНФ і ТБВ були значно ефективнішими, ніж ЛАМ. ТНФ показав найбільш високу імовірність досягнення негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) в кінці одного року лікування – 2,4%. В середньому відсоток дорослих з негативним рівнем ДНК ВГВ для



ТНФ був 94,1% (95% ДІ від 75,7 до 98,9%). Що стосується середнього рейтингу, ТНФ посів перше місце з подальшим Пег-ІФН та комбінованим лікуванням ЛАМ та ЕТВ.

Сімнадцять досліджень були включені в мережу сероконверсії НВеАg. Не було жодних статистично значущих відмінностей в протівірусному лікуванні при досягненні цього результату наприкінці одного року лікування Комбіноване лікування ІФН + ЛАМ мало найбільшу імовірність (50,3%) досягнення сероконверсії з подальшим переходом від ЛАМ до комбінованого лікування ЛАМ+ ІФН (32,4%) та ТНФ (7,1%). 95% ДІ середнього значення всіх препаратів значною мірою перекриваються.

### **НВеАg-позитивні пацієнти з ХГВ, резистентні до ЛАМ (секція J.3.1.5 в повному розділі ММА)**

При відсутності даних досліджень ТНФ в популяції резистентних до ЛАМ пацієнтів та враховуючи його клінічне значення в цій групі дослідження, яке базувалося на основі популяції, яка раніше не лікувалась нуклеоз(т)идами, опосередковано використовувались для інформування обох мереж негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) і сероконверсії НВеАg, припускаючи, що ефективність ТНФ порівняна між двома популяціями, визначена в дослідженнях *in vivo* та *in vitro*. Систематичний огляд *in vivo* та *in vitro* досліджень проводили в підтримку цього припущення (додаток J), і він показав, що ЛАМ-мутантні штами (L180M + M204V/I) були чутливі до ТНФ, порівняно з диким типом (без мутації/раніше не лікувались нуклеоз(т)идами). У семи дослідженнях були включені в мережу негативний рівень ДНК ВГВ (<300копій/мл) і сероконверсії.

Для кінцевого результату негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) все протівірусне лікування в мережах значно перевершувало ЛАМ, за винятком АДФ. ТНФ мав найвищу імовірність досягнення цього результату (66,2%) з подальшим комбінованим лікуванням ЕТВ+ АДФ (33,8%). Середній відсоток дорослих з негативним рівнем ДНК ВГВ для ТНФ і комбінованого лікування ЕТВ+ АДФ були 89% (95% ДІ від 51,8 до 98,2%) і 82,4% (95% ДІ від 42,8 до 98%) відповідно. Для сероконверсії НВеАg не було жодних статистично значущих відмінностей між варіантами протівірусного лікування.

### **НВеАg-негативні пацієнти з ХГВ, які не лікувались нуклеоз(т)идами (секція J.3.1.9 в повному розділі ММА)**

Шістнадцять досліджень були включені в мережу негативного рівня ДНК ВГВ (< 300копій/мл). Не було жодних статистично значущих відмінностей серед відсотку пацієнтів, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300копій/мл) між протівірусними лікуваннями. Всі варіанти протівірусного лікування значно перевершують плацебо, але ВР був неточним, як це було запропоновано широким 95% ДІ. ТНФ мав найбільшу імовірність (76,6%) того, щоб бути кращим в лікуванні для досягнення цього результату, з подальшим переходом на ЕТВ (18%).

### **НВеАg-позитивні пацієнти з ХГВ, резистентні до ЛАМ (секція J.3.1.5 в повному розділі ММА)**

Відсутній мережевий метааналіз, оскільки тільки чотири дослідження відповідали критеріям включення та вони не утворюють пов'язаної мережі.

Додаткові деталі даних про модель, придатність або конвергенції і результати аналізу чутливості для всіх мереж, можна знайти в повному розділі ММА (додаток J).

### **Обговорення та висновки**

Підбір всіх моделей був задовільним, про що свідчить залишкове відхилення і відхилення інформаційних критеріїв. Не було знайдено жодних протиріч між даними із звичайного парного метааналізу та даних, отриманих від ММА. Всі аналізи чутливості істотно не змінили результати. Був ряд обмежень, пов'язаних з цим ММА, наприклад, були обмежені дані для певного лікування, зокрема ТНФ. ММА не були виконані для інших результатів, таких як покращення за результатами гістологічного дослідження, резистентність і побічні реакції, всі, які будуть мати важливе значення у прийнятті рішень. Важливо відзначити, що оцінку клінічної ефективності протівірусного лікування слід

враховувати як результат ММА, а також результати звичайного попарного метааналізу (прямі докази). ММА не вивчав ступінчастого противірусного лікування. Окрім того, ХГВ є довічним станом, який вимагає довгострокового лікування і більшість досліджень наводять результати через 1 рік лікування. Подальші обмеження можна знайти в повному розділі ММА.

Виходячи з представлених доказів РКД, наявних на даний час, цей ММА доводить, що ТНФ пов'язаний з високою імовірністю досягнення негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) в НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних не лікованих нуклеоз(т)идами пацієнтів, і НВеАg-позитивних резистентних до ЛАМ пацієнтів, в 1 рік серед усіх розглянутих противірусних препаратів. Комбіноване лікування ІФН+ ЛАМ пов'язане з високою імовірністю досягнення сероконверсії через 1 рік лікування, хоча існує невизначеність навколо результатів, тому їх слід інтерпретувати з обережністю.

### 11.1.10 Рекомендації та посилання на докази

#### 11.1.10.1 Дорослі – монотерапія, комбіноване і ступінчасте лікування

<b>Рекомендації</b>	<p>31. Обговоріть варіанти лікування, побічні реакції і довгострокові прогнози з пацієнтом до початку лікування.</p> <p>32. Повторно оцініть ризик інфікування ВІЛ даної особи до початку лікування і запропонуйте повторне тестування, якщо необхідно.</p> <p>33. Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а рекомендується в якості препарату вибору для початкового лікування дорослих з ХГВ (НВеАg-позитивних чи НВеАg-негативних), в межах своїх ліцензійних показань для призначень. [Ця рекомендація взята з «Адефовір і Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 96)].</p> <p>34. ЕТВ, в межах своєї інструкції до лікарського засобу, рекомендується в якості препарату вибору для лікування людей з НВеАg-позитивним чи НВеАg-негативним ХГВ, яким показане противірусне лікування. [Ця рекомендація взята з «Ентекавір для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 153)].</p> <p>35. ТНФ, в межах своєї інструкції до лікарського засобу, рекомендований в якості препарату вибору для лікування людей з НВеАg-позитивним чи НВеАg-негативним ХГВ, яким показане противірусне лікування. [Ця рекомендація взята з «Тенофовір для лікування гепатиту В» (настанова з оцінки технологій NICE 173)].</p> <p>36. ТБВ не рекомендується для лікування ХГВ. [Ця рекомендація взята з «Телбівудин для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 154)].</p> <p>37. Особи, які в даний час отримують ТБВ, повинні мати можливість для продовження лікування, поки вони та їхні лікарі не вирішать його припинити. [Ця рекомендація взята з «Телбівудин для лікування ХГВ» (настанова з оцінки технологій NICE 154)].</p> <p>38. Не пропонуйте АДФ для лікування ХГВ.</p> <p>39. Особам, які на даний час отримують АДФ, повинні бути запропоновані можливість переходу на інший вид лікування. Запропонуйте ТНФ або ЕТВ залежно від попереднього противірусного лікування: запропонуйте ТНФ пацієнтам з резистентністю до ЛАМ в анамнезі.</p> <p>40. Антивірусне лікування має бути розпочате тільки медичним працівником з відповідною кваліфікацією та досвідом в лікуванні вірусного гепатиту В. Продовження лікування під спільним доглядом сімейного лікаря є доцільним.</p> <p><b>Ступінчасте лікування у дорослих з НВеАg-позитивним ХГВ і</b></p>
---------------------	--

	<p><b>хворобою печінки в стадії компенсації</b></p> <p>41. Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а в якості лікування першої лінії для дорослих з НВеАg-позитивним ХГВ та хворобою печінки в стадії компенсації.<sup>ll</sup></p> <p>42. Розгляньте можливість припинення Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а через 24 тижні після початку лікування, якщо рівень ДНК ВГВ знизився менш ніж на <math>2 \log_{10}</math> МО/мл та/або якщо НВsАg перевищує 20 000 МО/мл, і запропонуйте лікування другої лінії відповідно до рекомендацій 43 і 44.</p> <p>43. Запропонуйте ТНФ як лікування другої лінії для осіб, які не піддаються сероконверсії НВеАg або мають рецидив (стають НВеАg-позитивними після настання сероконверсії) після терапії першої лінії з Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а.</p> <p>44. Запропонуйте ЕТВ в якості альтернативного лікування другої лінії особам, які не переносять ТНФ або якщо це протипоказано.</p> <p>45. Перевірте прихильність до лікування людей, що приймають ТНФ, у яких виявляється ДНК ВГВ на 48 тижні лікування, і, якщо необхідно, надайте підтримку відповідно до лікарської прихильності (настанова з NICE OMT 76).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Якщо ДНК ВГВ залишається такою, що можна виявити тест-системами (позитивний рівень), на 96 тижні і немає анамнезу резистентності до ЛАМ, розгляньте питання додавання ЛАМ до ТНФ.</li> <li>- У пацієнтів з анамнезом резистентності до ЛАМ розгляньте питання додавання ЕТВ до ТНФ.</li> </ul> <p>46. Не припиняйте лікування аналогами нуклеозидів або нуклеотидів через 12 місяців після сероконверсії у пацієнтів з цирозом печінки.</p> <p><b>Ступінчасте лікування у дорослих з НВеАg-негативним ХГВ і хворобою печінки в стадії компенсації</b></p> <p>47. Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а в якості терапії першої лінії дорослим з НВеАg-негативним ХГВ та хворобою печінки в стадії компенсації.<sup>mmm</sup></p> <p>48. Запропонуйте ЕТВ або ТНФ як терапію другої лінії для пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ після терапії першої лінії Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а.</p> <p>49. Розгляньте перехід від ТНФ до ЕТВ або від ЕТВ до ТНФ як терапію третьої лінії в осіб, у яких визначається ДНК ВГВ на 48 тижні лікування.</p> <p>50. Не припиняйте лікування аналогами нуклеозидів або нуклеотидів після досягнення такого негативного рівня ДНК ВГВ і сероконверсії НВsАg у пацієнтів з цирозом печінки.</p>
Відносні значення різних результатів	<p>Робоча група стверджує, що однією з головних цілей лікування пацієнтів з ХГВ є покращення виживаності та якості життя шляхом запобігання прогресуванню хвороби печінки (декомпенсований цироз і печінкова недостатність), ГЦК і смерть. Це може бути досягнуто шляхом супресії ДНК ВГВ до негативних рівнів. Робоча група вважає втрату НВsАg та/або сероконверсію оптимальною метою противірусного лікування, які є сурогатними маркерами стійкої відповіді серед НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних пацієнтів. Однак, цей результат досягається рідко, беручи до уваги коротку тривалість досліджень (1 рік).</p> <p>У НВеАg-позитивних пацієнтів НВеАg-сероконверсія вважається більш</p>

<sup>ll</sup> Уникайте використання пег-ІФН  $\alpha$ -2а у вагітних, якщо потенційна користь переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби протягом лікування.

<sup>mmm</sup> Уникайте використання пег-ІФН  $\alpha$ -2а у вагітних, якщо потенційна користь переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби протягом лікування.

	бажаною кінцевою точкою, ніж супресія ДНК ВГВ, і використовується для визначення строку припинення лікування.
Протириччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг	<p>Є переваги і недоліки Пег-ІФН і НА. Основною перевагою Пег-ІФН є його застосування до певного строку дії без виникнення резистентності; для НА, їх здатність пригнічувати ДНК ВГВ; деякі НА більш ефективні, ніж інші. Основними недоліками НА є велика тривалість лікування і ризик розвитку резистентності. Робоча група була обізнана на початку настанови, що існує великий діапазон препаратів і комбінації препаратів, які були використані для лікування пацієнтів з гепатитом В, і що для того, щоб давати рекомендації для практики, їй необхідно мати уявлення про відносні переваги і недоліки стратегій різного лікування. Тому було вирішено досліджувати індивідуальні порівняння, але кінцевою метою було вирішено надати докази разом в ММА усіх відповідних порівнянь, а потім використовувати результати цього аналізу для інформування моделі фінансових показників лікування.</p> <p>Першим етапом у цьому процесі було вивчення доказів шляхом прямого «парного» порівняння, з урахуванням чистих переваг порівняно зі шкодою для того, щоб оцінити, які є найбільш ефективними з пари. Враховуючи попарне порівняння, перший мав важливу роль у визначенні та дослідженні невідповідностей ризику систематичної помилки простішим способом. Однак, на практиці було недостатньо досліджень в будь-якому одному порівнянні досліджень гетерогенності серед результатів дослідження такого ж порівняння.</p> <p><b>Дані з парних порівнянь лікування</b></p> <p>Більшість доказів було серед лікованих НВеАг-позитивних/нелікованих НА пацієнтів. Були 34 дослідження, які би порівнювали противірусну монотерапію або комбіноване лікування і 8, які порівнювали перехідну або ступінчасту терапію. В цілому було 24 + 7 порівнянь, більшість з яких включали одинокі дослідження.</p> <p>У осіб, які були НВеАг-негативними, було 16 досліджень і 11 порівнянь монотерапії або комбінованого лікування, при цьому більшість порівнянь мають одне дослідження. Були 3 дослідження, які вивчали перехід в лікуванні на інші препарати.</p> <p>Ряд досліджень вивчали противірусне лікування у осіб, які мали резистентність до ЛАМ. Два дослідження, які порівнювали АДФ і ЛАМ порівняно з монотерапією АДФ та 2 дослідження, що розглядали перехід на інше лікування у осіб, які були НВеАг-позитивними з резистентністю до ЛАМ. Було проведено одне дослідження, яке вивчало перехід на інше лікування у осіб, які є НВеАг-негативними з резистентністю до ЛАМ. Повна інформація всіх порівнянь, включена в огляд, але тут наведені стислі результати стосовно наступних препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а, з або без ЛАМ – це переважна терапія першої лінії рекомендована NICE ОМТ, і через її важливість в якості тривалого лікування. Докази інших пегільованих і неpegільованих ІФН тут не наводяться.</li> <li>• ЛАМ порівняно з плацебо, для дослідження і визначення відомої проблеми резистентності, поряд зі своєю ефективністю і тому, що ЛАМ має центральну роль в ММА загального компаратора.</li> <li>• Невеликий набір сильнодіючої монотерапії НА, для того, щоб визначити можливі альтернативи першої лінії для пацієнтів, яким не підходить ІФН і для того, щоб визначити найкращу другу і третю лінії лікування.</li> </ul>

- Деякі комбінації препаратів порівняно з монотерапією.

### **У пацієнтів з HBeAg-позитивною хворобою**

Чотири дослідження порівнювали ЛАМ з плацебо: одне було тільки впродовж 12 тижнів лікування. Дані свідчать про велику клінічно важливу перевагу в кінці лікування ЛАМ з точки зору: числа пацієнтів з позитивним рівнем ДНК ВГВ, нормалізації АЛТ, втрати HBeAg, сероконверсії HBeAg і покращення за результатами гістологічного дослідження. Не було важливого розходження у відсотках з сероконверсією HBsAg. Одне дослідження показало, що зниження відносної ефективності (сероконверсія HBeAg) ЛАМ після 16 тижнів спостереження порівняно з кінцем лікування. ЛАМ порівняно з плацебо показав значне збільшення ризику генотипової мутації. Докази були, в цілому, середньої якості і сталими впродовж всіх досліджень.

*Пег-ІФН  $\alpha$ -2a з або без ЛАМ порівняно з ЛАМ:* одне велике дослідження, яке порівнювало ці комбінації препаратів в 3-ланковому дослідженні.

Наприкінці 48 тижнів лікування Пег-ІФН+ ЛАМ було клінічно ефективним, ніж ЛАМ з огляду на кількість людей з негативним рівнем ДНК, але не було жодної клінічно важливої відмінності в кількості з сероконверсією HBeAg, втратою HBeAg і припиненням у зв'язку з несприятливими подіями. Число з нормалізацією АЛТ було клінічно значущим на користь ЛАМ.

На 24 тижні спостереження після лікування була більш клінічно значущою перевага негативного рівня ДНК ВГВ: це було пов'язано зі значним зниженням числа пацієнтів з кінцевим результатом в обох групах, а тим більше в групі монотерапії ЛАМ. Проте, для результату сероконверсії HBeAg відбулося збільшення числа пацієнтів, які досягли сероконверсії в групі комбінованого лікування, в той час як число пацієнтів на ЛАМ було таким же. Напрямок ефекту в кількості пацієнтів з нормалізацією АЛТ було змінено при подальшому спостереженні.

Щодо розвитку резистентності (генотипова мутація), то клінічно важливою вона виникала у людей, які лікувались лише ЛАМ порівняно з комбінацією.

*Для монотерапії Пег-ІФН порівняно з ЛАМ* спостерігався більш драматичний ефект: число пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ і нормальними рівнями активності АЛТ в кінці лікування показали клінічно важливу перевагу ЛАМ, хоча HBeAg сероконверсія та втрата HBeAg мали місце при лікуванні Пег-ІФН.

У 24 тижні спостереження така картина була змінена: результат щодо числа пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ і нормалізацією АЛТ був зворотнім; це було пов'язано зі значним зниженням числа пацієнтів з нормальним рівнем активності АЛТ в групі ЛАМ, в той час як для змін ДНК результати були однаковими в обох групах, але більше в групі ЛАМ. Різниця абсолютного ризику в 24 тижні була приблизно в два рази для сероконверсії, і це було, головним чином, через збільшення в групі Пег-ІФН.

Абсолютна різниця у відсотку тих, хто відмовився від лікування через побічні ефекти, не була клінічно значущою. Дані цього дослідження були в основному середньої якості.

*Тенофовір порівняно з адефовіром:* докази одного РКД демонструють, що ТНФ набагато ефективніший при досягненні негативного рівня ДНК ВГВ (<400 копій/мл) і нормалізації АЛТ порівняно з АДФ наприкінці 48 тижнів лікування. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей

втрати HBSAg, сероконверсії HBeAg або гістологічного поліпшення між двома препаратами.

*ЕТВ порівняно з ЛАМ, АДФ, ТНФ:* ЕТВ може бути більш ефективним в досягненні негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) порівняно з ЛАМ наприкінці 48 тижнів лікування. Ніякої різниці не було знайдено у HBeAg сероконверсії, нормалізації АЛТ і гістологічному поліпшенні між двома препаратами. ЕТВ був більш ефективним в досягненні більш вираженого зниження рівня ДНК ВГВ і мав меншу резистентність порівняно з ЛАМ. Порівняно з АДФ, ЕТВ був більш ефективним в досягненні рівня ДНК ВГВ, що неможливо виявити (<300 копій/мл) і можливо більш ефективним в досягненні нормалізації АЛТ наприкінці 48 тижнів лікування. Не спостерігалась різниця для HBeAg втрати/сероконверсії між двома препаратами.

Порівняно з ЕТВ, ТНФ був більш ефективним в досягненні негативного рівня ДНК ВГВ і HBeAg сероконверсії і не було жодної різниці у втраті HBSAg і нормалізації АЛТ між двома препаратами в кінці 24 тижнів лікування.

Одне велике дослідження порівнювало комбінацію ЕТВ+ ТНФ порівняно з одним ЕТВ. Комбінація була більш клінічно ефективною, ніж один ЕТВ при досягненні рівня ДНК ВГВ, що неможливо виявити, проте монотерапія була клінічно більш ефективною для нормалізації АЛТ. Мала місце суттєво важлива клінічна перевага у втраті HBeAg при використанні монотерапії. Не було жодної клінічно важливої відмінності між препаратами щодо HBeAg сероконверсії або втраті HBSAg або припиненні в лікванні через побічні ефекти або вірусологічний прорив, однак, в комбінації результати були гіршими.

*Ступінчасте лікування:* Робоча група не враховувала жодну із стратегій у дослідженнях ступінчастого лікування, тому це питання не обговорювалось. Для резистентних до ЛАМ HBeAg-позитивних пацієнтів дослідження показали, що перехід від ЛАМ до ЕТВ ефективний задля досягнення негативного рівня ДНК ВГВ (<300–<400 копій/мл) і нормалізації ДНК порівняно з триваючою монотерапією ЛАМ наприкінці 52 тижнів лікування. Перехід від ЛАМ до комбінованого лікування ЛАМ+ АДФ може бути більш ефективним в досягненні негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) порівняно з переходом від ЛАМ до ЕТВ в кінці 12 місяців лікування. Не спостерігалось ніякої різниці в інших результатах.

#### **HBeAg-позитивні пацієнти з резистентністю до ламівудину**

Дані показали, що ЕТВ більш ефективний в досягненні нормалізації АЛТ порівняно з плацебо в кінці 12 тижнів лікування. Тривалість лікування було занадто коротким, тому результати слід інтерпретувати з обережністю. Комбіноване лікування ЕМТ+ ТНФ була ефективною при досягненні негативного рівня ДНК ВГВ порівняно з одним ТНФ в кінці 24 тижнів лікування, але цей висновок зник наприкінці 48 тижнів лікування. Дослідження мало невеликий розмір вибірки. Таким чином, результати слід інтерпретувати з обережністю. Ніякої різниці не спостерігалось між комбінованим лікуванням АДФ+ ЛАМ і одним АДФ для всіх результатів, оцінених в кінці 48 тижнів лікування.

#### **Лікування HBeAg-негативних/нелікованих нуклеоз(т)идами пацієнтів**

Дані одного дослідження свідчать, що ЕТВ мав клінічно важливу перевагу у досягненні негативного рівня ДНК ВГВ і (окремо) нормалізації АЛТ, порівняно з ЛАМ наприкінці 48 тижнів лікування; було значно

більше випадків резистентності (YMDD мутація та вірусологічний прорив) після 24 місяців лікування.

Для Пег-ІФН  $\alpha$ -2a, одне велике дослідження показало, що монотерапія Пег-ІФН порівняно з ЛАМ мало клінічно важливу перевагу ЛАМ наприкінці 48 тижнів лікування щодо виявлення ДНК ВГВ. Це змінилось після 24 тижнів спостереження, в основному через більше зниження числа пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ в групі ЛАМ порівняно з групою Пег-ІФН. Це ж стосувалось і нормалізації АЛТ, але здебільшого було через збільшення числа людей з нормальним АЛТ в період між кінцем лікування та періодом спостереження. Порівняно комбінації Пег-ІФН+ ЛАМ з ЛАМ, нормалізація АЛТ мала зворотній напрямок ефекту між кінцем лікування і 24 тижнями спостереження і співвідношенням ризику для пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ який збільшився при спостереженні.

Порівняно з АДФ, ТНФ є високоефективним в досягненні зниження рівня ДНК ВГВ і негативного рівня ДНК ВГВ в кінці 48 тижнів лікування. Не було клінічно важливої відмінності у кількості людей з НВеАг сероконверсією. Жоден з пацієнтів у дослідженні не мав резистентність наприкінці 48тижнів.

Для тих, хто відповідав на призначене лікування ЛАМ впродовж більше 3-х років, не було виявлено різниці у відсотку з негативним рівнем ДНК ВГВ в переході від ЛАМ до ЕТВ і триваючим лікуванням ЛАМ. Проте, група, яка продовжувала лікування ЛАМ асоціювалась з більш високою частотою резистентності. Для НВеАг-негативних пацієнтів, які раніше лікувались ЕТВ з негативним рівнем ДНК ВГВ, перехід від ЕТВ до ЛАМ був не ефективним при досягненні негативного рівня ДНК ВГВ, порівняно з тими, хто продовжував лікування ЕТВ наприкінці 96 тижнів лікування.

#### **Мережевий метааналіз (ММА)**

Були запропоновані шість мережевих метааналізів, п'ять проведені для отримання послідовних порівняльних ефектів лікування для забезпечення рейтингу найбільш ефективних методів лікування при досягненні двох конкретних результатів – ДНК ВГВ і НВеАг сероконверсія (тільки у НВеАг-позитивних пацієнтів). Дані досліджень, де порівнювались Пег-ІФН, ЛАМ та їх комбінації були включені в ММА, використовуючи результати через 48 тижнів. Однак, як обговорювалося вище, оптимальний час вимірювання режимів лікування Пег-ІФН є 24 тижні після закінчення лікування. Тому ММА недооцінювали ефективність лікування Пег-ІФН і Пег-ІФН+ ЛАМ. Задля врівноваження цього, відносні ризики досліджень з використанням значень в 24 тижні були використані в економічній моделі.

Висновки ММА були наступними:

Для осіб, які є НВеАг позитивними, з кінцевим результатом такого негативного рівня ДНК ВГВ в 12 місяців (21 дослідження), ТНФ мав безумовно найбільшу імовірність бути найбільш ефективним способом лікування (96%), з подальшою комбінацією Пег-ІФН 2a+ ЛАМ (2,4%), ніж ЕТВ (0,6%).

Для осіб, які є НВеАг-позитивними, з кінцевим результатом сероконверсії в 12 місяців (17 досліджень), ІФН+ ЛАМ мали найбільшу імовірність того, щоб бути найбільш ефективним лікуванням (50%) з подальшою послідовністю від ЛАМ до ЛАМ+ ІФН (32%), з подальшим ТНФ (7%).

Для осіб, які є НВеАг-позитивними з резистентністю до ЛАМ, з кінцевим

	<p>результатом негативного рівня ДНК ВГВ в 12 місяців (7 досліджень), ТНФ мав найбільшу імовірність бути найбільш ефективним препаратом (66%), з подальшим ЕТВ+ АДФ (34%).</p> <p>Для осіб, які є НВеАg-позитивні з резистентністю до ЛАМ, з кінцевим результатом НВеАg сероконверсії через 12 місяців (6 досліджень), ТНФ мав найбільшу імовірність бути найбільш ефективним методом лікування (40%), з подальшим ЕТВ+ АДФ (31%).</p> <p>Для пацієнтів, які є НВеАg-негативні з кінцевим результатом такого негативного рівня ДНК ВГВ в 12 місяців (13 досліджень), ТНФ мав найбільшу імовірність мати найбільш ефективний результат (77%) з подальшим ЕТВ (18%).</p> <p>Для осіб, які є НВеАg-негативні, резистентні до ЛАМ з кінцевим результатом негативного рівня ДНК ВГВ в 12 місяців, було тільки чотири дослідження і вони не утворюють пов'язану мережу.</p> <p>На підставі клінічних даних, члени робочої групи не бажають рекомендувати ЛАМ у Великій Британії через його проблеми з виникненням резистентності, і вони відзначили, що АДФ набагато менш ефективний, ніж ТНФ. Тому вони вирішили не моделювати монотерапію ні АДФ, ні ЛВМ в якості протівірусного лікування: обидва ці рішення оновили частину, присвячену АДФ в ОМТ 96, що і було зазначене цією настановою.</p>
<b>Економічні аспекти</b>	<p>Наявна деяка невизначеність в економічній літературі щодо початкового лікування НВеАg-позитивних чи НВеАg-негативних пацієнтів з ХГВ. Всі включені дослідження мали потенційно серйозні обмеження і часткову застосованість, жодне з досліджень не проводило аналізу корисності витрат.</p> <p>З цієї причини робоча група вирішила приділити більше уваги результатам нового економічного аналізу, який показав, що Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а є найбільш економічно ефективним методом лікування, як терапія першої лінії інфекційного ХГВ. Якщо пацієнти не відповідають на лікування ІФН або підлягають пізній серореверсії або вірусній реактивації, то ТНФ є найбільш економічно ефективним в лікуванні НВеАg-позитивних пацієнтів. Підвищена ефективність ЕТВ також спостерігається у негативних пацієнтів. Існує велика кількість помилок в даній оцінці, і важко сказати з абсолютною впевненістю чи є ТНФ більш рентабельним, ніж ЕТВ, однак зниження вартості ТНФ робить це більш імовірним. Якщо пацієнт не реагує на ТНФ, то обидві тактики додавання ЛАМ або перехід на ЕТВ, імовірно, економічно ефективні.</p> <p>Робоча група зазначає, що модель точно представляє прогресування хвороби та послідовність заходів, відображає їх доступність у Великій Британії. Результати моделі були визнані корисним індикатором ефективності витрат різних методів лікування.</p> <p>Огляд опублікованих економічних даних виявив одне дослідження, яке показало, що ЕТВ був найбільш економічно ефективним для початкового лікування, в той час, як інше дослідження показало, що економічно ефективним був ТНФ. Ці суперечливі результати показують невизначеність економічної ефективності будь-якого лікування. АДФ не був включений до моделі, оскільки ТНФ є більш ефективним і менш дороговартісним. Деякі дослідження, включені в огляд економіки стратегії лікування АДФ (окремо або в комбінації), виявили, що інша стратегія, яка не містить АДФ, буде економічно ефективною.</p>
<b>Якість</b>	<b>Монотерапія</b>



<b>доказів</b>	<p>Більшість даних про HBeAg-позитивних пацієнтів мають від помірної до високої якості. Єдине дослідження, яке порівнювало ТНФ з АДФ (як HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних) надає докази від помірної до високої якості для всіх результатів, в тому числі негативного рівня ДНК ВГВ, зниження рівнів ДНК ВГВ і нормалізація АЛТ. Докази ЕТВ порівняно з ЛАМ в HBeAg-негативних пацієнтів від помірної до низької якості.</p> <p><b>Резистентність до ламівудину</b></p> <p>Багато досліджень, присвячених вивченню комбінованого лікування надали докази від низької до дуже низької якості. Докази Пег-ІФН і комбінації Пег-ІФН+ ЛАМ порівняно з ЛАМ мають від помірної до дуже низької якості. Більшість доказів огляду ступінчастого лікування були від низької до дуже низької якості, окрім дослідження переходу від ЛАМ на ЕТВ порівняно з ЛАМ в HBeAg-позитивних резистентних пацієнтів, що свідчить про якість від високої до помірної.</p> <p>Робоча група повідомила про відсутність доказів деяких нуклеоз(т)идів, таких як ТНФ і відзначила, що є тільки декілька досліджень спостереження всіх противірусних препаратів.</p> <p>Робоча група визначила обмеженість різних порогових значень ДНК ВГВ (найнижча межа виявлення) у дослідженнях і відзначила, що це, головним чином, відображає поліпшення чутливості аналізу ДНК ВГВ з плином часу. Робоча група обізнана в тому, що є відмінності між дослідженнями щодо вивчення різних популяцій; ряд досліджень містять змішану популяцію HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів з різними співвідношеннями цирозу в різних дослідженнях.</p> <p><b>Якість ММА</b></p> <p>Дані деяких порівнянь лікування, включених до ММА обмежені, наприклад, було тільки одне дослідження, яке вивчало ТНФ і робоча група визнала, що проблеми індивідуальних досліджень можуть призвести до систематичної помилки всю мережу. Ряд досліджень комбінованого лікування та ступінчастого лікування не були внесені, оскільки вони не відповідали критеріям включення, визначених в протоколі ММА (наприклад, різна тривалість лікування, більшість пацієнтів лікувались раніше нуклеоз(т)идами і послідовне лікування не використовувалось в клінічній практиці). Негативний рівень ДНК ВГВ і сероконверсія HBeAg були обрані в якості двох найбільш важливих клінічних результатів; ММА не може бути виконаний для інших результатів, таких як резистентність, побічні ефекти і нормалізація АЛТ, які також повинні бути прийняті до уваги. Робоча група відзначила, що побічні ефекти виникали рідко при лікуванні нуклеоз(т)идами і мало або взагалі не спостерігалась резистентність при використанні більш потужних лікарських засобах, таких як ЕТВ і ТНФ. Такі результати, як гістологічне поліпшення та втрата HBsAg/сероконверсія, не були зазвичай повідомлені.</p> <p>ММА кінцевих результатів негативного рівня ДНК ВГВ і використання перетворення до порогового значення у 300 копій/мл могло призвести до помилок і мало додаткове ускладнення виникнення нульових подій у ряді досліджень, які були скориговані в аналізі. Було відзначено, що для HBeAg-позитивних пацієнтів більше значення має результат сероконверсії HBeAg, недостатність чутливості в результатах ДНК ВГВ було продемонстровано в моделюванні.</p>
<b>Інші аспекти</b>	Ці рекомендації були засновані як на доказах, так на клінічній думці

	<p>робочої групи.</p> <p>Робоча група відзначила, що вибір протівірусного лікування залежить від впливу числених факторів, включаючи:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) несприятливі події (наприклад, дискомфорт або будь-який вид непереносимості, викликаних введенням Пег-ІФН) і побічні ефекти, такі як токсичний вплив на нирки ЕТВ та ТНФ;</li> <li>2) розвиток резистентності (наприклад, резистентність до ЛАМ);</li> <li>3) індивідуальний вибір пацієнтом після обговорення з лікарями-клініцистами щодо користі та шкоди кожного протівірусного препарату;</li> <li>4) перехресна резистентність протівірусних препаратів.</li> </ol> <p>Всі ці фактори повинні бути прийняті до уваги при прийнятті рішення вибору препарату.</p> <p>Робоча група пам'ятає, що рекомендації з лікування повинні розглядатися поруч із рекомендаціями порогових рівнів лікування, моніторингу та припинення лікування, та інформування пацієнта про різні види лікування ХГВ – у тому числі усвідомлення лікування в короткий строк Пег-ІФН порівняно з позитивним лікуванням нуклеоз(т)идами, і побічних ефектів лікарських засобів, включаючи резистентність, і з посиланням на план індивідуального догляду пацієнта (глава 6).</p> <p>Відсутні докази резистентності до ТНФ, проте робоча група засвідчує, що не було жодних досліджень з тривалим періодом спостереження (5–10 років спостереження) і подальші дослідження необхідні.</p> <p>Клінічні дослідження не вивчали всі можливі комбінації препаратів і цілком можливо, що інші комбінації препаратів забезпечать краще поєднання ефективності, не допускаючи при цьому розвитку резистентності.</p> <p>Робоча група надала два останніх огляди, один аналізу даних про випадки порушення функції нирок у людей з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), які отримують ТНФ<sup>38</sup>, а інший про дисфункцію проксимальних ниркових каналців в невеликому дослідженні у людей з гепатитом В<sup>33</sup>. В останньому дослідженні дисфункція проксимальних ниркових каналців спостерігалась в одного із чотирьох пацієнтів, які отримували лікування ТНФ, і не відповідали критеріям включення в РКД лікування АДФ (тобто пацієнти були, імовірно, не характерні для осіб з гепатитом В). Робоча група вважає важливим досліджувати довгострокову безпеку ТНФ, у тому числі необхідність регулярного моніторингу і, розробити рекомендації з дослідження.</p>
--	--

#### 11.1.10.2 Діти і молоді особи з ХГВ і хворобою печінки в стадії компенсації

<b>Рекомендації</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>51. Обговоріть варіанти лікування, побічні ефекти і довгостроковий прогноз з дітьми або молодими особами і з батьками або вихователями (при необхідності) до початку лікування.</li> <li>52. Повторно оцініть ризик інфікування ВІЛ даної дитини або молоді особи перед початком лікування і запропонуйте повторне тестування при необхідності.</li> <li>53. Розгляньте 48-тижневий курс Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а в якості лікування першої лінії лікування для дітей і молодих осіб з ХГВ і хворобою печінки в стадії компенсації.<sup>nnoo</sup></li> </ol>
---------------------	--

<sup>nn</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2а не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General

	54. Розгляньте аналоги нуклеозидів або нуклеотидів в якості лікування другої лінії лікування для дітей і молодих осіб з таким рівнем ДНК ВГВ, що можливо виявити тест-системами після лікування першої лінії з Пег-ІФН $\alpha$ -2a. <sup>PP</sup>
Відносні значення різних результатів	Робоча група вважає оптимальною метою противірусного лікування – втрата HBeAg та/або сероконверсія, але зазначила, що вони досягаються дуже рідко. У HBeAg-позитивних пацієнтів, сероконверсія HBeAg вважається більш бажаним кінцевим результатом ніж супресія ДНК ВГВ. Робоча група вважає дуже важливим результатом для дітей відсутність резистентності до препарату, враховуючи значну тривалість лікування впродовж життя дитини.
Протиріччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг	Для дітей з ХГВ, які не лікувались ІФН, лікування ІФН $\alpha$ -2b впродовж 24 тижнів мало переваги з точки зору скорочення відсотку дітей з позитивним рівнем ДНК ВГВ і втратою HBeAg порівняно з дітьми, які не отримували лікування (Sokal 1998). Аналогічним чином, комбінація ІФН $\alpha$ + ЛАМ зменшувала відсоток дітей з позитивним рівнем ДНК ВГВ і покращувала темпи сероконверсії порівняно з лікуванням ІФН в популяції нелікованих пацієнтів (Dikici, 2004). Окрім того, дані про використання нуклеоз(т)идів серед дітей з ХГВ, які раніше лікувались, свідчать, що і АДФ і ЛАМ мали переваги в скороченні відсотку дітей з позитивним рівнем ДНК ВГВ покращуючи рівень втрати і сероконверсії HBeAg, і досягнення нормалізації АЛТ порівняно з плацебо (Jonas 2002, Jonas 2008). Однак, як і очікувалося, у більшості дітей розвивалась резистентність після лікування ЛАМ (Jonas 2002) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Попередження розвитку резистентності через імовірну велику тривалість лікування має першорядне значення. Резистентність до ЛАМ надає перехресну резистентність ЕМТ, ТБВ і ЕТВ. Циркуляційні рівні резистентності вірусу гепатиту В також може привести до зростання передачі резистентного вірусу. Робоча група вважає, що питання безпеки повинні бути уважно розглянуті, беручи до уваги імовірно довгий строк лікування нуклеоз(т)идами. Беручи до уваги проблеми з нирками, кістками в дорослій популяції, виникає необхідність продовжувати спостереження і необхідність додаткових доказів від довгострокових досліджень у дітей. Робоча група відзначила, що оцінка фіброзу є чутливою ділянкою серед дітей. Педіатри обережні у використанні медикаментозного лікування, де довгострокова безпека є невизначеною. Делегований експерт повідомив робочій групі, що на даний час препарати нуклеозидів використовувалися рідко і в дуже невеликій чисельності популяції дітей. Робоча група погодилися, що, за відсутності доведеного ефективного лікування, діти і молоді особи повинні пройти противірусне лікування тільки в клінічних

Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>oo</sup> Уникайте використання Пег-ІФН  $\alpha$ -2a при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цього лікування.

<sup>PP</sup> На момент публікації (червень 2013) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a, ЕТВ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для використання у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

	дослідженнях, за винятком використання у виняткових ситуаціях або за клінічної необхідності. Робоча група вважає за доцільне розглянути протівірусні препарати у дітей, але із включенням висновків у рекомендації, що кожен із протівірусних препаратів не мають дозволу на продаж у Великій Британії для застосування у дітей і про те, що лікар, який призначає даний препарат, має дотримуватися відповідної професійної настанови, беручи повну відповідальність за таке рішення.
Економічні аспекти	Не були доступні докази від помірної до високої якості опублікованих даних економічної ефективності для інформування рекомендацій щодо лікування дітей з ХГВ. Один аналіз витрат і переваг був виключений через низьку застосовність і дуже серйозні методологічні обмеження. Поряд з клінічними даними, робоча група розглянула вартість одиниці альтернативного методу лікування, а також довгострокові витрати прогресуючої хвороби печінки. Очікуване тривале лікування нуклеозидами у дітей сприяє використанню обмеженого за часом ІФН. Докази ефективності витрат нової економічної оцінки можна екстраполювати на цю групу населення, пропонуючи використання Пег-ІФН в якості лікування першої лінії.
Якість доказів	Дослідження серед дітей і молодих осіб обмежені в цій області. Однак, докази РКД (середня якість) зі значною систематичною помилкою (у зв'язку з обмеженням інформації про засліплення, процедури рандомізації і прихованим розподілом) зазначають підвищені показники втрати HBeAg, що підтримує використання обмеженого періоду лікування ІФН. Докази переваги використання комбінованого лікування нуклеозидом (ЛАМ) з ІФН із РКД з високою систематичною помилкою (середня якість) для результату скорочення відсотку дітей з позитивним рівнем ДНК ВГВ і низької якості щодо результатів покращення рівня втрати HBeAg і сероконверсії. Важливо відзначити, що до і після протівірусного лікування резистентність до ЛАМ не була відображена. Робоча група зазначила, що це не підтверджується у дослідженнях серед дорослих. Певний інтерес мало подвійне сліпе дослідження нуклеотидів (хоча і з невеликою кількістю), з доказами того, що лікування у віці від 7 років не має переваги для досягнення нормалізації АЛТ і зниження негативного рівня ДНК ВГВ. Робоча група буде сприяти дослідженням ІФН у дітей, для аналізу відповідно за віком, генотипом і тривалістю відповіді. Через бідну базу даних існує потреба направлення випадків в спеціалізовані центри для розгляду питання про включення до клінічних досліджень Пег-ІФН нових препаратів (ЕТВ і ТНФ).
Інші аспекти	Ця рекомендація лікування дітей з ХГВ була заснована на даних оглядів і на досвіді та думці робочої групи. Робоча група вважає, що лікування ХГВ в дитинстві слід розглядати в контексті клінічних досліджень (або в виняткових випадках або за клінічної необхідності) з наступних причин: Довічний ризик серйозного ураження печінки вище у тих, хто інфікований в дитинстві, тому бажана ерадикація інфекції в дитячому віці. Питання якості життя, особливо в кар'єрі і соціальних можливостях, впливає на цю групу більше, ніж у дорослих. Основною метою лікування дітей має бути втрата HBeAg і HBsAg або сероконверсія. Зниження ДНК ВГВ є важливим показником, але це не повинно досягатись за рахунок підвищеного ризику резистентності до препаратів. Інфіковані діти продовжують бути джерелом постійної

	<p>передачі інфекції серед населення.</p> <p>Робоча група не рекомендує ЛАМ і АДФ в якості монотерапії для дітей з ХГВ через випадки зростаючої резистентності, це може вплинути на подальші варіанти лікування і невідомі несприятливі ефекти.</p> <p>Рішення не рекомендувати АДФ, засновано на відсутності будь-яких даних резистентності. Робоча група вважає, що перевага, яка показана в повідомлених результатах для ДНК ВГВ і нормалізації АЛТ не може розглядатися так само, як для дорослих. Через тривалість лікування у дітей дані резистентності дуже важливі, оскільки це відображає реальну клінічну шкоду для цієї популяції.</p> <p>Робоча група вважає, що ІФН може зашкодити зростанню дитини і це слід розглядати в плануванні лікування та моніторингу.</p>
--	--

### 11.1.10.3 Дорослі, які додатково інфіковані гепатитом С

<b>Рекомендації</b>	55. Запропонуйте Пег-ІФН $\alpha$ і рибавірин дорослим з поєднаною інфекцією гепатитів В і С.
Відносні значення різних результатів	Негативний рівень РНК ВГС через 6 місяців після лікування (стійка вірусологічна відповідь) Негативний рівень ДНК ВГВ в кінці лікування Статус антитіл HBeAg Нормалізація АЛТ
Протиріччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг	Не було жодних досліджень у цій змішаній популяції і робоча група звернула увагу на непрямі докази у пацієнтів з гепатитом С і невелику кількість непрямих доказів у пацієнтів з гепатитом В. Робоча група відзначила, що стійкі темпи вірусологічної відповіді (очищення РНК ВГС впродовж 6 місяців після лікування ІФН і рибавірином) схожі на моно інфікованих ВГС і, отже, інфіковані декількома вірусами, повинні лікуватись відповідно до технологій оцінки гепатиту С. ОМТ 106 і ОМТ 75, засновані на даних РКД, які показали кращу стійку вірусологічну відповідь у пацієнтів, які отримували комбінацію Пег-ІФН $\alpha$ з рибавірином порівняно з іншими заходами. Робоча група також зазначила непрямі докази з огляду моніторингу (розділ 12.1) стійкої відповіді у пацієнтів на Пег-ІФН з або без рибавірину у пацієнтів, які були HBeAg-негативними. Через вплив ВГС на реплікацію ВГВ, стійка вірусологічна відповідь на гепатит С може призвести до більш високої реплікації ВГВ.
Економічні аспекти	Не було доступних опублікованих даних економічної ефективності для інформування рекомендацій для пацієнтів з поєднаною інфекцією ВГВ і ВГС.
Якість доказів	Відсутні РКД. Рекомендації, засновані на основі досвіду робочої групи і відповідних оцінках технологій гепатиту С. Робоча група підтверджує, що при лікуванні пацієнтів з поєднаною інфекцією, необхідно надавати перевагу Пег-ІФН, ніж нуклеоз(т)идам, оскільки він також може мати перевагу при ХГВ, як і при гепатиті С.

### 11.1.10.4 Дорослі, додатково інфіковані гепатитом D

<b>Рекомендації</b>	56. Запропонуйте 48-тижневий курс Пег-ІФН $\alpha$ -2а для людей з поєднаною інфекцією ХГВ і гепатиту D, які мають ознаки вираженого фіброзу (METAVIR стадії $\geq$ F2 або Ishak стадії $\geq$ 3). 57. Розгляньте можливість припинення лікування Пег-ІФН $\alpha$ -2а, якщо немає зниження в РНК ВГD після від 6 місяців до 1 року лікування. В іншому випадку продовжуйте лікування і переоцінюйте відповідь на лікування щорічно.
---------------------	---

	58. Зупиніть лікування після сероконверсії HBsAg.
Відносні значення різних результатів	Робоча група вважає найбільш важливими результатами стійке очищення РНК ВІЛ, нормалізацію АЛТ та гістологічне поліпшення.
Протиріччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг	<p>Дані РКД показали, що лікування 9 млн. одиницями ІФН <math>\alpha</math>-2а впродовж 12 місяців покращило виживаність пацієнтів через 12 років спостереження для пацієнтів з поєднаною інфекцією ВГВ і ВГД, порівняно з групою без лікування (Farcis 1994, Farcis 2004). Окрім того, для дорослих з поєднаною інфекцією ВГВ і ВГД, лікування ІФН <math>\alpha</math> (2а або 2b) впродовж 12 місяців мало переваги в досягненні нормалізації АЛТ (в 6 місяців і 12 років), гістологічного поліпшення (після 1 року лікування) і скорочення відсотку пацієнтів, що перенесли трансплантацію печінки порівняно з тими, хто не отримав жодного лікування (на 12 років) (Farcis 1994, Rosina 1991). Хоча відсоток пацієнтів з позитивним рівнем РНК ВГД, скоротився на 6 місяців у пацієнтів, які отримували 9 млн одиниць ІФН <math>\alpha</math>-2а, порівняно з 3 млн. одиниць або відсутністю лікування; всі пацієнти мали позитивні рівні РНК ВІЛ в 12 років спостереження.</p> <p>Дані з РКД, які порівнюють комбіноване лікування (ІФН або Пег-ІФН з АДФ або ЛАМ) виявили, що не було жодної додаткової переваги будь-якого результату додавання АДФ або ЛАМ до Пег-ІФН (Wedemeyer, 2011, Sanbakan 2006).</p> <p>Робоча група була обізнана про інші дослідження, які показали сталу швидкість супресії РНК ВІЛ &lt;30%.</p> <p>Робоча група вважає, що побічні ефекти ІФН значним чином впливають на дотримання лікування пацієнта.</p>
Економічні аспекти	<p>Не було опублікованих даних економічної ефективності для інформування рекомендацій для пацієнтів з поєднаною інфекцією ВГВ і ВГД.</p> <p>Робоча група вивчає питомі витрати альтернативних методів лікування, таких, як вартість тривалої прогресуючої хвороби печінки.</p> <p>Високий відсоток пацієнтів з поєднаною інфекцією ВІЛ і ВГВ мають цироз при огляді.</p> <p>Клінічні докази показали, що без лікування пацієнти в цій групі мають низькі результати виживаності, у зв'язку з прогресуючою хворобою печінки. Мета лікування буде полягати в зниженні прогресування та розвитку більш тяжких станів печінки, фіброзу і цирозу печінки, які асоціюються зі значними витратами та хворобливістю.</p> <p>Клінічна практика показує, що ІФН був більш вигідним порівняно з групою без лікування, в рамках серологічного, біохімічного, гістологічного результатів та виживаністю. Хоча ніякого офіційного аналізу не проводилось, робоча група вважає, що витрати на ІФН або Пег-ІФН будуть компенсовані за рахунок економії прогресування від компенсації до декомпенсації цирозу, гепатоцелюлярної карциноми та трансплантації печінки.</p> <p>Клінічна практика показує, що Пег-ІФН, імовірно, буде більш ефективним, ніж АДФ. Робоча група зазначає, що лікування Пег-ІФН є більш дорогим на рік, ніж лікування АДФ, але вона вважає, що додаткові витрати будуть переважатись поліпшеним прогнозом.</p> <p>Клінічна практика показала, що комбінація ІФН або Пег-ІФН з аналогами нуклеоз(т)идів, такі як ЛАМ і АДФ не дає жодних додаткових переваг і може заподіяти шкоду. Таким чином, використання по одному ІФН або</p>

	Пег-ІФН буде домінувати над комбінованим лікуванням (більш дорога і менш ефективна).
Якість доказів	<p>Оглянуті докази популяції дорослих додатково інфікованих ВГВ і дельта були обмежені і дослідження включало невелику кількість пацієнтів через низьку поширеність цієї хвороби і, отже, робоча група інтерпретує результати з обережністю.</p> <p>Однак, докази щодо поліпшення виживаності (на 12 році спостереження) і нормалізації АЛТ (кінець 1 року лікування) пацієнтів, які отримували ІФН <math>\alpha</math>-2а, були середньої якості. Якість доказів інших результатів (негативний рівень ДНК ВГВ, нормалізація АЛТ, гістологічне поліпшення), що підтримують використання ІФН або Пег-ІФН для лікування осіб, додатково інфікованих ХГВ і ВГД в діапазоні від низького до дуже низького, в основному, за рахунок РКД з високим ризиком систематичної помилки і серйозною або дуже серйозною ВКДР.</p> <p>Хороша якість подвійних сліпих РКД порівняння практичної клінічної ефективності Пег-ІФН та АДФ порівняно з лише Пег-ІФН або лише АДФ була знижена, оскільки була використана змішана популяція НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних пацієнтів і, отже, результати були інтерпретовані з обережністю через обмежену узагальненість.</p>
Інші аспекти	<p>Ця рекомендація була заснована як на огляді клінічних даних і досвіді, так і думці робочої групи.</p> <p>Робоча група зазначила, що число пацієнтів з поєднаною інфекцією у Великій Британії було невеликим, і тому, важливо, щоб вони були направлені до фахівця. Робоча група вважає за необхідне припинити ІФН тільки у дорослих, які стають НВеАg-негативними, щоб уникнути ризику рецидиву.</p>

## EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION, 2012

### Мета терапії

Мета терапії ВГВ – підвищити якість і тривалість життя шляхом запобігання прогресуванню хвороби в цироз, декомпенсації цирозу, розвитку термінального ураження печінки, ГЦК і смерті. Цієї мети можна досягти завдяки стійкому пригніченню реплікації НВV. Паралельне пригніченню реплікації вірусу зниження гістологічної активності ХГВ знижує ризик цирозу печінки і ГЦК, особливо у пацієнтів, які ще не мають цирозу печінки [54] (B1). Але домогтися повної ерадикації НВV неможливо через наявність ковалентно замкнутої кільцеподібної ДНК (cccDNA) вірусу в ядрах гепатоцитів, що може пояснювати реактивацію НВV [26, 55, 56]. Крім того, ДНК НВV вбудовується в геном хазяїна і може сприяти онкогенезу та розвитку ГЦК [57–59].

### Критерії ефективності терапії

Терапія має забезпечити такий ступінь пригнічення вірусу, який приведе до нормалізації біохімічних показників, покращення гістологічної картини і запобігання ускладненням. В ідеалі лікування має приводити до зникнення НВеАg, що за використання протівірусних засобів, доступних у наш час, досягається нечасто. Реальнішою кінцевою точкою може бути досягнення стійкої вірусологічної ремісії чи ремісії, яка має місце на фоні підтримувальної терапії.

- (1) Для НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних пацієнтів ідеальним результатом терапії буде стійка елімінація НВеАg, яка може супроводжуватися чи навіть не супроводжуватися сероконверсією до анти-НВs. Досягнення цього результату пов'язане з повною і незворотною ремісією активності ХГВ і покращенням довготермінового прогнозу (A1).

- (2) Досягнення стійких вірусологічної та біохімічної відповідей, які зберігаються після скасування препаратів у HBeAg-негативних пацієнтів (у первинно HBeAg-негативних чи первинно HBeAg-позитивних із подальшою стійкою HBe-сероконверсією), слід вважати позитивним результатом терапії, оскільки вірусологічна і біохімічна відповіді супроводжуються покращенням прогнозу (A1).
- (3) Підтримувана на фоні тривалої терапії вірусологічна ремісія (відсутність ДНК HBV за даними високочутливої ПЛР) у HBeAg-позитивних пацієнтів, у яких не досягнута HBe-сероконверсія, і у HBeAg-негативних пацієнтів – наступний найбажаніший результат лікування (A1).

### **Критерії відповіді на терапію**

Серед відповідей на терапію можна виділити біохімічну, серологічну, вірусологічну і гістологічну. Ці варіанти відповіді на терапію слід оцінювати кілька разів під час і після лікування. Визначення вірусологічної відповіді залежить від часу оцінки (під час чи після лікування) і виду лікування. У лікуванні ХГВ можна використовувати дві групи препаратів: стандартні, або пегельовані препарати інтерферону- $\alpha$  (ІФН або Пег-ІФН) і нуклеозидні/нуклеотидні аналоги. Для позначення останніх у цьому документі використовується єдина аббревіатура НА.

*Біохімічна відповідь* визначається як зниження значення АЛТ до нормального рівня. Цей показник оцінюють кілька разів під час, у кінці та після закінчення лікування. У зв'язку з тим, що активність АЛТ часто коливається, для підтвердження стійкої біохімічної відповіді необхідне спостереження не менше 1 року після закінчення терапії з визначенням активності АЛТ кожні 3 міс. (B1). Необхідно враховувати, що частоту стійкої біохімічної відповіді після закінчення лікування іноді складно оцінити, оскільки в частини пацієнтів до настання стійкої ремісії протягом першого року після закінчення лікування буває короткочасне (тривалістю не більше 3 міс.) підвищення активності АЛТ. У таких випадках рекомендується продовжити спостереження до не менше 2-х років після підвищення активності АЛТ, аби підтвердити настання стійкої біохімічної ремісії після проведеного лікування (C2).

*Серологічну відповідь по HBeAg* оцінюють тільки у пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ і визначають як зникнення HBeAg і сероконверсію з появою анти-HBe.

*Серологічну відповідь по HBsAg* оцінюють у всіх пацієнтів із ХГВ і визначають як зникнення HBsAg і сероконверсію з появою анти-HBs.

### **Вірусологічна відповідь на терапію ІФН/Пег-ІФН:**

- первинна відсутність відповіді на ці препарати не встановлена;
- вірусологічною відповіддю вважають концентрацію ДНК HBV  $<2\ 000$  МО/мл. Зазвичай цей показник оцінюють через 6 міс. і в кінці лікування, а також через 6 і 12 міс. після закінчення лікування;
- стійкою вірусологічною відповіддю після закінчення терапії вважають рівень ДНК HBV  $<2\ 000$  МО/мл не менше 12 міс. після припинення лікування.

### **Вірусологічна відповідь на нуклеозидні/нуклеотидні аналоги:**

- первинна відсутність відповіді визначається як зниження концентрації ДНК HBV  $<1\log_{10}$  МО/мл від первинного через 3 міс. після початку терапії;
- вірусологічна відповідь визначається як відсутність ДНК HBV за даними високочутливої ПЛР. Цю відповідь зазвичай оцінюють кожні 3–6 міс. під час лікування, хоча термін може змінюватися залежно від вираженості ураження печінки і типу НА;
- часткова вірусологічна відповідь визначається як зниження рівня ДНК HBV  $>1\log_{10}$  МО/мл, але при визначеній через 6 міс. ДНК HBV у крові пацієнтів, які виконували призначення лікаря;
- вірусологічним рецидивом вважають підтверджене підвищення рівня ДНК HBV  $>1\log_{10}$  МО/мл порівняно з найнижчим рівнем ДНК HBV, досягнутим на фоні лікування; воно може передувати біохімічному рецидиву, який проявляється підвищенням активності АЛТ. Основною причиною вірусологічного рецидиву за використання НА буває низька



прихильність до терапії, а також відбір варіантів HBV, стійких до дії препаратів (резистентність) (A1);

- резистентність HBV до НА характеризується селекцією мутантних штамів HBV із замінами амінокислот у зворотній транскриптазі, які забезпечують зниження чутливості вірусу до отримуваних НА. Наявність мутацій резистентності може бути причиною відсутності первинної відповіді чи розвитку вірусологічного рецидиву на фоні терапії НА (A1);

- у наш час скасування НА не є загальноприйнятою практикою. Проте в деяких пацієнтів НА можна скасовувати. Лікуючи НА, можна використовувати критерії стійкої вірусологічної відповіді, прийняті для терапії ІФН: рівень ДНК HBV <2000 МО/мл не менше 12 міс. після закінчення лікування.

*Гістологічна відповідь* визначається як зниження активності запально-некротичного процесу (>2 балів за шкалою НАІ чи системою Ishak) без посилення вираженості фіброзу порівняно з первинними даними.

*Повна відповідь* визначається як стійка вірусологічна відповідь після закінчення лікування в поєднанні зі зникненням HBsAg.

### **Показання до терапії**

Показання до терапії при HBeAg-позитивному і HBeAg-негативному ХГВ не відрізняються. Для прийняття рішення про початок терапії зазвичай використовують три критерії:

- рівень ДНК HBV у сироватці;
- активність АЛТ;
- тяжкість ураження печінки.

Лікування слід починати при рівні ДНК HBV >2 000 МО/мл, активності АЛТ понад верхню межу норми (ВМН), якщо спостерігається помірно чи надмірно виражений запально-некротичний процес і/або принаймні помірний фіброз, оцінювані за результатами біопсії (чи інших неінвазивних методів, якщо буде підтверджена їхня діагностична цінність при HBV-інфекції) з використанням якої-небудь стандартизованої оціночної шкали (A1). За наявності вказаних вірусологічних і гістологічних критеріїв лікування слід починати навіть за нормальної активності АЛТ (A1). Приймаючи рішення про початок терапії, слід враховувати також вік, стан здоров'я пацієнта, сімейний анамнез ГЦК чи цирозу печінки і позапечінкові прояви HBV-інфекції.

Необхідність біопсії печінки і протівірусної терапії слід розглядати окремо для відповідних підгруп пацієнтів.

- Пацієнти у фазі імунної толерантності. Негайної біопсії печінки і протівірусної терапії не потребують HBeAg-позитивні пацієнти віком до 30-ти років зі стійко нормальною активністю АЛТ і високим рівнем ДНК HBV без ознак ураження печінки і без сімейного анамнезу ГЦК чи цирозу печінки. Обов'язковий нагляд і обстеження кожні 3–6 міс. (B1). У таких же пацієнтів старше 30-ти років чи із сімейним анамнезом ГЦК або цирозу печінки доцільні біопсія печінки і навіть лікування протівірусними препаратами.

Негайної біопсії печінки і протівірусної терапії не потребують HBeAg-негативні пацієнти зі стійко нормальною активністю АЛТ (при визначенні рівня АЛТ кожні 3 міс. протягом принаймні року) і рівнем ДНК HBV >2 000, але <20 000 МО/мл без ознак ураження печінки (B1). У таких випадках обов'язковий нагляд протягом не менше 3-х років із визначенням активності АЛТ кожні 3 міс. і рівня ДНК HBV кожні 6–12 міс. (C1). Після 3-х років нагляд слід проводити довічно, як у всіх осіб із неактивним носійством HBV. Може бути корисна неінвазивна оцінка вираженості фіброзу за допомогою апарата «Фіброскан» (C2).

- Пацієнти з активним ХГВ. Лікування можна починати навіть без біопсії печінки в HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів із рівнем АЛТ >2×ВМН і ДНК HBV >20 000 МО/мл (B1). У таких хворих біопсія може дати додаткову корисну

інформацію, але зазвичай не впливає на прийняття рішення про початок лікування. У разі початку лікування без біопсії печінки наполегливо рекомендується неінвазивне обстеження для оцінки ступеня фіброзу і, що ще важливіше, для підтвердження чи відкидання цирозу печінки (B1).

- Пацієнтам із компенсованим цирозом печінки і наявністю ДНК HBV у сироватці показана терапія навіть за нормальної активності АЛТ (B1).

У пацієнтів із декомпенованим цирозом печінки і наявністю ДНК HBV у сироватці необхідно негайно починати лікування НА. У разі пригнічення реплікації вірусу відбувається значне клінічне покращення [60–62]. Але противірусна терапія может бути недостатнім заходом у деяких пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю, яких необхідно розглядати як кандидатів на трансплантацію печінки (A1).

### **Ефективність сучасних схем терапії**

У наш час для лікування ХГВ можна використовувати ІФН, Пег-ІФН і шість НА. Застосовують нуклеозидні (ламівудин, телбівудин, емтрицитабін, ентекавір) і нуклеотидні аналоги (адефовір і тенофовір). Пег-ІФН-2b і емтрицитабін не зареєстровані для лікування хронічної HBV-інфекції в більшості країн Європи. Ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин і тенофовір зареєстровані в Європі для лікування ХГВ, а комбінація тенофовіру і емтрицитабіну в одній таблетці зареєстрована для лікування ВІЛ-інфекції. Ефективність цих препаратів оцінювали в РКД протягом 1 року (телбівудин вивчали протягом 1-го року). На сьогоднішній день відомі віддалені результати цих РКД у окремих підгрупах пацієнтів, а також результати кількох когортних досліджень. У табл. 2 і 3 показана частота відповіді на препарати в різних дослідженнях. У цих роботах застосовували різні методи визначення ДНК HBV. Крім того, не проводили пряме порівняння препаратів.

#### *(1) HBeAg-позитивні пацієнти*

Частота відповіді через 6 міс. після 12-місячної терапії Пег-ІФН і через 12 міс. терапії НА показана в табл. 2 [63–70]. Частота сероконверсії з появою анти-HBe становила приблизно 30% при лікуванні Пег-ІФН і 20 % при лікуванні НА. 6-місячна терапія Пег-ІФН-2a і/або його застосування дозами меншими, ніж рекомендовано, менш ефективні, ніж рекомендоване 12-місячне лікування [71]. Частота HBe-сероконверсії зростає в перші 6 міс. після терапії Пег-ІФН [63, 72]. Цей показник підвищується і внаслідок продовження терапії НА [73–78], але не у випадку резистентності [79]. HBe-сероконверсія менш тривала після скасування НА, ніж після скасування Пег-ІФН [79–82] (B1). Тривалість сероконверсії за використання активніших препаратів, тобто ентекавіру і тенофовіру, потребує подальшого вивчення. Частота вірусологічної ремісії може підтримуватися на рівні понад 90 % за умови застосування ентекавіру і тенофовіру протягом 3 років і більше за дотримання рекомендованого режиму вживання препаратів [78, 83–85].

Частота зникнення HBsAg через 12 міс. становила при лікуванні Пег-ІФН 3–7%, ламівудином – 1%, адефовіром – 0 %, ентекавіром – 2 %, телбівудином – 0,5% і тенофовіром – 3% [63–70]. Частота зникнення HBsAg після завершення терапії (Пег-)ІФН зростає у хворих зі стійкою вірусологічною відповіддю після лікування [72, 86–88] і за продовження терапії НА [77, 78, 84, 85, 89].

#### *(2) HBeAg-негативні пацієнти*

Частота відповіді через 6 міс. після 12-місячного лікування Пег-ІФН і через 12 міс. після лікування НА показана в табл. 3 [68, 70, 90–93]. Частота стійкої вірусологічної відповіді становила приблизно 20% через 6 міс. після 12-місячної терапії Пег-ІФН і менше 5% після припинення 12-місячної терапії НА [90–92, 94, 95]. Частота вірусологічної ремісії може підтримуватися на рівні понад 95% за отримання ентекавіру і тенофовіру протягом 3–5 років і більше за дотримання рекомендованого режиму приймання препаратів [84, 96].

Частота зникнення HBsAg після 12-ти міс. лікування становила 3% у хворих, які отримували Пег-ІФН-2a (через 6 міс. після завершення терапії), і 0% у пацієнтів, які отримували ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин чи тенофовір [68, 70, 90–93]. Частота зникнення HBsAg зростає до 9% через 3 роки і до 12 % через 5 років після припинення

терапії Пег-ІФН-2а [97, 98]. За використання НА, навпаки, зникнення HBsAg спостерігали винятково в перші 4–5 років терапії в пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ [77, 84, 99, 100].

**Таблиця 2. Результати основних досліджень терапії HBeAg-позитивного ХГВ через 6 місяців після закінчення 12-місячного (48 чи 52 тижні) лікування пегільованим інтерфероном- $\alpha$  (Пег-ІФН) і через 12 місяців (48 чи 52 тижні) лікування аналогами нуклеозидів/нуклеотидів**

	Пег-ІФН		Аналоги нуклеозидів			Аналоги нуклеотидів	
	Пег-ІФН-2а	Пег-ІФН-2b	Ламівудин	Телбівудин	Ентекавір	Адефовір	Тенофовір
Доза	180 мкг	100 мкг	100 мг	600 мг	0,5 мг	10 мг	245 мг
Посилання	[63]	[64]	[63, 65–68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Анти-HBe-сероконверсія, %	32	29	16-18	22	21	12-18	21
Рівень ДНК HBV <60–80 МО/мл, %	14	7	36-44	60	67	13-21	76
Нормалізація активності АЛТ, # %	41	32	41-72	77	68	48-54	68
Зникнення HBsAg, %	3	7	0-1	0,5	2	0	3

\* Пег-ІФН вводили підшкірно 1 раз за тиждень, а аналоги нуклеозидів/нуклеотидів призначали внутрішньо по 1 таблетці щоденно.  
# У різних дослідженнях використовували неоднакові критерії норми АЛТ (зниження активності АЛТ <1,25×ВМН [верхня межа норми] в дослідженнях ентекавіру і до <1,3×ВГН у дослідженні телбівудину).

**Таблиця 3. Результати основних досліджень терапії HBeAg-негативного ХГВ через 6 місяців після закінчення 12-місячного (48 тижнів) лікування пегільованим інтерфероном- $\alpha$  (Пег-ІФН) і через 12 місяців (48 або 52 тижні) лікування аналогами нуклеозидів/ нуклеотидів**

	Пег-ІФН	Аналоги нуклеозидів			Аналоги нуклеотидів	
	Пег-ІФН-2а	Ламівудин	Телбівудин	Ентекавір	Адефовір	Тенофовір
Доза	180 мкг	100 мг	600 мг	0,5 мг	10 мг	245 мг
Посилання	[63]	[68, 90–92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
Рівень ДНК HBV <60–80 МО/мл, %	14	72–73	88	90	51–63	93
Нормалізація активності АЛТ, # %	41	71–79	74	78	72–77	76
Зникнення HBsAg, %	3	0	0	0	0	0

\* Пег-ІФН вводили підшкірно 1 раз за тиждень, а аналоги нуклеозидів/нуклеотидів призначали внутрішньо по 1 таблетці щоденно.  
# У різних дослідженнях використовували неоднакові критерії норми АЛТ (зниження активності АЛТ <1,25×ВМН [верхня межа норми] в дослідженнях ентекавіру і до <1,3×ВГН у дослідженні телбівудину).

### Предиктори відповіді на терапію

На сьогоднішній день установлений набір початкових і визначених на фоні терапії параметрів, який можна використовувати в ролі предикторів відповіді на лікування. Предиктори відповіді залежать від застосовуваної групи препаратів. Урахування цих факторів корисне для прийняття рішень про початок і продовження противірусної терапії.

#### (1) Терапія на основі ІФН/Пег-ІФН

- Показники до початку лікування

При HBeAg-позитивному ХГВ предикторами HBe-сероконверсії служать низьке вірусне навантаження (рівень ДНК HBV <2×10<sup>8</sup> МО/мл), високий рівень АЛТ (>2–5×ВМН), генотип HBV і висока активність гепатиту за даними біопсії печінки (не менше А2) [63, 64, 101, 102] (В2). Було показано, що при інфекції, викликаній HBV генотипів А і В, частота HBe-сероконверсії та зникнення HBsAg була вища, ніж при інфекції HBV генотипів D і С, після лікування Пег-ІФН [63, 64, 103, 104]. При HBeAg-негативному ХГВ значимі початкові предиктори вірусологічної відповіді не виявлені.

- Показники під час лікування

У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ зниження рівня ДНК HBV до менше 20 000 МО/мл через 12 тижнів супроводжується 50% імовірністю HBe-сероконверсії [105], а імунологічно опосередковане підвищення активності АЛТ після зниження рівня HBV пов'язане з частішою HBe-сероконверсією [106] (В2). Недавно було показано, що зниження концентрації HBsAg до рівня нижче 1 500 МО/мл через 12 тижнів служить добрим прогностичним фактором HBe-сероконверсії [107, 108] (С2), тоді як при рівні HBsAg >20 000 МО/мл чи за відсутності зниження рівня HBsAg через 12 тижнів імовірність

подальшої сероконверсії дуже низька [107–109] (C2). За рівнем HBeAg через 24 тижд. також можна передбачати імовірність HBe-сероконверсії [105] (B2). При HBeAg-негативному ХГВ зниження концентрації ДНК HBV до рівня менше 20 000 МО/мл через 12 тижнів супроводжується 50% імовірністю стійкої відповіді після завершення терапії [110]. Поєднання відсутності зниження HBsAg і зниження рівня ДНК HBV  $<2\log_{10}$  МО/мл дозволяє передбачати відсутність відповіді на терапію в європейців із HBeAg-негативним ХГВ, викликаним HBV генотипу D [111, 112] (B2). У кількох недавно опублікованих звітах показано, що зниження рівня HBsAg служить прогностичним фактором стійкої вірусологічної відповіді після завершення лікування і зникнення HBsAg [113–115]. Але щоб уточнити оптимальний алгоритм використання визначення рівня HBsAg для вибору терапії, необхідні додаткові дослідження.

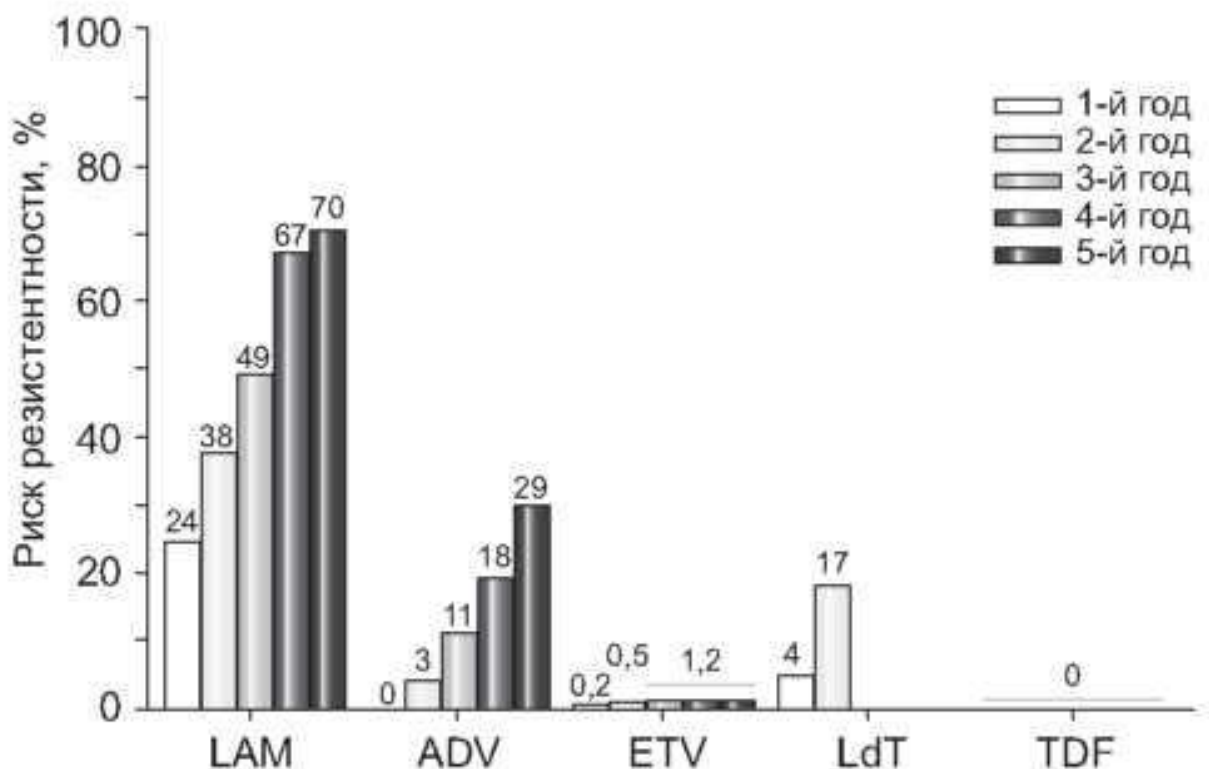
(2) Терапія аналогами нуклеозидів/нуклеотидів

- Показники до початку лікування

При HBeAg-позитивному ХГВ прогностичними факторами сероконверсії з появою анти-HBe служать низьке вірусне навантаження (рівень ДНК HBV  $<2 \times 10^8$  МО/мл), висока активність АЛТ і висока активність гепатиту за даними біопсії печінки [69, 70, 77, 116] (A1). Генотип HBV не впливає на вірусологічну відповідь за застосування будь-якого НА [117] (A1).

- Показники під час лікування

Вірусологічна відповідь (рівень ДНК HBV не визначається) через 24 тижд. лікування ламівудином чи телбівудином і через 48 тижд. лікування адефовіром супроводжується нижчою частотою резистентності, тобто вищою імовірністю тривалої стійкої вірусологічної відповіді, в HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів і вищою частотою HBe-сероконверсії в HBeAg-позитивних пацієнтів [77, 100, 118, 119] (B1). Зниження рівня HBsAg під час терапії НА у HBeAg-позитивних пацієнтів дозволяє виділити підгрупу осіб із високою імовірністю подальшого зникнення HBeAg чи HBsAg [120–122] (C2).



**Рис. 1.** Кумулятивний ризик лікарської резистентності вірусу гепатиту В при терапії ламівудином (LAM), адефовіром (ADV), ентекавіром (ETV), телбівудином (LdT) і тенофовіром (TDF) у пацієнтів, які раніше не отримували нуклеозидні/нуклеотидні аналоги,

за результатами опублікованих клінічних досліджень. Метод розрахунку див. у [41]. Ці дослідження проводили в різних групах хворих; у них використовували різні критерії включення пацієнтів і критерії обстеження на мутації.

### **Терапевтичні стратегії: як лікувати?**

У наш час упроваджують дві різні стратегії лікування HBeAg-позитивного і HBeAg-негативного ХГВ: курсове застосування (Пег-)ІФН або НА і тривала терапія НА.

Головні теоретичні переваги (Пег-)ІФН – це відсутність резистентності вірусу і потенційна здатність препарату забезпечити імунологічно опосередковане стримування HBV-інфекції з імовірним розвитком стійкої вірусологічної відповіді, яка зберігається після завершення лікування, а також елімінацію HBsAg у пацієнтів, у яких був досягнутий і зберігався рівень ДНК HBV, який не визначається. Основні недоліки (Пег-)ІФН – це часті побічні ефекти і необхідність підшкірного введення. Препарати (Пег-)ІФН протипоказані при декомпенсованому цирозі, зумовленому HBV-інфекцією, аутоімунною хворобою, а також пацієнтам із неконтрольованою тяжкою депресією і психозами та під час вагітності (A1).

Ентекавір і тенофовір мають потужні протівірусні властивості та характеризуються високим генетичним бар'єром до розвитку резистентності [67, 70, 78, 85, 92, 123] (рис. 1); отже, їх можна впевнено використовувати як монотерапію першої лінії [1] (A1).

Інші три НА можна застосовувати для лікування ХГВ тільки за недоступності потужніших НА або ж у разі розвитку непереносимості активніших препаратів (A1). Ламівудин належить до дешевих препаратів, але тривала монотерапія дуже часто супроводжується розвитком резистентності [124–127]. Адефовір менш ефективний і дорожчий тенофовіру. Резистентність до нього виникає частіше [70, 85, 100]. Телбівудин – потужний інгібітор реплікації HBV, але до нього швидко розвивається резистентність у пацієнтів із високим початковим рівнем ДНК HBV чи рівнем ДНК HBV, який визначається через 6 міс. лікування [68, 77]. Частота резистентності до телбівудину відносно невисока в пацієнтів із низьким початковим рівнем віремії ( $<2 \times 10^8$  МО/мл у HBeAg-позитивних і  $<2 \times 10^6$  МО/мл у HBeAg-негативних пацієнтів), ДНК HBV у яких не визначається через 6 міс. терапії [77, 128].

(1) Курсова терапія (Пег-)ІФН, або НА. Ця стратегія спрямована на досягнення стійкої вірусологічної відповіді після завершення лікування (A1).

- Курсова терапія (Пег-)ІФН. Пег-ІФН за можливості використовують замість стандартного ІФН при лікуванні ХГВ головним чином завдяки зручності застосування (введення 1 раз за тиждень). Рекомендується 48-тижневий курс терапії Пег-ІФН у HBeAg-позитивних пацієнтів, який забезпечує найвищу імовірність сероконверсії з появою анти-HBe. Цю стратегію можна застосовувати і у HBeAg-негативних пацієнтів, оскільки це практично єдиний варіант можливого отримання стійкої вірусологічної відповіді після завершення протівірусної терапії. Пацієнту необхідно представити повну інформацію про переваги, небажані явища і недоліки (Пег-)ІФН порівняно з НА (табл. 4), щоб він міг брати участь у прийнятті рішення про метод лікування (A1). У дослідженнях було показано, що комбінація Пег-ІФН і ламівудину забезпечує вищу відповідь на фоні терапії, проте не підвищує імовірність досягнення стійкої вірусологічної чи серологічної відповіді [63, 64, 91]. Комбінація Пег-ІФН із телбівудином характеризується вираженою протівірусною дією, але спільне застосування цих препаратів заборонено через високий ризик тяжкої полінейропатії [129]. Отже, в наш час комбінації Пег-ІФН із ламівудином чи телбівудином не рекомендують (A1). Дані про ефективність і безпечність комбінацій Пег-ІФН з іншими НА обмежені, тому такі комбінації не рекомендують.

- Обмежена в часі терапія НА можлива в HBeAg-позитивних пацієнтів, у яких на фоні лікування відбувається HBe-сероконверсія. Але до початку лікування передбачити тривалість курсу терапії неможливо, оскільки тривалість курсу залежить від часу HBe-сероконверсії та продовження лікування після неї. HBe-сероконверсія може зберігатися

нетривалий час після скасування НА, особливо менш активних, тому велика частина цих пацієнтів після припинення потребують активного нагляду з оцінкою віремії. Для курсового лікування можна спробувати використання тільки найактивніших НА із високим порогом до розвитку резистентності, щоб швидко зменшити віремію й уникнути вірусологічних рецидивів, пов'язаних із резистентністю HBV (A1). Після виникнення HBe-сероконверсії під час лікування НА терапію слід продовжити не менше ніж на 12 міс. [130]. Тривалий ефект після закінчення лікування (стійка HBe-сероконверсія) можна очікувати в 40–80 % таких пацієнтів [79, 80, 130–134] (B1).

(2) Тривале лікування НА. Ця стратегія необхідна, якщо в пацієнта не спостерігається стійка вірусологічна відповідь після припинення лікування і необхідно продовжити терапію, тобто в HBeAg-позитивних пацієнтів без HBe-сероконверсії та в HBeAg-негативних пацієнтів. Таку ж стратегію рекомендують у хворих із цирозом печінки незалежно від статусу за HBeAg чи формування HBe-сероконверсії під час лікування (C1).

У ролі монотерапії першої лінії необхідно використовувати найпотужніші препарати з оптимальним профілем резистентності, тобто тенофовір і ентекавір (A1). Під час застосування будь-якого препарату необхідні досягнення і підтримання негативного рівня ДНК HBV, підтвердженого методом ПЛР у реальному часі (B1). Ефективність, безпечність і переносимість ентекавіру і тенофовіру за тривалого використання не вивчені. При монотерапії тенофовіром і ентекавіром протягом 3 років і більше вдається підтримувати вірусологічну ремісію в більшості хворих [78, 84, 85] (A1).

Поки що немає даних про переваги комбінації НА перед монотерапією тенофовіром чи ентекавіром у пацієнтів, яких раніше не лікували НА [135] (C1).

**Таблиця 4. Основні переваги і недліки (пегільованого) інтерферону- $\alpha$  [(Пег-)ІФН] і аналогів нуклеозидів/нуклеотидів при лікуванні ХГВ**

	(ПЕГ-)ІФН	Аналоги нуклеозидів/нуклеотидів
<b>Переваги</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курсове лікування</li> <li>• Відсутність резистентності</li> <li>• Висока частота HBe- і HBs-сероконверсії при 12-місячній терапії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виражений противірусний ефект</li> <li>• Добра переносимість</li> <li>• Уживання всередину</li> </ul>
<b>Недоліки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Помірний противірусний ефект</li> <li>• Погана переносимість</li> <li>• Ризик небажаних явищ</li> <li>• Необхідність підшкірного введення</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Невизначено тривала терапія</li> <li>• Ризик резистентності</li> <li>• Відсутність даних про безпечність тривалого лікування</li> </ul>

### Невдача терапії

Важливо розрізняти первинну відсутність відповіді, часткову вірусологічну відповідь і вірусологічний рецидив [41, 136].

(1) *Первинна відсутність відповіді.* При лікуванні ентекавіром, тенофовіром, телбівудином чи ламівудином відсутність первинної відповіді буває рідко. За відсутності первинної відповіді на будь-який НА важливо оцінити правильність приймання препарату. Якщо пацієнт із відсутністю первинної відповіді чітко виконував лікувальні призначення, треба провести генотипування штамів HBV для виявлення можливих мутацій. Це допоможе раніше змінити стратегію лікування і використати препарати, активні щодо резистентних штамів HBV (B1).

Частіше первинна відповідь відсутня при терапії адефовіром (приблизно в 10–20% хворих) через недостатню противірусну активність цього препарату. У пацієнтів, яких раніше не лікували НА, за відсутності первинної відповіді до адефовіру рекомендується швидко замінити його на тенофовір чи ентекавір (B1).

(2) *Часткова вірусологічна відповідь.* Часткова вірусологічна відповідь може спостерігатися при лікуванні будь-яким НА. У таких випадках завжди важливо оцінити лояльність пацієнта до лікування.

При частковій вірусологічній відповіді в пацієнтів, які отримували ламівудин чи телбівудин (препарати з низьким генетичним бар'єром) через 24 тижд. лікування, чи в пацієнтів, які отримували адефовір (препарат із помірною противірусною активністю, резистентність до якого виникає відносно пізно) через 48 тижд. лікування, рекомендується замінити ці препарати на активніші (тенофовір чи ентекавір), краще без перехресної резистентності (A1).

Спільної точки зору з приводу оптимальної терапії у хворих із частковою вірусологічною відповіддю на ентекавір чи тенофовір (активні препарати с високим генетичним бар'єром до розвитку резистентності) на тепер немає. У таких пацієнтів із частковою вірусологічною відповіддю на 48 тижні необхідно враховувати рівень ДНК HBV і його зміни з часом. У разі зниження рівня ДНК HBV у сироватці можна продовжити лікування тим же препаратом (ентекавір чи тенофовір), ураховуючи почастишення вірусологічної відповіді з часом і дуже низький ризик резистентності при тривалій монотерапії цими препаратами [137] (B1). Деякі експерти пропонують додати другий препарат для запобігання резистентності, особливо в рідкісних випадках, коли рівень ДНК HBV не знижується, незважаючи на дотримання рекомендованого режиму лікування (C2).

(3) *Вірусологічний рецидив.* Вірусологічний рецидив у пацієнтів, які дотримуються режиму лікування, пов'язаний із розвитком резистентності HBV до препарату. У хворих із підтвердженим вірусологічним рецидивом, які дотримувалися режиму приймання препарату, можна оцінити генотипічну резистентність, хоча це і не обов'язкове в пацієнтів, які раніше не лікувалися НА, отримували ламівудин чи телбівудин (B1). Частота резистентності при лікуванні різними НА до 5 років представлена на рис. 1. При терапії пацієнтів, яких раніше не лікували НА, частота резистентності через 5 років становить менше 1,5 % для ентекавіру і 0 % для тенофовіру [78, 123]. Отже, вірусологічний рецидив у пацієнтів, які раніше не лікувалися НА, отримували ентекавір чи тенофовір, зазвичай пов'язаний із недотриманням призначеного режиму терапії.

Ризик резистентності вищий при первинно високому рівні ДНК HBV, незначному зниженні рівня ДНК HBV під час лікування і недостатньо ефективній попередній терапії НА. Резистентність необхідно виявляти шляхом визначення рівня ДНК HBV якомога раніше до біохімічного рецидиву (підвищення активності АЛТ), а інформацію про мутації вірусу в ідеалі слід використовувати для зміни стратегії лікування. Безсумнівно, в клінічних і вірусологічних дослідженнях була продемонстрована користь ранньої зміни терапії при збільшенні вірусного навантаження [99, 138] (B1).

Виявивши резистентність, необхідно починати відповідну терапію найефективнішим противірусним препаратом, який не має перехресної резистентності з попереднім, щоб уникнути розвитку множинної лікарської резистентності (A1). Необхідно уникати послідовного застосування препаратів із низьким порогом резистентності та препаратів із високим чи проміжним ризиком резистентності (ламівудин, адефовір, телбівудин), оскільки це підвищує ризик виникнення полірезистентних штамів вірусу (C1). У таблиці 5 міститься інформація про перехресну резистентність найпоширеніших штамів HBV [139].

На думку більшості експертів, при розвитку резистентності до ламівудину його заміна тенофовіром так само ефективна, як додавання тенофовіру до ламівудину [140]. При розвитку резистентності до адефовіру можлива його заміна ентекавіром чи тенофовіром або тенофовіром у комбінації з емтрицитабіном (у складі однієї таблетки) [141, 142]. Ефективність монотерапії тенофовіром недостатня у хворих із високим рівнем ДНК HBV у сироватці внаслідок вірусологічного рецидиву при появі резистентності до адефовіру [140]. У разі резистентності до телбівудину краще замінити його на тенофовір або додати до телбівудину тенофовір [136]. На тепер маємо мало даних про лікування пацієнтів із резистентністю до ентекавіру. У таких випадках рекомендується замінити його тенофовіром

або додати до ентекавіру тенофовір [136]. Досі резистентність до тенофовіру не описана. У разі виявлення такої резистентності доцільні гено- і фенотипування вірусу в спеціалізованій лабораторії для оцінки профілю перехресної резистентності. За підтвердженої резистентності до тенофовіру рекомендується комбінація з іншими аналогами нуклеозидів, хоча можлива і заміна на ентекавір, якщо в пацієнта не було резистентності до ламівудину. При резистентності до інших препаратів доцільно генотипувати вірус і застосовувати комбінації аналогів нуклеозидів і нуклеотидів (краще – тенофовіру).

- Резистентність до ламівудину: заміна тенофовіром (додавання адефовіру, якщо тенофовір недоступний) (B1).
- Резистентність до адефовіру: якщо пацієнт до адефовіру не отримував НА, замінити на ентекавір чи тенофовір (B1). Ентекавіру слід віддавати перевагу в таких хворих із високою віремією (C2). Якщо в пацієнта раніше була резистентність до ламівудину, необхідно замінити його на тенофовір і додати аналог нуклеозидів (C1).
- Резистентність до телбівудину: замінити тенофовіром чи додати тенофовір (дати адефовір, якщо тенофовір недоступний) (C1).
- Резистентність до ентекавіру: замінити тенофовіром чи додати тенофовір (дати адефовір, якщо тенофовір недоступний) (C1).
- Резистентність до тенофовіру: дотепер резистентність до тенофовіру не описана, тому досвіду ведення таких хворих немає, але в таких випадках доцільно додати ентекавір, телбівудин, ламівудин чи емтрицитабін, якщо резистентність до тенофовіру підтверджена (C2). Може бути ефективною заміна ентекавіром, якщо пацієнт раніше не лікувався ламівудином, тоді як у хворих із резистентністю до ламівудину в минулому слід віддавати перевагу додаванню ентекавіру (C2).

**Таблиця 5. Дані про перехресну резистентність до нуклеозидних/нуклеотидних аналогів для найбільш частих варіантів вірусу гепатиту В.**

У лівій колонці наводяться амінокислотні заміни, в інших колонках – ступінь чутливості вірусу до препарату в разі цієї заміни: Ч (висока чутливість), П (проміжна/знижена чутливість), С (стійкість) [139].

Варіант HBV	Рівень чутливості				
	Ламівудин	Телбівудин	Ентекавір	Адефовір	Тенофовір
HBV дикого типу	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
M204V	С	Ч	П	П	Ч
M204I	С	С	П	П	Ч
L180M + M204V	С	С	П	П	Ч
A181T/V	П	Ч	Ч	С	Ч
N236T	Ч	Ч	Ч	С	П
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	С	С	С	Ч	Ч
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	С	С	С	Ч	Ч

**Яким чином здійснювати моніторинг лікування і визначити момент його припинення**

Обмежена в часі терапія Пег-ІФН. При лікуванні Пег-ІФН загальний аналіз крові та визначення активності АЛТ у сироватці необхідно проводити щомісячно, а визначення тиреотропного гормону – кожні 3 міс. У всіх хворих слід оцінювати безпечність протягом 12 міс. терапії.

- У HBeAg-позитивних пацієнтів рівень HBeAg і анти-HBe у сироватці слід визначати через 6 і 12 міс. після початку лікування і через 6 і 12 міс. після його закінчення. Бажаний результат лікування – стійка HBe-сероконверсія в поєднанні з нормалізацією активності АЛТ і рівнем ДНК HBV у сироватці нижче 2 000 МО/мл (A1). Оптимальний результат терапії – не визначається методом ПЛР у реальному часі рівень ДНК HBV у сироватці в період подальшого спостереження, оскільки при цьому висока імовірність зникнення HBeAg (B1). HBeAg-позитивні хворі з HBe-сероконверсією на фоні терапії Пег-ІФН



потребують тривалого нагляду через імовірність повторної появи HBeAg чи прогресування до HBeAg-негативного ХГВ [81, 82] (A1). Оцінювати рівень HBsAg слід через 12-місячний інтервал після HBe-сероконверсії, якщо ДНК HBV не визначається, оскільки частота зникнення HBsAg з часом зростає [87]. Після зникнення HBsAg слід визначити анти-HBs. У разі швидкого зниження рівня ДНК HBV чи HBsAg через 3 або 6 міс. лікування Пег-ІФН імовірність відповіді на терапію вища. Навпаки, якщо на фоні лікування Пег-ІФН у HBeAg-позитивних пацієнтів не вдається досягти рівня HBsAg <20 000 МО/мл чи якого-небудь зниження рівня HBsAg через 3 міс., імовірність HBe-сероконверсії низька [107–109]. Отже, в таких випадках необхідно вирішувати питання про припинення терапії Пег-ІФН (C2).

- У HBeAg-негативних хворих рівень ДНК HBV у сироватці слід визначати через 6 і 12 міс. лікування і через 6 і 12 міс. після його закінчення. Стійка вірусологічна відповідь із рівнем ДНК HBV <2 000 МО/мл зазвичай супроводжується ремісією захворювання печінки. Рівень ДНК HBV, який не визначається методом ПЛР у реальному часі, – ідеальний результат лікування з найвищою імовірністю зникнення HBsAg в майбутньому. Рівень HBsAg слід оцінювати кожні 12 міс., якщо ДНК HBV не визначається (B1). У разі зникнення HBsAg необхідно провести тест на анти-HBs. HBeAg-негативні хворі зі стійкою відповіддю через 12 міс. терапії Пег-ІФН потребують тривалого нагляду через можливість реактивації вірусу, яка з часом зменшується [143] (A1). Якщо в HBeAg-негативних хворих, особливо з генотипом D, на фоні терапії Пег-ІФН через 3 міс. не досягнуто зниження рівня HBsAg у сироватці та ДНК HBV >2log<sub>10</sub> МО/мл, імовірність відповіді дуже низька. У таких випадках необхідно вирішувати питання про скасування Пег-ІФН [111, 112] (B2).

### **Обмежена в часі терапія НА у HBeAg-позитивних хворих**

Мета обмеженої в часі терапії НА – стійка HBe-сероконверсія після завершення терапії з рівнем ДНК HBV <2000 МО/мл і нормальною активністю АЛТ або навіть зникнення HBsAg (A1). HBeAg і анти-HBe слід визначати кожні 6 міс. Для оцінки рівня ДНК HBV необхідно використовувати високочутливий метод ПЛР кожні 3–6 міс. під час терапії. Зниження концентрації ДНК HBV до рівня, який не визначається за даними ПЛР у режимі реального часу, і подальша HBe-сероконверсія супроводжуються біохімічною і гістологічною відповідями. Дослідження показали, що лікування НА можна припинити через 12 міс. після HBe-сероконверсії (B1). Окремі хворі, які припинили терапію НА після HBe-сероконверсії, можуть потребувати відновлення терапії через нестійку серологічну і/або вірусологічну відповідь [79, 80, 131–134]. Отже, лікування НА можна продовжити до зникнення HBsAg із появою антитіл до нього чи без них, особливо в пацієнтів із вираженим фіброзом чи цирозом печінки (C1). HBsAg необхідно визначати кожні 12 міс. після HBe-сероконверсії. Проте зникнення HBsAg під час чи після лікування НА спостерігають нечасто (див. табл. 2).

### **Тривала терапія НА**

В ідеалі бажано досягти рівня ДНК HBV, який не визначається при вимірюванні методом ПЛР у реальному часі (тобто нижче 10–15 МО/мл), щоб не виникла резистентність. Контроль рівня ДНК HBV необхідний для своєчасного виявлення не-вдачі лікування (A1). Рівень ДНК HBV слід визначити через 1 міс., аби підтвердити вірусологічну відповідь, а потім – кожні 3–6 міс. При лікуванні ентекавіром чи тенофовіром (препарати з високим порогом резистентності) рівень ДНК HBV можна вимірювати рідше, якщо пацієнт чітко виконує лікарські призначення і підтверджений ефект від лікування (C1).

НА виводяться нирками, тому пацієнти з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв потребують корекції дози (A1). З огляду на це у всіх хворих до початку терапії необхідно визначити рівень креатиніну сироватки і кліренс креатиніну (A1). Крім того, слід оцінити ризик ниркової недостатності у всіх пацієнтів до початку терапії. До факторів високого ризику ураження нирок зараховують один чи більше з таких факторів: декомпенсований

цироз печінки, кліренс креатиніну менше 60 мл/хв, погано контрольована артеріальна гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований цукровий діабет, активний гломерулонефрит, супутня терапія нефротоксичними препаратами, трансплантація солідного органа. Мінімальна частота ослаблення функції нирок описана при лікуванні всіма НА за винятком, можливо, телбівудину, який, очевидно, викликає збільшення кліренсу креатиніну [144] (C1). Нефротоксичність вища в аналогів нуклеотидів, особливо в адефовіру [145] (B1). Отже, рекомендується виявляти небажані ефекти з боку нирок шляхом визначення рівня креатиніну (і кліренсу креатиніну) і фосфатів сироватки при лікуванні адефовіром і тенофовіром у всіх хворих на ХГВ, рівня креатиніну (і кліренсу креатиніну) під час лікування аналогами нуклеозидів у хворих на ХГВ із високим ризиком ниркових ускладнень (C1). Таке обстеження слід проводити у хворих із низьким ризиком ниркових ускладнень кожні 3 міс. у перший рік лікування, а потім – кожні 6 міс. (за відсутності погіршення). У хворих із високим ризиком ниркових ускладнень його необхідно виконувати щомісяця в перші 3 міс., а потім кожні 3 міс. до кінця першого року лікування, далі – кожні 6 міс. (за відсутності погіршення) (C2). Частіша оцінка функції нирок необхідна при кліренсі креатиніну менше 60 мл/хв чи рівні фосфатів сироватки менше 2 мг/дл (C1).

Печінкова недостатність не має помітного впливу на концентрацію препаратів у крові, але це питання недостатньо вивчене. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів описано зниження мінеральної щільності кісткової тканини на фоні терапії тенофовіром. У наш час проводяться дослідження денситометрії кісток у хворих на ХГВ, які отримують тенофовір. Триває вивчення канцерогенності ентекавіру за тривалого застосування у хворих на ХГВ. При лікуванні телбівудином у хворих на ХГВ описані рідкісні випадки міопатії. Безпечність тривалого застосування комбінації кількох НА, які включають тенофовір і ентекавір, поки що не вивчена.

### **Лікування пацієнтів із тяжким ураженням печінки**

#### **Лікування пацієнтів із цирозом печінки**

Пту-ІФН може підвищувати ризик бактеріальних інфекцій і печінкової недостатності у хворих із тяжким цирозом печінки [146]. Однак при компенсованому цирозі печінки Пег-ІФН можна призначати так само, як при ХГВ [147] (A1). Із НА кращі тенофовір і ентекавір у вигляді монотерапії через їхню виражену противірусну активність і мінімальний ризик резистентності [148, 149] (A1). Використання ламівудину в таких хворих не рекомендується. Важливий моніторинг рівня ДНК HBV кожні 3 міс., принаймні в перший рік лікування і далі до рівня ДНК HBV, який не визначається, оскільки в разі реактивації HBV необхідна термінова корекція терапії. Отже, при цирозі печінки необхідна тривала терапія з ретельним наглядом для своєчасного виявлення резистентності та загострення хвороби.

У клінічних дослідженнях було показано, що тривале адекватне пригнічення реплікації ДНК HBV приводить до стабілізації ураження печінки і запобігає прогресуванню печінкової недостатності [54, 99] (A1). Описані випадки зворотного розвитку фіброзу і навіть цирозу печінки за тривалого пригнічення реплікації вірусу [150]. Однак навіть при досягненні на фоні терапії НА вірусологічної ремісії необхідний постійний скринінг на ГЦК, оскільки ризик розвитку цієї пухлини зберігається [151, 152] (B1).

Терапію НА при цирозі печінки необхідно проводити невизначено довго. Принаймні після 12 міс. лікування терапію можна припинити в HBeAg-позитивних хворих, якщо досягнута підтверджена HBe-сероконверсія чи (в ідеалі) зникли HBeAg разом із HBe-сероконверсією, а в HBeAg-негативних хворих – якщо підтверджені зникнення HBeAg і HBe-сероконверсія (B1).

#### **Лікування пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки**

Лікування пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки слід проводити в спеціалізованих відділеннях, оскільки такі пацієнти потребують комплексної противірусної терапії та можуть бути кандидатами на трансплантацію печінки. Противірусна терапія показана незалежно від рівня ДНК HBV, аби запобігти реактивації вірусу.

У цієї категорії хворих застосування (Пег-)ІФН протипоказане. Рекомендується використовувати ентекавір чи тенофовір (А1). Дозволена доза ентекавіру у хворих із декомпенсованим цирозом печінки становить 1 мг (замість 0,5 мг у пацієнтів із компенсованим захворюванням печінки) 1 раз за добу. У недавніх дослідженнях показано, що обидва препарати не лише ефективні, а і безпечні для цих хворих, принаймні в перші роки терапії [60–62]. При лікуванні пацієнтів із декомпенсованим тяжким цирозом печінки деякими НА, особливо ентекавіром, описані випадки лактат-ацидозу (індекс MELD >20) [153]. Тому необхідний нагляд для виявлення клінічних і лабораторних ознак лактат-ацидозу (А1). Доза всіх НА має бути знижена у хворих із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв (А1). При декомпенсованому цирозі печінки на фоні терапії НА клінічне покращення може настати через 3–6 міс. У таких випадках можна уникнути трансплантації печінки. Цим хворим рекомендується пожиттєва терапія. Ризик ГЦК залишається високим навіть за ефективного лікування НА, тому обов'язковий нагляд для своєчасного виявлення ГЦК [152] (А1). У деяких осіб із тяжким захворюванням печінки і високими індексами Чайлда-П'ю чи MELD наявне безперервне прогресування печінкової недостатності; їм показана трансплантація печінки [154]. У таких випадках терапія НА із пригніченням реплікації ДНК HBV знижує ризик рецидиву HBV-інфекції в трансплантаті [155].

### **Запобігання рецидиву гепатиту В після трансплантації печінки**

Рецидив HBV-інфекції в трансплантаті печінки раніше становив гостру проблему. Терапія потужними НА із високим порогом резистентності рекомендується у всіх HBsAg-позитивних хворих до трансплантації печінки при HBV-асоційованій термінальній печінковій недостатності чи ГЦК для досягнення найнижчого рівня ДНК HBV [155–158] (А1). Ламівудин і/або адефовір у комбінації з імуноглобуліном проти гепатиту В (HBV Ig) знижують ризик інфекції в трансплантаті до рівня менше 10% [155, 157, 158]. Нині вивчаються короткі курси і нижчі дози HBV Ig та інші варіанти профілактики, включаючи тенофовір з емтрицитабіном чи монотерапію ентекавіром. Недавно було показано, що ентекавір без HBV Ig безпечний і ефективний для запобігання рецидиву HBV-інфекції [159]. Опубліковані попередні дані про ефективність і безпечність тенофовіру й емтрицитабіну в поєднанні з HBV Ig чи без нього [160]. Плануючи трансплантацію печінки, завжди необхідно враховувати нефротоксичність препаратів і ретельно оцінювати функцію нирок, оскільки ці хворі зазвичай отримують інгібітори кальциневрину (С1).

### **Лікування особливих груп пацієнтів**

#### **Пацієнти з коінфекцією ВІЛ**

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГВ до початку високоактивної антиретровірусної терапії підвищений ризик цирозу печінки і ГЦК [161–167]. Лікування ВІЛ-інфекції може призводити до загострення гепатиту через відновлення імунної відповіді, проте ризик цирозу печінки в пацієнтів із коінфекцією HBV і ВІЛ за тривалої терапії тенофовіром у комбінації з емтрицитабіном чи ламівудином зовсім невисокий [168]. Показання до терапії ХГВ у цієї категорії хворих такі ж, як у пацієнтів без ВІЛ-інфекції; вони ґрунтуються на рівні ДНК HBV, активності АЛТ і вираженості гістологічних змін печінки [169]. Згідно з недавно опублікованими рекомендаціями щодо лікування ВІЛ-інфекції більшість пацієнтів із коінфекцією ВІЛ і HBV мають отримувати лікування обох інфекцій одночасно [170]. Рекомендується призначати тенофовір у комбінації з емтрицитабіном чи ламівудином у поєднанні з третім препаратом, активним щодо ВІЛ [170, 171] (А1). Обґрунтування ранньої терапії проти обох інфекцій спростило вибір терапії: тенофовір у комбінації з емтрицитабіном чи ламівудином незалежно від імунологічних, вірусологічних і гістологічних характеристик [172] (В1).

У невеликої частини хворих із числом клітин CD4 > 500/мкл лікування HBV-інфекції може проводитися до початку терапії ВІЛ-інфекції; в таких випадках слід віддавати перевагу Пег-ІФН, адефовіру і телбівудину, які неактивні проти ВІЛ [170]. Якщо ж за використання цих НА із низьким порогом резистентності протягом 12 міс. не досягається рівень ДНК HBV,

який не визначається, слід вирішити питання про початок лікування ВІЛ-інфекції. Ламівудин, ентекавір і тенофовір активні проти ВІЛ і HBV та протипоказані як єдині препарати для лікування ХГВ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів через ризик резистентності ВІЛ (A1). Отже, у всіх HBsAg-позитивних пацієнтів необхідно проводити скринінг на ВІЛ до призначення цих препаратів для лікування HBV-інфекції (A1).

### **Пацієнти з коінфекцією HDV**

При коінфекції HBV і HDV частіше розвиваються тяжкі та фульмінантні форми гепатиту, ніж при моноінфекції HBV [173]. Хронічна інфекція після гострого гепатиту, викликаного HBV і HDV, спостерігається нечасто, але хронічний дельта-гепатит виникає в 70–90% пацієнтів із суперінфекцією HDV [173, 174]. Активна HDV-інфекція підтверджується наявністю РНК HDV, антигену HDV при оцінці імуногістохімічним методом чи антитіл класу IgM до HDV (анти-HDV) [174]. Однак діагностика активної HDV-інфекції може викликати труднощі, бо тести для визначення РНК HDV не стандартизовані, а для виявлення антигену HDV і IgM анти-HDV — малодоступні [174, 175]. Тривала реплікація HDV призводить до розвитку цирозу печінки і ГЦК із частотою 4 і 2,8 % за рік відповідно; це найважливіший прогностичний фактор летального кінця, що свідчить про необхідність противірусної терапії [173, 176, 177].

(Пег-)ІФН – єдиний ефективний препарат для лікування HDV-інфекції [178–183] (A1). Ефективність терапії (Пег-)ІФН можна оцінити через 3–6 міс. за рівнем РНК HDV (C2). Може виникнути необхідність продовжити лікування більше 1 року, оскільки отримані дані про ефективність тривалої терапії [183, 184] (C2), але оптимальна її тривалість не визначена [173, 174]. Приблизно у 25–40% пацієнтів, які отримували лікування, спостерігалася стійка вірусологічна відповідь із рівнем РНК HDV, який не визначався після закінчення терапії, в поєднанні з покращенням гістологічної картини, а в деяких хворих навіть виявляли зникнення HBsAg [173, 174, 182]. Натомість невідомо, наскільки довго має не визначатися РНК HDV після закінчення лікування, аби констатувати стійку вірусологічну відповідь. НА не впливають на реплікацію HDV і пов'язані з цією інфекцією хвороби [173, 174]. Проте НА можна використовувати в деяких пацієнтів з активною реплікацією HBV зі стійким чи мінливим рівнем ДНК HBV у сироватці понад 2000 МО/мл [174, 185, 186].

### **Пацієнти з коінфекцією HCV**

Інфікування HCV хворих із HBV-інфекцією прискорює прогресування захворювання печінки і підвищує ризик ГЦК [187–189]. В одному і тому ж гепатоциті може відбуватися реплікація HBV і HCV без будь-якого взаємного впливу [190]. У деяких таких пацієнтів рівень ДНК HBV у сироватці може варіювати, що свідчить про необхідність тривалого оцінювання вірусного навантаження перед початком противірусної терапії, щоб уточнити патогенну роль кожного вірусу [185]. Проте рівень ДНК HBV часто низький або навіть не визначається, а HCV відіграє провідну роль у активності хронічного гепатиту в більшості хворих, хоча ці показники можуть відрізнятися залежно від непрямих механізмів, пов'язаних із уродженою і/або набутою імунною відповіддю [190]. Зазвичай рекомендують проводити лікування HCV-інфекції [191] (B1). Супутня HBV-інфекція помітно не впливає на частоту стійкої вірусологічної відповіді при лікуванні HCV-інфекції [187, 192–194]. Є ризик реактивації HBV під час лікування HCV-інфекції чи після зникнення HCV [191]. Отже, необхідний моніторинг рівня ДНК HBV. У разі реактивації HBV необхідна терапія НА (B1).

### **Гострий гепатит**

У понад 95–99 % дорослих із гострою HBV-інфекцією настають одужання і сероконверсія з появою анти-HBs без противірусної терапії [195] (A1). Хворим із фульмінантною чи тяжкою формою гепатиту може бути показана трансплантація печінки (A1). У таких пацієнтів можуть бути ефективні НА. Дані, які підтверджують правильність такої стратегії, представлені в кількох публікаціях, причому в основному описаний досвід застосування ламівудину [196]. При ХГВ рекомендується призначати ентекавір чи тенофовір (C1). Оптимальна тривалість терапії не встановлена, проте доцільно продовжувати

протівірусне лікування не менше 3 міс. після HBs-сероконверсії або не менше 12 міс. після HBe-сероконверсії без зникнення HBsAg (C2).

Іноді складно відрізнити тяжкий гострий гепатит В від реактивації вірусу при ХГВ, і для цього може знадобитися біопсія печінки. Але в обох випадках показана терапія НА [196–198] (B1).

### **Терапія в дітей**

У більшості дітей ХГВ має безсимптомний перебіг, а рішення про терапію слід приймати після ретельного обстеження [199]. Зазвичай обирають консервативний підхід (A1). У дітей оцінювали безпечність і ефективність тільки стандартного ІФН, ламівудину й адефовіру, причому за вивченими показниками препарати в дітей і дорослих не відрізнялися [199–202]. Нині проводять дослідження дії інших НА у дітей для розробки терапії в цієї категорії пацієнтів.

### **Медичні працівники**

Медичні працівники потребують особливої уваги, оскільки їм може знадобитися протівірусна терапія за особливими показаннями для зниження ризику передачі інфекції під час медичних процедур. Тактика в разі виявлення HBsAg у медичних працівників у різних країнах неоднакова. У багатьох країнах медичним працівникам, зокрема хірургам, гінекологам і стоматологам, за наявності HBsAg і рівня ДНК HBV >2000 МО/мл призначають потужний протівірусний препарат із високим порогом резистентності (ентекавір чи тенофовір) для досягнення рівня ДНК HBV, який не визначається (в ідеалі), або його зниження до менше 2 000 МО/мл; тільки після цього їх допускають до виконання медичних процедур, під час яких підвищується ризик зараження пацієнтів (B1). У практикуючих хірургів необхідно контролювати правильність приймання препаратів і ефективність лікування. Тривала безпечність, ефективність, ускладнення й економічні затрати такої стратегії не вивчені [203].

### **Вагітність**

До початку терапії HBV-інфекції з жінками дітородного віку необхідно обговорити питання планування сім'ї. Жінка має отримати інформацію про безпечність препаратів на випадок їх приймання під час вагітності (A1).

(Пег-)ІФН протипоказаний при вагітності (A1). Ламівудин, адефовір і ентекавір за впливом на вагітність віднесені FDA до категорії C, а телбівудин і тенофовір – до категорії B [204]. Ця класифікація ґрунтується на даних про тератогенність, отриманих у доклінічних дослідженнях. Безпечність ентекавіру при вагітності не вивчена. У реєстрі застосування антиретровірусних препаратів у вагітних (Antiretroviral Pregnancy Registry) наявна широка інформація про безпечність тенофовіру і/або ламівудину чи емтрицитабіну, які застосовували у ВІЛ-позитивних вагітних [205, 206]. Із цих препаратів слід віддавати перевагу тенофовіру завдяки кращому профілю резистентності та великому обсягу даних про безпечність у вагітних ВІЛ-інфікованих жінок [205, 206] (B1).

У жінок дітородного віку без вираженого фіброзу печінки, які планують вагітність найближчим часом, можна відтермінувати терапію до народження дитини (C1). У жінок дітородного віку з вираженим фіброзом чи цирозом печінки, які згодні відкласти заплановану вагітність, можна провести курсове лікування (Пег-)ІФН (C1). Треба пам'ятати про необхідність ефективної контрацепції під час терапії (Пег-)ІФН. У разі неможливості чи неефективності терапії (Пег-)ІФН слід починати терапію НА, яку рекомендується продовжувати навіть під час вагітності (C1). У таких жінок тенофовір вважають найраціональнішим вибором (B1).

У разі несподіваного настання вагітності під час терапії HBV-інфекції показання до лікування необхідно переглянути (C1). Таку ж тактику застосовують у жінок, у яких під час вагітності вперше виявлена HBV-інфекція (C1). У пацієнок із вираженим фіброзом чи цирозом печінки терапію необхідно продовжувати, але, можливо, іншим препаратом (C1). Від (Пег-)ІФН необхідно відмовитися, а лікування НА продовжити, але препарати категорії

С за класифікацією FDA, особливо адефовір і ентекавір, слід замінити на препарати категорії В (С1). З препаратів категорії В слід віддавати перевагу тенофовіру через його надпотужність, високий поріг резистентності та доступну інформацію щодо безпечності у вагітних жінок (С1).

Профілактика перинатального інфікування HBV, яке, як вважають, відбувається здебільшого під час пологів, традиційно ґрунтується на поєднанні пасивної й активної імунізації HBIG і введенні HBV-вакцини. Проте така стратегія недостатньо ефективна в частини новонароджених у разі високої віремії в матерів (рівень ДНК HBV у сироватці понад  $10^{6-7}$  МО/мл), здебільшого з HBeAg-позитивною HBV-інфекцією. У таких новонароджених ризик вертикальної передачі становить понад 10% навіть за використання HBIG і вакцинації [207–210]. Матерів із такою високою концентрацією ДНК HBV слід інформувати про те, що додавання НА до HBIG і вакцинації для зменшення вірусного навантаження може підвищити ефективність профілактики інфікування дитини (В1). Ламівудин і, як недавно показано, телбівудин, які в III триместрі вагітності приймають HBsAg-позитивні жінки з вираженою віремією, безпечні та знижують ризик внутрішньоутробного і перинатального зараження HBV, якщо застосовуються як доповнення до пасивної й активної імунізації HBIG і введення HBV-вакцини [208, 209, 211–213] (В1). Отже, телбівудин, ламівудин і тенофовір (активний препарат категорії В за класифікацією FDA) можна використовувати для профілактики перинатальної та внутрішньоутробної передачі вірусу в останньому триместрі вагітності в HBsAg-позитивних жінок із високим рівнем віремії (рівень ДНК HBV у сироватці понад  $10^{6-7}$  МО/мл) (В1). Контрольовані клінічні дослідження тенофовіру з метою профілактики перинатального зараження не проводили. Якщо НА призначені тільки для профілактики перинатального зараження, від них можна відмовитися через 3 міс. після пологів (С1).

У разі відсутності протівірусної терапії чи припинення терапії під час вагітності або в ранній термін після пологів із будь-якої причини необхідний ретельний медичний нагляд через високий ризик загострення гепатиту, особливо після пологів [214, 215] (В1).

Безпечність терапії НА у період лактації не вивчена. HBsAg можна виявити в молоці, але годування груддю не служить протипоказанням до лікування HBsAg-позитивних жінок. Вивчені концентрації тенофовіру в молоці, але біодоступність препарату за вживання всередину невисока, тому діти з грудним молоком можуть отримати невелику дозу тенофовіру [216].

### **Превентивна терапія перед призначенням хіміо- чи імуносупресивної терапії**

У HBsAg-позитивних пацієнтів, які отримують хіміо- чи імуносупресивну терапію, зокрема біологічні препарати, підвищений ризик реактивації вірусу, особливо при монотерапії ритуксимабом чи його застосуванні в комбінації з глюкокортикоїдами [217–220]. Тому до початку хіміо- чи імуносупресивної терапії необхідно проводити скринінг на HBsAg і анти-HBc (А1).

Настійно рекомендується вакцинація проти HBV-інфекції в серонегативних пацієнтів (А1). У пацієнтів з імунодефіцитними станами для появи анти-HBs може знадобитися введення вакцини вищими дозами.

У HBsAg-позитивних пацієнтів, яким планується хіміо- чи імуносупресивна терапія, необхідно визначити рівень ДНК HBV. Їм показано превентивне призначення НА під час такого лікування (незалежно від рівня ДНК HBV) і протягом 12 міс. після його закінчення (А1). Оптимальний варіант превентивної терапії не розроблений. Найчастіше застосовували ламівудин, який може бути ефективним у пацієнтів із низьким (<2 000 МО/мл) рівнем ДНК HBV при проведенні короткого курсу [221, 222]. Така профілактика ламівудином знижує ризик реактивації HBV і пов'язаних із нею ускладнень та летального кінця (В1). Але особам із високим рівнем ДНК HBV, яким планують тривалі та повторні цикли імуносупресивної терапії, рекомендують НА із високою протівірусною активністю і високим порогом резистентності, тобто ентекавір чи тенофовір (С1).

У HBsAg-негативних пацієнтів із анти-HBc необхідно визначити рівень ДНК HBV. У разі виявлення ДНК HBV у сироватці рекомендується проводити лікування як у HBsAg-позитивних пацієнтів (C1).

За HBsAg-негативними пацієнтами з анти-HBc і рівнем ДНК HBV, що не визначається (незалежно від статусу анти-HBs), які отримують хіміо- і/або імуносупресивну терапію, слід спостерігати, визначаючи рівні АЛТ і ДНК HBV. Такий пацієнт має отримувати також лікування НА до підтвердження реактивації HBV перед підвищенням активності АЛТ (C1). Рекомендована частота обстеження може коливатися від 1 до 3 міс. залежно від типу імуносупресивної терапії та супутніх хвороб. Деякі експерти рекомендують профілактичне призначення ламівудину всім HBsAg-негативним хворим з анти-HBc, які отримують ритуксимаб і/або комбінацію препаратів для терапії гематологічних злоякісних пухлин, якщо в них не визначаються анти-HBs і/або неможливо забезпечити регулярне визначення рівня ДНК HBV [220, 223–225] (C2). Профілактичне призначення НА рекомендується також пацієнтам з анти-HBc при трансплантації кісткового мозку чи стовбурових клітин [225, 226] (C2). Оптимальна тривалість такої профілактики невідома.

Профілактику ламівудином у HBsAg-негативних реципієнтів печінки від анти-HBc-позитивних донорів слід проводити невизначено довго [227] (B1).

### **Реципієнти нирки і пацієнти на гемодіалізі**

HBV-інфекція часто буває у хворих із термінальною нирковою недостатністю, зокрема в осіб із трансплантованою ниркою. При хворобах нирок необхідний скринінг на HBV-інфекцію. Попри нижчу ефективність застосування вакцини в цієї категорії пацієнтів серонегативні хворі потребують вакцинації проти HBV. (Пег-)ІФН і НА можна використовувати для лікування ХГВ у хворих із нирковою недостатністю. При нирковій недостатності необхідна корекція доз усіх препаратів, особливо НА (A1). Будь-які інші препарати слід застосовувати обережно (B1). Відповідно до схваленої інструкції щодо застосування тенофовіру немає рекомендованої дози цього препарату для хворих із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв, які не отримують гемодіалізу. Під час противірусної терапії необхідно контролювати функцію нирок. У разі несподіваного погіршення функції нирок під час лікування може виникнути необхідність змінити схему чи коректувати дозу. Необхідно також домагатися оптимального контролю над артеріальною гіпертензією і супутнім цукровим діабетом.

У хворих, які перенесли трансплантацію нирки, слід уникати застосування (Пег-)ІФН через ризик відторгнення трансплантата. У кожного HBsAg-позитивного хворого, який переніс трансплантацію нирки й отримує імуносупресивну терапію, слід проводити профілактику реактивації HBV-інфекції НА. Необхідність противірусної профілактики чи лікування треба регулярно і досить часто оцінювати в усіх HBV-позитивних хворих, які перенесли трансплантацію нирки.

### **Позапечінкові прояви**

Останнім часом знижується частота позапечінкових проявів HBV-інфекції, таких як ураження шкіри, вузликовий поліартеріїт і гломерулонефрит. У HBsAg-позитивних хворих із позапечінковими проявами й активною реплікацією HBV може бути ефективною противірусна терапія. (Пег-)ІФН може погіршити деякі імунологічно опосередковані позапечінкові прояви HBV-інфекції. Кількість контрольованих досліджень противірусної терапії обмежена, але описані випадки, коли вона ефективна. Частіше застосовували ламівудин. Припускають, що ентекавір і тенофовір будуть ефективніші в цій групі пацієнтів. Можуть бути корисні також плазмаферез і глюкокортикоїди в початковій фазі лікування на додаток до НА у окремих випадках (C2).

## **NICE CG 165 «HEPATITIS B (CHRONIC) DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS», 2013**

### **11.2 Декомпенсація функції печінки**

#### **11.2.1 Вступ**

Цироз є одним з низки можливих результатів термінальної стадії нелікованих пацієнтів з ХГВ. Гістологічно цироз проявляється дифузним процесом, що характеризується фіброзом і заміною нормальної структури печінки структурно аномальними вузликами. Фіброз виникає шляхом надмірного відкладення позаклітинного матриксу в печінці у відповідь на ураження печінки. Фіброз є зворотнім процесом при усуненні пошкодження, але триваючі цикли вузлової дегенерації і регенерації, викликані тривалим ураженням печінки призведе до цирозу. Тим не менш, часто існує слабка кореляція між гістологічними даними та клінічною картиною пацієнта. Загальними симптомами є наступні: втома, анорексія і втрата маси тіла; зниження синтетичної функції печінки, включаючи коагулопатії в результаті скорочення продукції факторів згортання крові; зниження детоксикаційної функції, що призводить до печінкової енцефалопатії і чутливості до багатьох препаратів; портальної гіпертензії, що призводить до варикозної кровотечі.

Основними гематологічними проявами є: анемія в результаті поєданого дефіциту фолієвої кислоти, гемоліз і гіперспленізм. Коагулопатія може бути наслідком холестазу, який призводить до зниження абсорбції вітаміну К і, отже, дефіциту вироблення факторів II, VII, IX і X. Рівень тромбоцитів зменшується через гіперспленізм і зменшений синтез тромбопоєтину. Ці прояви можуть призводити до фібринолізу і, в кінцевому рахунку, до дісемінованої внутрішньосудинної коагулопатії.

Печінкова енцефалопатія характеризується зниженим рівнем свідомості, зміною особистості та хлопаючий тремором. Це може бути пов'язано з наростанням аміаку, який продукується деградацією амінокислот, які, як правило, дезінтоксикуються в печінці до сечовини і глутаміну. Аміак є нейротоксичним і пошкоджує транспортування через клітинні мембрани нейронів. Зазвичай печінкова енцефалопатія швидко наростає при впливі таких факторів, як використання діуретиків, запорі або інфекції.

Ряд змін артеріального тиску, викликаних нездатністю печінки компенсувати зміни портального кровотоку призводить до певних проявів. Даний стан посилюється низьким рівнем білка в крові, що пов'язано зі скороченням продукції альбуміну в печінці. Наслідки цих динамічних змін включають розвиток портосистемних колатералей і анастомозів, особливо навколо шлунково-стравохідного переходу. Ці варикозні розширення вен стравоходу є основним ускладненням портальної гіпертензії та може бути причиною численних шлунково-кишкових кровотеч. Різні легеневі та серцеві прояви також трапляються через збільшення плеврального випоту і артеріо-венозного, що призводить до небезпечного для життя ускладнення гепато-пульмонального синдрому. Асцит є поширеним проявом у пацієнтів з тяжкою хворобою печінки, викликану поєднанням підвищеного печінкового лімфотокую та відсутністю транссинусоїдального онкотичного градієнта.

Значна тривалість інфекції гепатиту В, високий рівень ДНК, додаткова присутність споживання алкоголю та інших одночасних печінкових вірусних інфекцій, таких як гепатит С або D – все це підвищує ризик розвитку фіброзу і цирозу. Був розроблений ряд скорингових систем для фіброзу печінки. Дві основні, що використовуються у цьому посібнику, це оцінка Ishak і шкала METAVIR (див. главу 8 деталі систем скорингу). Навіть тоді, коли трапляється значний фіброз, печінка може продовжувати компенсувати пошкодження шляхом регенерації. Однак, деякі фактори можуть схилити чашу терезів в сторону декомпенсації. До них відносяться: закрєп, інфекції, підвищене споживання алкоголю, деякі лікарські засоби, кровотечі (наприклад, від варикозного розширення вен стравоходу) і зневоднення. Декомпенсація може проявитися як наслідок будь-якого з



описаних вище факторів. Окремі системи оцінки використовуються для прогнозування цирозу. До них відносяться шкала Child-Turcotte-Pugh<sup>17,85</sup> і модель термінальної стадії хвороби печінки (MELD – Model for End-stage Liver Disease)<sup>66</sup>(3).

Прогресування хвороби печінки, пов'язаної з ВГВ, може також включати в себе розвиток ГЦК, прогресування якої посилюється при надмірному вживанні алкоголю та канцерогенів, таких як афлатоксин або куріння. ГЦК частіше зустрічаються у чоловіків більш старшого віку із ГЦК в сімейному анамнезі. Наявність цирозу є важливим прогностичним фактором подальшого розвитку ГЦК, але 30–50% пухлин пов'язані з гепатитом за відсутності цирозу<sup>5</sup> Наявність HBeAg і високого рівня ДНК ВГВ діють як незалежні фактори ризику подальшого розвитку ГЦК<sup>15,105,107</sup>.

Наявність або відсутність цирозу або печінкової недостатності є важливим фактором при розгляді невідкладних станів або показань для лікування, а також вибору медикаментозних препаратів. Пег-ІФН може збільшити ризик розвитку бактеріальних інфекцій і печінкової недостатності у пацієнтів з поширеним цирозом<sup>82</sup> і протипоказаний пацієнтам з декомпенсацією. Проте він залишається безпечним варіантом у пацієнтів, які мають компенсований цироз. При виборі нуклеоз(т)идів необхідно брати до уваги загальні ускладнення та супутні хвороби пацієнта та спрямованість забезпечення швидкого поліпшення вірусного статусу, наскільки це можливо. Тривала супресія ДНК ВГВ може виникнути в результаті своєчасного медикаментозного лікування, профілактики подальшого прогресування декомпенсації<sup>60,80</sup> і, навіть, зворотні процеси цирозу<sup>14</sup>.

### 11.2.2 Питання для обговорення:

**Яка клінічна ефективність та вартість –клінічна практична ефективність противірусного лікування для запобігання декомпенсації та/або трансплантації печінки у пацієнтів з цирозом при ХГВ, у тому числі з печінковою декомпенсацією?**

**Таблиця 197: Протокол**

Протокол	
Популяція	Дорослі з ХГВ і з компенсованим/декомпенсованим цирозом
Втручання	Противірусне лікування (монотерапія або комбінація) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пег-ІФН <math>\alpha</math></li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Комбіноване лікування (ТНФ + ЕМТ)</li> </ul>
Порівняння	Плацебо <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пег-ІФН <math>\alpha</math></li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Комбіноване лікування (ТНФ + ЕМТ)</li> </ul>

Результати	<p>Критичні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансплантація печінки</li> <li>• Летальність</li> <li>• Тяжкість печінкової недостатності за класифікацією Чайлд в модифікації П'ю <ul style="list-style-type: none"> <li>• MELD бали</li> <li>• Частота гепатоклітинної карциноми</li> <li>• Частота резистентності</li> <li>• Зменшення (log10) ДНК ВГВ (показання сили препарату)</li> <li>• Негативний рівень сироваткової ДНК ВГВ (потенціал для додавання препарату або комбінації)</li> <li>• Оцінка якості життя</li> <li>• Частота нових випадків печінкової декомпенсації</li> <li>• Ускладнення такі як асцит, кровотеча з варикозних вузлів, спонтанний бактеріальний перитоніт, енцефалопатія</li> </ul> </li> </ul>
------------	---

### 11.2.2.1 Зведена характеристика включених досліджень

**Таблиця 198: Компенсований цирроз/виражений фіброз – HBeAg-позитивні пацієнти з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип	Популяція досліджень	Клінічні результати
Ентекавір порівняно з ламівудином	Schiff 2008 (n=93)	Три мультинаціональні дослідження	Пацієнти з поширеним фіброзом або цирозом (бали фіброзу Ishak 4–6), які не отримували лікування нуклеоз(т)идами	Оцінка в кінці 48 тижня лікування: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Летальність*</li> <li>• Резистентність (вірусологічний прорив через генотипічну резистентність до ЕТВ)</li> <li>• Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл)</li> </ul>
Ламівудин порівняно з плацебо	Liaw 2004 (n=651)	Мультицентрове міжнародне (41 центр)	В основному HBeAg-позитивні (58%) пацієнти з гістологічно підтвердженим цирозом або поширеним фіброзом (98% азіатів). Бали фіброзу Ishak $\geq 4$ . Неясно, чи популяція отримувала лікування раніше	До 24–30 міс. після лікування: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)</li> <li>• Летальність</li> <li>• <math>\geq 2</math> балів збільшення за оцінками Чайлд-П'ю</li> <li>• Частота нових випадків резистентності (YMDD мутації або резистентність до ЛАМ)</li> </ul>

\*Летальність не наводилася для кожної групи. Загальна летальність наводилася разом для HBeAg-позитивних, HBeAg- негативних і резистентних до ЛАМ пацієнтів.

**Таблиця 199: Компенсований цирроз/виражений фіброз – HBeAg-позитивних пацієнтів з ХГВ**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип	Популяція досліджень	Результати
------------	---------------------------	-----	----------------------	------------

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип	Популяція досліджень	Результати
Ентекавір порівняно з ламівудином	Schiff 2008 (n=108)	Три мультинаціональні дослідження	Пацієнти з поширеним фіброзом або цирозом (бали фіброзу Ishak 4–6) які не отримували лікування нуклеоз(т)идами	Оцінка в кінці 48 тижня лікування: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Летальність*</li> <li>• Резистентність (вірусологічний прорив через генотипічну резистентність до ЕТВ)</li> <li>• Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл)</li> </ul>

\*Летальність не наводилась для кожної групи. Загальна летальність наводилась для HBeAg-позитивних, HBeAg-негативних і резистентних до ЛАМ пацієнтів разом.

**Таблиця 200: Компенсований цироз/виражений фіброз – резистентні до ламівудину пацієнти**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип	Популяція досліджень	Результати
Ентекавір порівняно з ламівудином	Schiff 2008 (n=44)	Три мультинаціональні дослідження	Поширений фіброз або цироз (бали фіброзу Ishak 4–6)	Оцінка в кінці 48 тижня лікування: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Летальність*</li> <li>• Резистентність (вірусологічний прорив через генотипічну резистентність до ЕТВ)</li> <li>• Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл)</li> </ul>

\*Летальність не наводилася для кожної групи. Загальна летальність повідомлялася для HBeAg (+), (-) і резистентних до ЛАМ пацієнтів разом.

**Таблиця 201: Декомпенсований цироз – змішана за HBeAg популяція**

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип	Популяція досліджень	Результати
Ентекавір порівняно з адефовіром	Liaw 2011 (n=191)	Мультицентрове міжнародне (52 центри)	Змішана популяція пацієнтів з ХГВ з декомпенсацією печінки (бали за шкалою Чайлда-Туркотта-П'ю $\geq 7$ ), $\approx 50\%$ HBeAg-позитивні та HBeAg-негативні; отримували або не отримували лікування аналогами нуклеоз(т)идів 36% в групі ЕТВ і 33% в групі АДФ були резистентними до ЛАМ.	Оцінка на 48 тижні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• трансплантація печінки;</li> <li>• летальність;</li> <li>• частота гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК);</li> <li>• резистентність (генотипічна мутація);</li> <li>• відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл);</li> <li>• зменшення (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ;</li> <li>• оцінка за шкалою Чайлда-П'ю – зниження <math>\geq 2</math> пунктів;</li> <li>• модель щодо зміни термінальної стадії хвороби печінки (MELD)</li> </ul>

Порівняння	Включені дослідження (N=)	Тип	Популяція досліджень	Результати
ТНФ порівняно з комбінованим лікуванням ТНФ+ ЕМТ	Liaw 2011A (n=90)	Мультицентрове міжнародне (39 центрів, в т.ч. Європи, Канади, Сінгапуру, Тайваню, США)	Змішана популяція (>60% HBeAg-негативні). 62,2% в групі ТНФ і а 60% в групі ТНФ+ ЕМТ отримували попередньо ЛАМ/АДФ.	Оцінка на 48 тижні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• трансплантація печінки;</li> <li>• летальність;</li> <li>• частота ГЦК;</li> <li>• резистентність (вірусологічний прорив через генотипічну резистентність);</li> <li>• відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл);</li> <li>• зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ;</li> <li>• модель щодо зміни термінальної стадії хвороби печінки (MELD);</li> <li>• оцінка за шкалою Чайлд-П'ю – зниження ≥2 пунктів;</li> <li>• ускладнення – асцити і енцефалопатія</li> </ul>
ТНФ порівняно з ЕТВ	Liaw 2011A (n=67)	Мультицентрове міжнародне (39 центрів, в т.ч. Європи, Канади, Сінгапуру, Тайваню, США)	Змішана популяція (>60% HBeAg-негативні) 62,2 % в групі ТДФ і 59,1 % в групі ЕТВ попередньо отримували ЛАМ/АДФ.	Оцінка на 48 тижні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• трансплантація печінки;</li> <li>• летальність;</li> <li>• частота ГЦК;</li> <li>• резистентність (вірусологічний прорив через генотипічну резистентність);</li> <li>• відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл);</li> <li>• зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ;</li> <li>• модель щодо зміни термінальної стадії хвороби печінки (MELD);</li> <li>• оцінка за шкалою Чайлд-П'ю – зниження ≥2 пунктів;</li> <li>• ускладнення – асцити і енцефалопатія</li> </ul>
ЕТВ порівняно з комбінованим лікуванням ТНФ+ ЕМТ	Liaw 2011A (n=90)	Мультицентрове міжнародне (39 центрів, в т.ч. Європи, Канади, Сінгапуру, Тайваню, США)	Змішана популяція (>60% HBeAg-негативні). 59,1% в групі ЕТВ і 60% в групі ТНФ+ ЕМТ отримували попередньо отримували ЛАМ/АДФ.	Оцінка на 48 тижні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• трансплантація печінки;</li> <li>• летальність;</li> <li>• частота ГЦК;</li> <li>• резистентність (вірусологічний прорив через генотипічну резистентність);</li> <li>• відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл);</li> <li>• зменшення (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ;</li> <li>• модель щодо зміни термінальної стадії хвороби печінки (MELD);</li> <li>• оцінка за шкалою Чайлд-П'ю – зниження ≥2 пунктів;</li> <li>• ускладнення – асцити і енцефалопатія</li> </ul>

### 11.2.3 Клінічні дані

Ми шукали рандомізовані дослідження, що порівнювали практичну клінічну ефективність різних методів противірусного лікування ХГВ пацієнтів з компенсованим

(поширений фіброз) і декомпенсованим цирозом. Було виявлено і включено в цей огляд чотири рандомізовані дослідження. Два дослідження включали пацієнтів з фіброзом за оцінкою Ishak не менше 4 (поширений фіброз або цироз), а інші два дослідження включали декомпенсований цироз пацієнтів. Форест-діаграми можуть бути знайдені в Додатку G.

### 11.2.3.1 Фармакологічне противірусне лікування HBeAg-позитивних дорослих з ХГВ з компенсованим цирозом (або поширеним фіброзом)

ЕТВ порівняно з ЛАМ у пацієнтів з ХГВ та компенсованим цирозом (або поширеним фіброзом)

**Таблиця 202: ЕТВ порівняно з ЛАМ (лікування пацієнтів з раніше нелікованим ХГВ та компенсованим цирозом або вираженим фіброзом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість	
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ (Частота %)	ЛАМ (Частота %)	Відносний; співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижня лікування)</b>												
1 Schiff 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a,b)	Немає серйозних	Немає серйозних	серйозні (c)	немає	42/46 (91,3%)	27/47 (57,4%)	ВР 1,59 (1,22 до 2,06)	Більше 339 на 1000 (від більше 126 до більше 609)	НИЗЬКА	
<b>Летальність (оцінка в кінці 48 тижня лікування) (загальні результати для HBeAg-позитивних, HBeAg-негативних і резистентних до ЛАМ пацієнтів разом узятих)</b>												
1 Schiff 2008	1 РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a,b)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (e)	немає	3/120 (2,5%)	4/125 (3,2%)	ВР 0,78 (0,18 до 3,42)	Менше 7 на 1000 (від менше 26 до більше 77)	ДУЖЕ НИЗЬКА	

(a) Немає деталей щодо рандомізації і розподілу.

(b) Ретроспективний описовий аналіз підгруп.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

(d) Змішана популяція – HBeAg-позитивні та HBeAg-негативні і резистентні до ЛАМ пацієнти.

(e) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

**ЛАМ порівняно з плацебо у пацієнтів з ХГВ та компенсованим цирозом або вираженим фіброзом**

**Таблиця 203: ЛАМ порівняно з плацебо (пацієнти з ХГВ та компенсованим цирозом або вираженим фіброзом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (Частота %)	Плацебо (Частота %)	Відносний; Співвідношення ризиків чи відносний ризик за методом Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з захворюваністю на гепатоцелюлярну карциному (до 30 місяців спостереження)</b>											
1 Liaw 2004	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (e)	немає	17/436 (3,9%)	16/215 (7,4%)	ВР 0,52 до (0,27 до 1,02)	Менше 36 на 1000 (від менше 54 до більше 1)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність (до 30 місяців спостереження)</b>											
1 Liaw 2004	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	немає	2/436 (0,46%)	0/215 (0%)	СШ за Пето 4,46 до (0,23 до 85,16)	Більше 0 на 1000 (від менше 0 до більше 10)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з резистентністю (до 30 місяців спостереження)</b>											
1 Liaw 2004	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Немає серйозних	немає	209/433 (48,3%)	11/214 (5,1%)	ВР 9,39 до (5,24 до 16,83)	Більше 431 на 1000 (від більше 218 до більше 814)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з <math>\geq 2</math> пунктами збільшення балу Child-Pugh (до 30 місяців спостереження) (краще показане нижчими показниками)</b>											
1 Liaw 2004	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Немає серйозних	немає	15/436 (3,4%)	19/215 (8,8%)	ВР 0,39 до (0,2 до 0,75)	Менше 54 на 1000 (від менше 22 до менше 71)	НИЗЬКА

### 11.2.3.2 Фармакологічне противірусне лікування HBeAg-негативних дорослих з ХГВ та компенсованим цирозом (або поширеним фіброзом)

ЕТВ порівняно з ЛАМ у пацієнтів з ХГВ та компенсованим цирозом (або поширеним фіброзом).

**Таблиця 204: ЕТВ порівняно з ЛАМ (лікування пацієнтів з раніше нелікованим ХГВ та компенсованим цирозом або вираженим фіброзом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ; Частота (%)	ЛАМ; Частота (%)	Відносний; співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Schiff 2008	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	49/51 (96,1%)	35/57 (61,4%)	ВР 1,56 (1,26 до 1,94)	Більше 344 на 1000 (від більше 160 до більше 577)	ПОМІРНА
<b>Летальність (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (загальні результати для HBeAg-позитивних, негативних і резистентних до ЛАМ пацієнтів разом узятих)</b>											
1 Schiff 2008	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (с)	Дуже серйозні (d)	немає	3/120 (2,5%)	4/125 (3,2%)	ВР 0,78 (0,18 до 3,42)	Менше 7 на 1000 (від менше 26 до більше 77)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Не деталізована інформація щодо рандомізацію.

(b) Ретроспективний описовий аналіз підгруп.

(с) Змішана популяція HBeAg-позитивних та HBeAg-негативних і резистентних до ЛАМ пацієнтів.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди і помітна шкода.



### 11.2.3.3 Фармакологічне протівірусне лікування резистентних до ЛАМ – дорослих з ХГВ та компенсованим цирозом (або поширеним фіброзом)

ЕТВ порівняно з ЛАМ у пацієнтів з ХГВ з компенсованим цирозом (або поширеним фіброзом)

Таблиця 205: Ентекавір порівняно з ламівудином (пацієнти з ХГВ з компенсованим цирозом або вираженим фіброзом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість	
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ, Частота (%)	ЛАМ, Частота (%)	Відносний; Співвідношення ризиків/відносний ризик з Пето (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>												
1 Schiff 2008	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a,b)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (c)	немає	3/23 (13%)	0/21 (0%)	СШ за Пето 7,44 (0,73 до 75,68)	Більше 13 на 1000 (від менше 2 до більше 28)	ДУЖЕ НИЗЬКА	
<b>Летальність (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (загальні результати для HBeAg-позитивних, HBeAg-негативних і резистентних до ЛАМ пацієнтів разом узятих)</b>												
1 Schiff 2008	РКД Подвійно сліпе	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних	Серйозні (d)	Дуже серйозні (c)	немає	3/120 (2,5%)	4/125 (3,2%)	ВР 0,78 (0,18 до 3,42)	Менше 7 на 1000 (від менше 26 до більше 77)	ДУЖЕ НИЗЬКА	

(a) Не деталізована інформація щодо рандомізації.

(b) Ретроспективний описовий аналіз підгруп.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

(d) Змішана популяція HBeAg-позитивні та HBeAg-негативні і резистентні до ЛАМ пацієнти.

### 11.2.3.4 Фармакологічне противірусне лікування пацієнтів ХГВ з некомпенсованим цирозом

ЕТВ порівняно з АДФ у пацієнтів з ХГВ з декомпенсованим цирозом

**Таблиця 206: ЕТВ порівняно з АДФ (пацієнти з ХГВ з декомпенсованим цирозом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ, Частота (%) чи середнє (СВ)	АДФ Частота (%) чи середнє (СВ)	Відносний; співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) – всього (аналіз АСС)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Немає серйозних	немає	57/71 (80,3%)	18/62 (29%)	ВР 2,77 (1,84 до 4,15)	Більше 514 на 1000 (від більше 244 до більше 915)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) НВeAg-позитивні (ВНЛ-аналіз)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (с)	немає	25/54 (46,3%)	9/51 (17,6%)	ВР 2,62 (1,36 до 5,07)	Більше 286 на 1000 (від більше 64 до більше 718)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) НВeAg-негативні (ВНЛ-аналіз)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	32/46 (30,4%)	9/40 (77,5%)	ВР 3,09 (1,69 до 5,67)	Більше 470 на 1000 (від більше 155 до більше 1000)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з Child-Turcotte-Pugh балами <math>\geq 2</math> пунктів зниження (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (с)	немає	35/71 (49,3%)	25/62 (40,3%)	ВР 1,22 (0,83 до 1,79)	Більше 89 на 1000 (від менше 69 до більше 319)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зниження (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (НВeAg-позитивна підгрупа)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних (б)	Немає серйозних (д)	немає	5.07 (0,93)	4.21 (1,47)	-	СР вище 0,86 (0,26 до вище 1,46)	ПОМІРНА
<b>Зниження (<math>\log_{10}</math>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (НВeAg-негативна підгрупа)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ, Частота (%) чи середнє (СВ)	АДФ Частота (%) чи середнє (СВ)	Відносний; співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних (d)	немає	4.27 (0,71)	3.58 (1,28)	-	СР вище 0,69 (0,18 до вище 1,2)	ПОМІРНА
<b>Резистентність (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Немає серйозних	немає	0/71 (0%)	0/62 (0%)	н/д	н/д	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (с)	немає	12/71 (16,9%)	18/62 (29%)	ВР 0,58 до (0,31 до 1,11)	Менше 122 на 1000 (від менше 200 до більше 32)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (с)	немає	23/71 (32,4%)	29/62 (46,%)	ВР 0,69 до (0,45 до 1,06)	Менше 145 на 1000 (від менше 257 до більше 28)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Трансплантація печінки (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (е)	немає	11/71 (15,5%)	3/62 (4,8%)	ВР 3,2 до (0,94 до 10,96)	Більше 106 на 1000 (від менше 3 до більше 482)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Модель щодо кінцевої стадії хвороби печінки (MELD бали) (зміна від початкової) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011	РКД неясне засліплення	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних	Серйозні (б)	Серйозні (f)	немає	2,6 (2,6)	1,7 (1,97)	-	СР вище 0,9 (0,12 до вище 1,68)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Не деталізована інформація щодо рандомізації та розподілу.

(б) Змішана популяція – ~50% HBeAg-позитивних.

(с) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

(d) Середня різниця не досягає виконання МЗВ.

(e) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

(f) Середня різниця не досягає виконання МЗВ.

### Порівняння комбінованого лікування ТНФ+ ЕМТ з ТНФ у пацієнтів ХГВ та декомпенсованим цирозом

**Таблиця 207: Порівняння комбінованого лікування ТНФ+ ЕМТ з ТНФ (пацієнти з ХГВ та декомпенсованим цирозом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТДФ+ ЕМТ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	ТНФ середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	Відносна середня різниця (СР); співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Трансплантація печінки (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	4/40 (10%)	2/32 (6,3%)	ВР 1,60 (0,31 до 8,19)	Більше 38 на 1000 (від менше 43 до більше 449)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зниження (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Серйозні (b)	немає	3,72 (1,77)	3,3 (1,51)	-	СР вище 0,42 (нижче 0,34 до вище 1,18)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Серйозні (c)	немає	35/40 (87,5%)	23/32 (71,9%)	ВР 1,22 (0,95 до 1,56)	Більше 158 на 1000 (від менше 36 до більше 402)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з Child-Turcotte-Pugh балами ≥2 пунктів зниження (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Серйозні (c)	немає	12/25 (48%)	7/27 (25,9%)	ВР 1,85 (0,87 до 3,95)	Більше 220 на 1000 (від менше 34 до більше 765)	НИЗЬКА
<b>Зміна моделі щодо кінцевої стадії звороби печінки (MELD бали) (зміна від початкової) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	(e)	немає	-2 (-18, 4)	-2 (-12, 3)	-	-	ПОМІРНА (e)
<b>Відсоток пацієнтів з резистентністю (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТДФ+ ЕМТ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	ТНФ середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	Відносна середня різниця (СР); співвідношення ризиків (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Немає серйозних	немає	0/40 (0%)	0/32 (0%)	н/д	н/д	ПОМІРНА
<b>Асцити (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	2/40 (5%)	4/32 (12,5%)	ВР 0.4 (0,08 до 2,05)	Менше 75 на 1000 (від менше 115 до більше 131)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Енцефалопатія (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	1/40 (2,5%)	3/32 (9,4%)	ВР 0.27 (0,03 до 2,44)	Менше 68 на 1000 (від менше 91 до більше 135 more)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Гепатоцелюлярна карцинома (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	1/40 (2,5%)	3/32 (9,4%)	ВР 0,27 (0,03 до 2,44)	Менше 68 на 1000 (від менше 91 до більше 135)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	2/40 (5%)	2/32 (6,3%)	ВР 0.8 (0,12 до 5,37)	Менше 12 на 1000 (від менше 55 до більше 273)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Змішана популяція; 60% та 68,9% в групі ЕМТ+ ТНФ та ТНФ були НВеАg-позитивні відповідно.

(b) Середня різниця не досягає виконання МЗВ.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди і помітна шкода.

(e) ВКДР не повинна оцінюватися оскільки ніякий відносний/абсолютний ефект не можна розрахувати.

**ЕТВ порівняно з ТНФ у пацієнтів з ХГВ та декомпенованим цирозом**

**Таблиця 208: ЕТВ порівняно з ТНФ (пацієнти з ХГВ та декомпенованим цирозом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	ТНФ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	Відносний а (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Трансплантація печінки (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	0/16 (0%)	2/32 (6,3%)	СШ за Пето 0,22 (0,01 до 4,22)	60 на 1000 (від 180 до 60)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зниження (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Серйозні (b)	немає	3,72 (1,77)	3,24 (1,91)	-	СР нижче 0,06 (нижче 1,13 до вище 1,01)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Серйозні (c)	немає	12/16 (75%)	23/32 (71,9%)	ВР 1,04 (0,73 до 1,49)	29 на 1000 (від 194 до 352)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з Child-Turcotte-Pugh балами ≥2 пунктів зниження (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	5/12 (41,7%)	7/27 (25,9%)	ВР 1,61 (0,64 до 4,05)	158 на 1000 (від 93 до 791)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зміна моделі щодо кінцевої стадії хвороби печінки (MELD бали) (зміна від початкової) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	(e)	немає	-2 (-10, 1)	-2 (-12, 3)	-	-	ПОМІРНА (e)
<b>Відсоток пацієнтів з резистентністю (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Немає серйозних	немає	0/16 (0%)	0/32 (0%)	н/д	н/д	ПОМІРНА
<b>Асцити (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЕТВ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	ТНФ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	Відносний а (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	серйозні (d)	немає	4/16 (25%)	4/32 (12,5%)	ВР 2,0 (0,57 до 6,98)	Більше 125 на 1000 (від менше 54 до більше 748)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Енцефалопатія (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	4/16 (25%)	4/32 (12,5%)	ВР 2,0 (0,57 до 6,98)	Більше 125 на 1000 (від менше 54 до більше 748)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Гепатоцелюлярна карцинома (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	1/16 (6,3%)	3/32 (9,4%)	ВР 0,67 (0,08 до 5,91)	Менше 31 на 1000 (від менше 86 до більше 460)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	2/16 (12,5%)	2/32 (6,3%)	ВР 2 (0,31 до 12,92)	Більше 62 на 1000 (від менше 43 до більше 745)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Змішана популяція; 68,2% і 68,9% в групах ЕМТ та ТНФ були НВеAg-негативними відповідно.

(b) Середня різниця не досягає виконання МЗВ.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

(e) ВКДР не повинна оцінюватися, оскільки ніякий відносний/абсолютний ефект не можна розрахувати.

Порівняння комбінованого лікування ТНФ+ ЕМТ з ЕТВ у пацієнтів ХГВ та декомпенсованим цирозом

Таблиця 209: Порівняння комбінованого лікування ТНФ+ ЕМТ з ЕТВ (пацієнти ХГВ та декомпенсованим цирозом) – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТДФ+ ЕМТ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	ЕТВ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	Відносний, середня різниця (СР); співвідношення ризиків, співвідношення шансів за Пето СШ (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Трансплантація печінки (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	4/40 (10%)	0/16 (0%)	СШ за Пето 4,40 (0,47 до 40,93)	Більше 100 на 1000 (від менше 20 до більше 220)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зниження (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Серйозні (b)	немає	3,72 (1,77)	3,24 (1,91)	-	СР вище 0,48 (нижче 0,6 до вище 1,56)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Серйозні (c)	немає	35/40 (87,5%)	12/16 (75%)	ВР 1,17 (0,86 до 1,58)	Більше 127 на 1000 (від менше 105 до більше 435)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з Чайлд-П'ю балами ≥2 пунктів зниження (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	12/25 (48%)	5/12 (41,7%)	ВР 1,15 (0,53 до 2,52)	Більше 62 на 1000 (від менше 196 до більше 633)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зміна моделі щодо кінцевої стадії захворювання печінки (MELD бали) (зміна від початкової) (оцінка в кінці 48 тижнів лікування) (краще показано нижчими значеннями)</b>											



Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТДФ+ ЕМТ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	ЕТВ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	Відносний, середня різниця (СР); співвідношення ризиків, співвідношення шансів за Пето СШ (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	(e)	немає	-2 (-18, 4)	-2 (-10, 1)	н/д	н/д	ПОМІРНА (d)
<b>Відсоток пацієнтів з резистентністю (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Немає серйозних	немає	0/40 (0%)	0/16 (0%)	н/д	н/д	ПОМІРНА
<b>Асцити (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	серйозні (c)	немає	2/40 (5%)	4/16 (25%)	ВР 0,2 (0,04 до 0,99)	Менше 200 на 1000 (від менше 2 до менше 240)	НИЗЬКА
<b>Енцефалопатія (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	1/40 (2,5%)	1/16 (6,3%)	ВР 0,4 (0,03 до 6,01)	Менше 38 на 1000 (від менше 61 до більше 313)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Гепатоцелюлярна карцинома (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (a)	Дуже серйозні (d)	немає	1/40 (2,5%)	1/16 (6,3%)	ВР 0,4 (0,03 до 6,01)	Менше 38 на 1000 (від менше 61 до більше 313)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність (оцінка в кінці 48 тижнів лікування)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТДФ+ ЕМТ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	ЕТВ, середнє (СВ), медіана (ранг), частота (%)	Відносний, середня різниця (СР); співвідношення ризиків, співвідношення шансів за Пето СШ (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Liaw 2011A	РКД подвійно сліпе	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні <sup>(a)</sup>	Дуже серйозні <sup>(d)</sup>	немає	2/40 (5%)	2/16 (12,5%)	ВР 0,4 (0,06 до 2,6)	Менше 75 на 1000 (від менше 117 до більше 200)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Змішана популяція; 68, 2% і 68,9% в групах ЕМТ+ ТНФ і ЕТВ були НВеAg-негативними – відповідно.

(b) Середня різниця не досягає виконання МЗВ.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями – помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

(e) ВКДР не повинна оцінюватися оскільки ніякий відносний/абсолютний ефект не можна розрахувати.

## ТБВ порівняно з ЛАМ серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом

Таблиця 210: ТБВ порівняно з ЛАМ серед пацієнтів з ХГВ та декомпенсованим цирозом – клінічні характеристики дослідження та клінічні результати досліджень, резюме результатів

Оцінка якості								Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТБВ порівняно з ЛАМ	Контроль	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний		
<b>ДНК ВГВ &lt;10 000 копій/мл – 52 тижні лікування</b>												
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	85/114 (74,6%)	71,9%	ВР 1,04 (0,89 до 1,21)	Більше 29 на 1000 (від 79 до 151)	ВИСОКА	
<b>ДНК ВГВ &lt;10 000 копій/мл – 104 тижні лікування</b>												
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	65/114 (57%)	48,3%	ВР 1,18 (0,92 до 1,51)	Більше 87 на 1000 (від 39 до 246)	ПОМІРНА	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) – 52 тижні лікування</b>												
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	74/114 (64,9%)	61,4%	ВР 1,06 (0,87 до 1,29)	Більше 37 на 1000 (від 80 до 178)	ПОМІРНА	
<b>Негативний рівень ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) – 104 тижні лікування</b>												
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	56/114 (49,1%)	39,5%	ВР 1,24 (0,93 до 1,67)	Більше 95 на 1000 (від 28 до 264)	ПОМІРНА	
<b>Нормалізація АЛТ – 52 тижні лікування</b>												
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	54/114 (47,4%)	50%	ВР 0,95 (0,73 до 1,24)	Менше 25 на 1000 (від 135 до 120)	ВИСОКА	
<b>Нормалізація АЛТ – 104 тижні лікування</b>												
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	51/114 (44,7%)	38,6%	ВР 1,16 (0,85 до 1,58)	Більше 62 на 1000 (від 58 до 224)	ПОМІРНА	
<b>Покращення за результатами гістологічного дослідження – 52 тижні лікування</b>												
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	36/114 (31,6%)	38,6%	ВР 0,82 (0,57 до 1,17)	Менше 69 на 1000 (від 166 до 66)	ПОМІРНА	
<b>Покращення за результатами гістологічного дослідження – 104 тижні лікування</b>												

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТБВ порівняно з ЛАМ	Контроль	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
1: Chan 2012	РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	немає	40,4%		ВР 0,96 (0,69 до 1,32)	Менше 16 на 1000 (від менше 125 до більше 129)	ПОМІРНА

## 11.2.4 Економічні дані

Зверніть увагу, що ця область була пріоритетною в новому економічному аналізі.

### 11.2.4.1 Огляд літератури

Було включено одне дослідження економічної ефективності,<sup>44</sup> яке порівнювало економічну ефективність АДФ і ЕТВ як терапії порятунку після розвитку вірусної резистентності до ЛАМ у осіб з активною реплікацією вірусу і хронічним цирозом ВГВ. Половина гіпотетичної популяції, що увійшла до моделі вже мала компенсований цироз, а інша половина – декомпенсований цироз. Аналіз був проведений «третьою стороною» в США. Короткий зміст дослідження представлений в таблицях економічних доказів нижче (Таблиця 211 і Таблиця 212) і повний перелік доказів наведений в Додатку F.

**Коментар робочої групи:** під «третьою стороною» слід розуміти організацію, що здійснює оплату медичних послуг, наданих пацієнтові закладом охорони здоров'я. Як правило, третьою стороною виступає страхова компанія.

**Таблиця 211: Відсутність лікування порівняно з монотерапією АДФ, порівняно з терапією порятунку АДФ, порівняно з монотерапією ЕТВ, порівняно з терапією порятунку ЕТВ у пацієнтів з активною реплікацією вірусу і цирозом ВГВ – економічні характеристики дослідження**

Дослідження	Обмеження	Практична цінність	Інші коментарі
Kanwal 2006 (USA) <sup>44</sup>	Потенційно серйозні обмеження (a)	Частково застосовні (b)	Модель аналітичного рішення. Популяція: пацієнти з цирозом з ВГВ і активною вірусною реплікацією. Тривалість: все життя. Перспективи: система охорони здоров'я США. Пезультати: в QALY. Вартість: ліки, спостереження і витрати на лікування цирозу

(a) Якість життя оцінена у пацієнтів з гепатитом С, а не з ВГВ; розподіл за трикутником, передбачуваний для всіх факторів; не деталізована інформація щодо результатів аналізу вірогідності.

(b) Основна популяція – це 50% компенсований цироз і 50% декомпенсований цироз – результати не наводяться окремо і результати аналізу чутливості змінюючи ці пропорції не наводилися; порівняльна ефективність ЕТВ на основі покращення за результатами гістологічного обстеження без даних тривалої резистентності (1% на рік) припускалася.

**Таблиця 212: Без лікування порівняно з монотерапією АДФ, порівняно з терапією порятунку АДФ, порівняно з монотерапією ЕТВ, порівняно з терапією порятунку ЕТВ у пацієнтів з активною реплікацією вірусу і цирозом ВГВ – економічні характеристики дослідження**

Дослідження	Додаткова вартість (£)	Додаткові ефекти (QALY)	ICER (£/QALY)	Невизначеність
Kanwal 2006 (USA)	АДФ моно проти відсутності лікування £15 113  ЕТВ моно проти АДФ моно £3 287	АДФ моно проти відсутності лікування 1,2  ЕТВ моно проти АДФ моно 0,2	АДФ моно проти відсутності лікування £12 595  ЕТВ моно проти АДФ моно £16 436	крива прийнятності економічної ефективності, яка порівнює ЕТВ моно з АДФ моно, представляє, що біля порога приблизно £20 000 за QALY, ЕТВ монотерапія була економічно ефективною приблизно в 55% моделювань.

Примітка: ці показники оцінені за графіком. Стратегії застосування АДФ і ЕТВ в якості терапій порятунку були виключені з аналізу розширеним переважанням.

Витрати конвертовані з доларів США 2008р.<sup>77</sup>

### 11.2.4.2 Модель фінансових показників лікування

Побудова моделі дозволила робочій групі зробити висновки про найбільш економічно ефективне лікування декомпенсованого цирозу. Результати моделі можна знайти нижче. Більш повний документ з методами і результатами див. в Додатку Н.

#### А.1.1.1 Популяція

Модель оцінює гіпотетичну когорту пацієнтів з декомпенсованим цирозом через ВГВ. Згідно з дослідженнями, що були використані для інформування ефективності доказів, когорта мала середній вік від 52,78% чоловіків і 47% були HBeAg-позитивними. Приблизно 38% популяції раніше лікувалась ЛАМ і 21% АДФ, це було важливо у зв'язку з наявністю резистентності.

#### А.1.1.2 Компаратори

Пацієнти, які увійшли до моделі, отримали одну з десяти інтервенційних стратегій (табл. 214). ІФН не був включений для порівняння, оскільки протипоказаний особам з цирозом. ЛАМ не був включений, оскільки не було проведено систематичних оглядів рандомізованих доказів, які свідчили би про його ефективність в цій групі пацієнтів. Є декілька чинників, які впливають на вибір відповідного лікування другої лінії. На основі *in vitro* і *in vivo* досліджень добре відомо, що резистентність до ЛАМ дає перехресну резистентність до інших L-нуклеозидів і зменшує чутливість до ЕТВ (Таблиця 213). З іншого боку, мутанти, які стійкі до АДФ, зазвичай, залишаються чутливими до L-нуклеозидів та ЕТВ (Таблиця 213). Коли пацієнти лікуються послідовно препаратами, які мають перехресну резистентність, терапія другої лінії не тільки менш ефективна, але може також призвести до резистентності до багатьох лікарських засобів. Ще одним фактором, який впливає на вибір відповідного альтернативного лікування, є токсичне ураження нирок під впливом комбінації деяких лікарських засобів. Таким чином, всі послідовності і комбінації, окрім тих, в яких пацієнти будуть резистентні до лікування препаратами другої лінії до початку лікування або будуть загрожувати небезпекою токсичності, були включені в аналіз. Перелік всіх включених послідовних лікувань представлений в таблиці 214. Оскільки є докази для ТНФ+ ЕМТ, вони включені для порівняння, що дозволило провести непрямі порівняння між втручаннями. Робоча група також вважає, що така комбінація широко використовується для лікування некомпенсованого цирозу при вірусному гепатиті В, навіть якщо він не знаходиться в інструкції за цими показаннями.

**Таблиця 213: Протівірусна перехресна резистентність при ХГВ – на основі даних Zoulim 2012113 і Zoulim та Locarnini 2009112**

Маршрут	Амінокислотна заміна	ЛАМ	ЕТВ	АДФ	ТНФ
	Дикий тип	S	S	S	S
L-нуклеозид (ЛАМ)	M204I/V	R	I	S	S
Ациклічний фосфат (АДФ)	N236T	S	S	R	I
Спільний (ЛАМ, АДВ)	A181T/V	R	S	R	I
Подвійний (АДФ, ТФВ)	A181T/V+ N236T	R	S	R	R
D-Циклопентан (ЕТВ)	L180M+ M204V/I± I169± T184	R	R	S	S

ЧЧ=частково чутливий; Р=резистентний; Ч=чутливий. Телбівудін було опущено з вихідної таблиці, оскільки він не був компаратором в нашій моделі (відповідно до ОМТ 154).

**Таблиця 214: Порівняння, включені в огляд**

1	Немає лікування
2	Адефовір → Тенофовір
3	Адефовір → Ентекавір
4	Адефовір → Тенофовір + Емтрицитабін
5	Ентекавір → Адефовір
6	Ентекавір → Тенофовір
7	Ентекавір → Ентекавір + Тенофовір
8	Ентекавір → Тенофовір + Емтрицитабін
9	Тенофовір → Ентекавір
10	Тенофовір + Емтрицитабін → Ентекавір

**11.2.4.3 Питомі витрати**

Поточні питомі витрати Великої Британії наведені нижче для полегшення інтерпретації доказів ефективності витрат.

**Таблиця 215: Поточні витрати препаратів**

Назва	Вартість	Вартість на рік
Ламівудин (Zeffix)	Таблетки, 100 мг чиста вартість упаковки 28-табл. = £78,09	са. £1 015
Адефовір (Hepsera)	Таблетки, 10 мг чиста вартість упаковки 30-табл. = £296,73	са. £3 610
Ентекавір (Baraclude)	Таблетки, 500 мкг чиста вартість упаковки 30-табл. = £363,26; Таблетки, 1 мг чиста вартість упаковки 30-табл. = £363,26. Пероральний розчин, 50 мкг/мл чиста вартість упаковки 210 мл = £423,80	са. £4 420
Тенофовір (Viread)	Таблетки, 245 мг чиста вартість упаковки 30-табл. = £240,46	са. £2 925
Телбівудин (Sebivo)	Таблетки, 600 мг чиста вартість упаковки 28-табл. = £290,33	са. £3 774
Емтрицитабін (Emtriva)	Капсули, 200 мг чиста вартість упаковки 30-капс. = £163,50	са. £1 989
Пег-ІФН $\alpha$ -2a (Pegasys)	Ін'єкції, Пег-ІФН $\alpha$ -2a, чиста вартість шприца 135-мкг = £107,76; шприца 180-мкг = £124,40	£5 971 (48-тижневий курс)

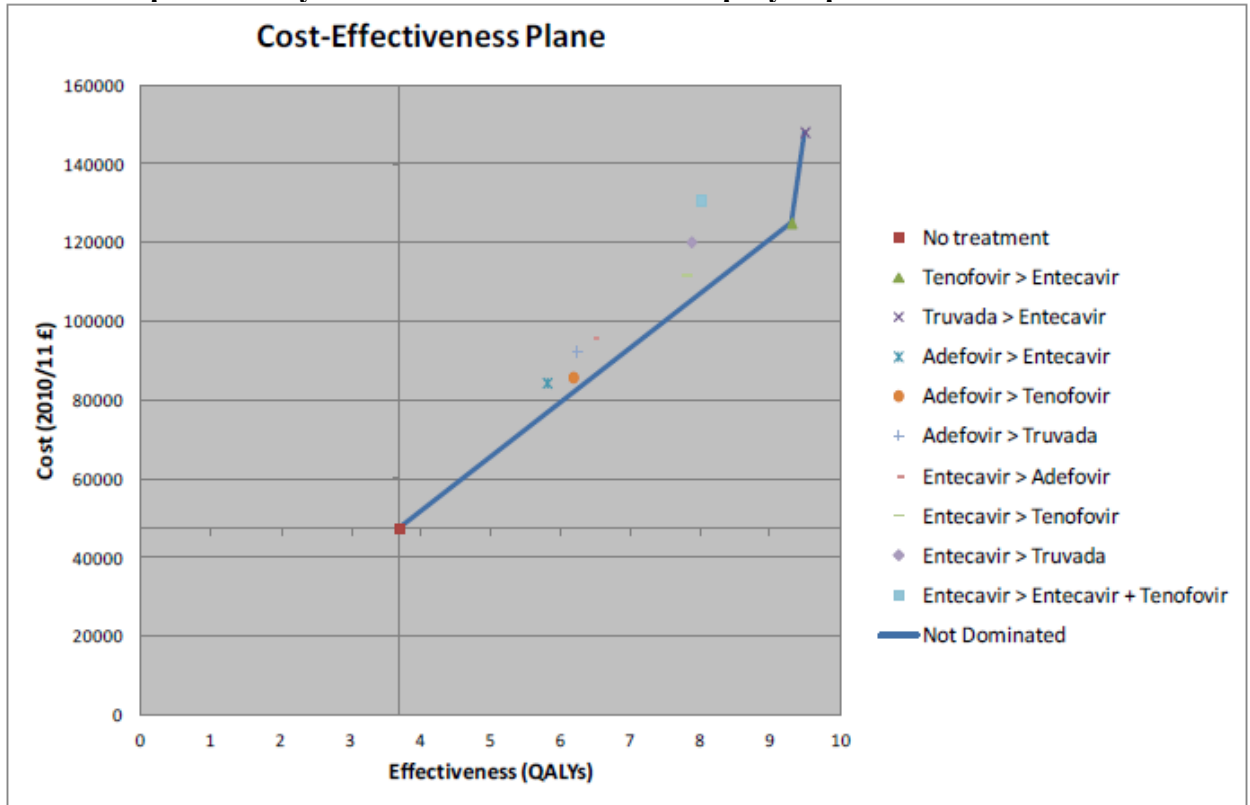
Джерело: БНФ (Британський Національний Формуляр) вересень 2011

**А.1.2 Результати базового варіанту**

Результати аналізу базового варіанту показують, що ТНФ+ ЕМТ з подальшим ЕТВ є найбільш ефективною стратегією лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом пов'язаний з ВГВ. Ця стратегія призводить до додаткових 0,19 QALY і є на £23 050 дорожчою, ніж подальший найбільш ефективний метод лікування, вартістю £121 147 за QALY. Оскільки ця стратегія набагато перевищує від £ 20 000 до £ 30 000 порогової межі, вона не вважається економічно ефективним використанням ресурсів NHS.

Після виключення стратегій, які домінували або були поширеними, аналіз базового варіанту показує, що ТНФ з подальшим ЕТВ є наступною найбільш ефективною стратегією з КЕДВ £13 858 за QALY. Зважаючи на невизначеність вкладу кожної моделі, в 87,1% вірогідність того, що ТНФ з подальшим ЕТВ є найбільш економічно ефективною стратегією лікування осіб з декомпенсованим цирозом через ВГВ. Вартість і QALY, які пов'язані з кожною стратегією представлена в таблиці 216.

Рис. 16 Стратегії лікування декомпенсованого цирозу через ХГВ



Таблиця 216: Результати аналізу базового варіанту (імовірного)

Стратегія	Загальна вартість	Додаткова вартість	Загальний ефект	Додатковий ефект	Вартість на отриманий QALY (ICER)	При пороговому значенні £20 000		
						Чиста грошова вигода	Вірогідна економічність на ефективність	Рейтинг за Чистою грошовою вигодою
Ніякого лікування	£47 382	Базова	3,689	Базова	Базова	£26 389	1,17%	10
АДФ> ЕТВ	£84 415		5,796		Широко домінує	£31 509	0,29%	8
АДФ> ТНФ	£85 836		6,170		Широко домінує	£37 563	2,41%	4
ЕТВ > АДФ	£92 552		6,223		Широко домінує	£33 670	2,03%	6
АДФ> ТНФ+ ЕМТ	£95 735		6,470		Широко домінує	£31 904	0,00%	7
ЕТВ > ТНФ	£112 036		7,794		Широко домінує	£43 853	0,97%	2
ЕТВ > ТНФ+ ЕМТ	£120 244		7,862		Широко домінує	£37 001	0,61%	5
ТНФ> ЕТВ	£125 106	£77 724	9,297	5,609	£13 858	£60 841	87,11%	1



Стратегія	Загальна вартість	Додаткова вартість	Загальний ефект	Додатковий ефект	Вартість на отриманий QALY (ICER)	При пороговому значенні £20 000		
						Чиста грошова вигода	Вірогідна економічність на ефективність	Рейтинг за Чистою грошовою вигодою
ЕТВ > ЕТВ + Тенофовір	£130 833		7,993		Широко домінує	£29 024	0,01%	9
Тенофовір+ ЕМТ > ЕТВ	£148 156	£23 050	9,488	0,190	£121 174	£41 595	5,39%	3

Аналізи чутливості були також проведені, що дозволило робочій групі визначити вплив різних припущень на загальний результат, однак, вони виявили дуже малу різницю результатів в базовому варіанті.

## 11.2.5 Доказові дані

### 11.2.5.1 Клінічні доказові дані

#### Компенсований цироз (або поширений фіброз) – HBeAg-позитивні дорослі

##### Ентекавір порівняно з ламівудином

Одне рандомізоване дослідження 93 HBeAg-позитивних пацієнтів, які не лікувалися нуклеоз(т)идами виявило, що ЕТВ має переваги в збільшенні відсотку пацієнтів, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) порівняно з ЛАМ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

##### Ламівудин порівняно з плацебо

Одне рандомізоване дослідження 651 пацієнта зі змішаним статусом HBeAg (більшість HBeAg-позитивні) визначило, що не може бути ніякої різниці між ЛАМ і плацебо впродовж наступних кінцевих точок, оцінених впродовж 30 місяців спостереження: відсоток пацієнтів з випадками ГЦК (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); летальність (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 651 пацієнта зі змішаним статусом HBeAg (більшість HBeAg-позитивні) визначило, що ЛАМ може бути корисним у зменшенні числа пацієнтів із збільшенням  $\geq 2$  балів за шкалою Чайлд-П'ю порівняно з плацебо строком до 30 місяців спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 647 пацієнтів зі змішаним статусом HBeAg (більшість HBeAg-позитивні) визначило, що ЛАМ може бути шкідливим для відсотку пацієнтів з випадками резистентності до ЛАМ порівняно з плацебо впродовж 30 місяців подальшого спостереження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

#### Компенсований цироз (або виражений фіброз) – HBeAg-негативні дорослі

##### Ентекавір порівняно з ламівудином

Одне рандомізоване дослідження 108 HBeAg-негативних пацієнтів, які не лікувались нуклеоз(т)идами виявило, що ЕТВ має переваги у збільшенні відсотку пацієнтів, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300 копій/мл) порівняно з ЛАМ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

## **Компенсований цироз (або виражений фіброз) –резистентні до ламівудину пацієнти**

### **Ентекавір порівняно з ламівудином**

Одне рандомізоване дослідження 44 HBeAg-негативних пацієнтів, які раніше не лікувались нуклеоз(т)идами визначило, що не може бути жодної різниці у відсотку пацієнтів, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ (<300копій/мл), між ЕТВ і ЛАМ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 245 HBeAg-позитивних, HBeAg-негативних і резистентних до ЛАМ пацієнтів (змішана популяція) встановило, що не може бути жодної різниці в летальності від усіх причин між ЕТВ і ЛАМ, оціненої в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **Декомпенсований цироз – змішана популяція за HBeAg**

#### **Ентекавір порівняно з адефовіром**

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 133 пацієнтів (50% HBeAg-позитивних і 50% HBeAg-негативних) з декомпенсованою хворобою печінки виявило, що ЕТВ має переваги у збільшенні відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ порівняно з АДФ у всіх HBeAg-позитивних і негативних пацієнтів, оцінених в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 105 HBeAg-позитивних пацієнтів (аналіз підгрупи) з декомпенсованою хворобою печінки показало, що ЕТВ може бути корисним у збільшенні відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ порівняно з АДФ, оцінених наприкінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 86 HBeAg-негативних пацієнтів (аналіз підгрупи) з декомпенсованою хворобою печінки показало, що ЕТВ має переваги у збільшенні відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ порівняно з АДФ, оцінених наприкінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 65 HBeAg-позитивних пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки показало, що ЕТВ має переваги у зниженні рівня ДНК ВГВ порівняно з АДФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 65 HBeAg-негативних пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки показало, що ЕТВ має переваги у зниженні рівня ДНК ВГВ порівняно з АДФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 133 пацієнтів (50% HBeAg-позитивних і 50% HBeAg-негативних) з декомпенсованою хворобою печінки показав, що ЕТВ має переваги у збільшенні відсотку пацієнтів зі зниженням оцінки за шкалою по Чайлд-П'ю  $\geq 2$  балів порівняно з АДФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 133 пацієнтів (50% HBeAg-позитивних і 50% HBeAg-негативних) з декомпенсованою хворобою печінки визначив, що не має жодної різниці між ЕТВ і АДФ в наступних результатах при оцінці в кінці 48 тижнів лікування: зміна шкали моделі термінальної стадії хвороби печінки (MELD) від вихідного рівня (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 133 пацієнтів (50% HBeAg-позитивних і 50% HBeAg-негативних) з декомпенсованою хворобою печінки визначив, що ЕТВ має переваги у збільшенні відсотку пацієнтів з ГЦК та зниженням летальності порівняно з АДФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 133 пацієнтів (50% HBeAg-позитивних і 50% HBeAg-негативних) з декомпенсованою хворобою печінки показало, що ЕТВ може бути шкідливим у збільшенні відсотку пацієнтів, які підлягають трансплантації печінки, порівняно з АДФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **Тенофовір плюс емтрицитабін проти тенофовіру**

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 72 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ не має ні користі, ні шкоди щодо зниження рівнів трансплантації печінки порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 72 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що не має жодної різниці в летальності між ТНФ+ ЕМТ і ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 72 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути корисними у зниженні відсотку пацієнтів з ГЦК порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижневого лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 72 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть мати переваги у зниженні рівнів ДНК ВГВ порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 72 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути корисними у збільшенні відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 52 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути корисними у збільшенні відсотку пацієнтів зі зниженням оцінки за шкалою по Чайлд-П'ю  $\geq 2$  балів порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 72 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути корисними у зменшенні числа пацієнтів з асцитом (ускладнення) порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижневого лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 72 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути корисними у зменшенні числа пацієнтів з енцефалопатією (ускладнення) порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижневого лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **Ентекавір порівняно з тенофовіром**

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 48 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ЕТВ може мати переваги у зниженні ступеня трансплантації печінки порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 48 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що немає ніякої різниці в летальності між ЕТВ і ТНФ, яке оцінено в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 48 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що немає жодної різниці між ЕТВ і ТНФ, у відсотку пацієнтів з ГЦК при оцінці в кінці 48 тижневого лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 48 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що немає жодної різниці між ЕТВ і ТНФ в зниженні рівня ДНК ВГВ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 48 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що немає жодної різниці

між ЕТВ і ТНФ у відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл), оцінених в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 39 пацієнтів (>65% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ЕТВ може бути корисним у збільшенні відсотку пацієнтів зі зниженням оцінки за шкалою по Чайлд-П'ю  $\geq 2$  балів порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 48 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ЕТВ може бути шкідливим в отриманні більшої кількості пацієнтів з асцитом (ускладнення) порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 48 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ЕТВ може бути шкідливим в отриманні більшої кількості пацієнтів з енцефалопатією (ускладнення) порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **Тенофовір плюс емтрицитабін порівняно з ентекавіром**

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 56 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути шкідливими з точки зору наявності більш високих рівнів трансплантації печінки порівняно з ЕТВ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 56 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що відсутня різниця в летальності при порівнянні ТНФ+ ЕМТ і ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 56 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що відсутня різниця між ТНФ+ ЕМТ і ЕТВ у відсотку пацієнтів з ГЦК при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 56 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що відсутня різниця між ТНФ+ ЕМТ і ЕТВ у зниженні рівнів ДНК ВГВ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 56 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути корисними у збільшенні відсотку пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (<400 копій/мл) порівняно з ЕТВ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 37 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що відсутня різниця між ТНФ+ ЕМТ і ЕТВ у відсотку пацієнтів зі зниженням оцінки за шкалою по Чайлд-П'ю  $\geq 2$  балів при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження змішаної популяції 56 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що ТНФ+ ЕМТ можуть бути корисними у зменшенні числа пацієнтів з асцитом (ускладнення) порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижневого лікування (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження зі змішаним населенням 56 пацієнтів (>60% HBeAg-негативних в обох групах) з декомпенсованим цирозом визначило, що відсутня різниця між ТНФ+ ЕМТ і ЕТВ у відсотку пацієнтів з енцефалопатією (ускладнення) при оцінці в кінці 48 тижнів лікування (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

### **11.2.5.2 Економічні доказові дані**

Для людей з активною реплікацією вірусу і хронічним цирозом внаслідок ВГВ, оптимальною терапією першої лінії є лікування ТНФ. Якщо ТНФ не переноситься, то перехід до лікування ЕТВ буде відповідною терапією другої лінії.

### 11.2.6 Рекомендації та посилання на докази

<p><b>Рекомендації</b></p>	<p>59. Здійснюйте ведення дорослих з декомпенсованою хворобою печінки разом з центром трансплантації печінки.</p> <p>60. Не пропонуйте Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2а особам з ХГВ і декомпенсованою хворобою печінки.</p> <p>61. Запропонуйте ЕТВ в якості лікування першої лінії пацієнтам з декомпенсованою хворобою печінки, якщо немає резистентності до ЛАМ в анамнезі.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Запропонуйте ТНФ пацієнтам з резистентністю до ЛАМ в анамнезі.</li> <li>• Зменшіть дозу ТНФ пацієнтам з нирковою недостатністю, відповідно з інструкцією до лікарського засобу.</li> </ul>
<p>Відносні величини різних результатів</p>	<p>Наступні результати робоча група вважала вагомими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• прогресування до трансплантації;</li> <li>• летальність;</li> <li>• зниження балів за шкалами MELD/CP;</li> <li>• випадки ГЦК;</li> <li>• протівірусна резистентність.</li> </ul> <p>Ускладнення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• асцит;</li> <li>• кровотеча з варикозних вузлів;</li> <li>• енцефалопатія;</li> <li>• спонтанний бактеріальний перитоніт (тільки декомпенсована група).</li> </ul> <p>Інші результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• негативний рівень ДНК ВГВ;</li> <li>• зниження рівня ДНК ВГВ;</li> <li>• якість життя</li> </ul>
<p>Протиріччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг</p>	<p>Дані з РКД продемонстрували, що лікування осіб, які раніше не лікувались нуклеоз(т)идами, з компенсованим цирозом ЕТВ впродовж 48 тижнів збільшує відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл) порівняно з ЛАМ (Schiff 2008). Не було жодного впливу на загальну летальність. Тим не менш, жодних відмінностей не було виявлено серед резистентних до ЛАМ пацієнтів. Не було зазначено амінокислотних замін, пов'язаних з резистентністю до ЕТВ.</p> <p>Дані РКД показали, що лікування осіб з декомпенсованою хворобою печінки ЕТВ впродовж 48 тижнів збільшило відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;300 копій/мл), знизило захворюваність на ГЦК, і призвело до зниження летальності порівняно з лікуванням АДФ (Liaw 2011 року). Обидва препарати призвели до покращення результатів за шкалою Чайлд-П'ю і MELD, однак не було жодної різниці між двома препаратами.</p> <p>Більшість пацієнтів потребує трансплантації печінки в групі ЕТВ, ніж в групі АДФ, що, на думку робочої групи, було відображенням нижчої летальності та високої відповідності до хірургічної підготовки в групі лікування ЕТВ.</p> <p>Дані РКД продемонстрували, що лікування людей з декомпенсованою хворобою печінки ЕТВ впродовж 48 тижнів призвело до збільшення пацієнтів зі зниженням оцінки за шкалою по Чайлд-П'ю <math>\geq 2</math> балів порівняно з ТНФ при оцінці в кінці 48 тижнів лікування порівняно з лікуванням ТНФ (Liaw 2011A). Однак, це не призвело до переваг у</p>

	<p>летальності. Не були помічені мутації, що викликають вірусологічний прорив ні в одній із груп. Схожі РКД продемонстрували, що лікування осіб з декомпенсованою хворобою печінки ТНФ+ ЕМТ впродовж 48 тижнів покращило відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ (&lt;400 копій/мл) порівняно з ЕТВ, але жодної різниці у зниженні <math>\geq 2</math> балів за оцінкою по Чайлд-П'ю або летальності (Liaw 2011A). Ці РКД також показали, що лікування людей з декомпенсованою хворобою печінки ТНФ+ ЕМТ впродовж 48 тижнів збільшило відсоток пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ, зниження за шкалою Чайлд-П'ю <math>\geq 2</math> балів, але не вплинуло на летальність порівняно з одним ТНФ.</p> <p>Для компенсованого цирозу є докази зниження ДНК ВГВ серед пацієнтів, які отримували ЕТВ. Не було виявлено РКД, які би порівнювали ТНФ+ ЕМТ з ЕТВ. Робоча група відзначила, що ТНФ+ ЕМТ, імовірно, буде принаймні настільки ж ефективним (як у осіб з декомпенсованим цирозом), з набагато меншим ризиком розвитку резистентності до препаратів.</p> <p>Для пацієнтів з декомпенсованим цирозом дані свідчать про те, що є переваги у лікуванні ЕТВ порівняно з АДФ і ТНФ. Проте, ТНФ+ ЕМТ дійсно призводили до подальшого зниження ДНК ВГВ порівняно з ЕТВ. Тому робоча група вважає, що ТНФ+ ЕМТ краще призводять до супресії вірусної ДНК і менш схильні до розвитку мутації резистентності а, отже, їм можна віддавати перевагу при довгостроковому лікуванні. Робоча група зазначає, що комбінований препарат в даний час не має ліцензійних показань для гепатитів у Великій Британії.</p>
Економічні аспекти	<p>Один економічний документ був включений в огляд, який виявив, що у пацієнтів, з активною реплікацією вірусу і хронічним цирозом внаслідок ВГВ, початок лікування з АДФ, швидше за все, призведе до поліпшення здоров'я за розумною ціною порівняно з відсутністю лікування. ЕТВ видається більш ефективним, але також дорожчим, ніж АДФ. При пороговому значенні £ 20 000 за QALY є приблизно 55% вірогідності того, що ЕТВ буде рентабельним порівняно з АДФ. Тому є високий ступінь невизначеності навколо цього результату.</p> <p>Незважаючи на початкове лікування АТФ або ЕТВ, терапія порятунку при появі вірусної резистентності не була встановлена економічно ефективною, при стиканні з пацієнтом з резистентністю до ЛАМ, це дослідження показало, що перехід на АДФ виявляється більш економічно ефективним, ніж перехід на ЕТВ, враховуючи останні дані вірусної резистентності.</p> <p>На початку дослідження, половина популяції, включена в цей аналіз, як передбачалось, мали компенсований цироз, а решта декомпенсований цироз; у осіб з компенсованим цирозом міг розвиватися декомпенсований цироз, декомпенсований цироз міг регресувати до компенсованого цирозу. Після повторної компенсації, у пацієнтів могла статися повторна декомпенсація. У пацієнтів могла розвинути ГЦК на будь-якому етапі і тільки люди з декомпенсованим цирозом або карциномою мали право на трансплантацію печінки. Автори зазначають, що вони змінили цю поширеність між 0% і 100% в аналізі чутливості, однак, результати цього аналізу не відтворені в документі.</p> <p>Документ, однак, має потенційно серйозні обмеження і часткову практичну застосовність; також вона не включає інші стратегії, такі як ТНФ, тому робоча група вирішила приділити більше уваги висновкам оригінальної економічної моделі.</p>

	<p>Це показує, що найбільш економічно ефективним засобом в лікуванні декомпенсованого цирозу, імовірно, буде використання ТНФ з подальшим ЕТВ, якщо ТНФ не переноситься або не діє. Обидва методи лікування мають дуже низький або взагалі відсутній рівень резистентності. Схема ТНФ&gt;ЕТВ коштує дорожче інших методів лікування, а й тому значно ефективніша, ніж всі, окрім одного послідовного лікування. Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат, пов'язаний з послідовністю ТНФ&gt;ЕТВ становить £13 858 порівняно з відсутністю лікування, що знаходиться в межах NICE порогової економічної ефективності £ 20 000 за QALY. Тільки одне ступінчасте лікування є більш ефективнішим за ТНФ+ ЕМТ&gt;ЕТВ однак, має КЕДВ понад £ 120 000 за QALY порівняно зі стратегією ТНФ&gt;ЕТВ.</p>
Якість доказів	<p>Були знайдені два дослідження пацієнтів з декомпенсованим цирозом (базова оцінка <math>CP \geq 7</math>). ЕТВ мав переваги у збільшенні відсотку осіб, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ і зниження рівня ДНК ВГВ, що було повідомлено в одному дослідженні середньої якості (відсутня інформація про процедуру рандомізації, з прихованим розподілом і без засліплення). Рідша частота ГЦК і низька летальність були знайдені серед тих, які отримували ЕТВ (обидва дуже низької якості).</p> <p>Дані з дослідження комбінованого лікування ТНФ+ ЕМТ порівняно з ТНФ порівняно з ЕТВ показали перевагу ТНФ+ ЕМТ у відсотку популяції, що досягла негативного рівня ДНК ВГВ, порівняно з ТНФ і ЕТВ (низька якість через змішану популяцію HBeAg і ВКДР). Більший відсоток осіб зі зниженням <math>\geq 2</math> балів за шкалою Чайлд-П'ю був в групі ТНФ+ ЕМТ, порівняно з ТНФ (низька якість). Порівняно з ТНФ, ЕТВ мав переваги у збільшенні відсотку пацієнтів зі зниженням <math>\geq 2</math> балів за шкалою Чайлд-П'ю (дуже низька якість).</p> <p>Робоча група розглядала клінічні події, такі як асцит, кровотечі із варикозних вен, як маркери прогресування хвороби печінки, які часто потребують госпіталізації. Тим не менше, число пацієнтів, які пережили ці події, часто був малим (дуже серйозна ВКДР) і вони не були широко представлені як індивідуальні результати у дослідженнях.</p> <p>Загалом дані про інфікованих осіб з ХГВ та компенсованим цирозом були обмежені. Докази РКД не виявили жодної різниці між ЛАМ і плацебо (від низької до дуже низької якості, через відсутність деталей щодо рандомізації, тих, які зникли на етапі спостереження, змішану популяцію HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних, ВКДР). Інше РКД зазначило більшу кількість пацієнтів, які досягли негативного рівня ДНК ВГВ в лікуванні ЕТВ порівняно з ЛАМ (від помірної до низької якості, через відсутність будь-яких деталей щодо рандомізації, з прихованим розподілом, ретроспективним аналізом підгрупи, розбіжність результатів).</p>
Інші аспекти	<p>ІФН <math>\alpha</math> не використовується при декомпенсованому цирозі, оскільки його імуностимулюючі властивості посилюють печінкову недостатність. Ніяких доказів не було знайдено для ІФН <math>\alpha</math>. Ця рекомендація заснована на думці експертів робочої групи.</p> <p>Для осіб з декомпенсованим цирозом робоча група також взяла до розгляду недавнє питання безпеки ТНФ, висвітлені організацією FDA в огляді даних безпеки клінічних досліджень GS-US-174-0108. Значний відсоток пацієнтів з декомпенсованою хворобою, які приймали ТНФ, мали збільшення рівня сироваткового креатиніну <math>\geq 0,5</math> мг/дл порівняно з вихідними і кліренс креатиніну <math>&lt; 50</math> мл/хв. Тим не менше, дослідження</p>

	<p>GS-US-174-0108 було занадто малим, щоб надати адекватну оцінку цим подіям. Тому, виходячи з відповідних наукових даних, організація FDA зазначила, що виробники зобов'язані проводити перед ортотопічною трансплантацією печінки перспективний 5-ти річний реєстр дослідження для збору та аналізу даних, що стосуються функції нирок у пацієнтів з ХГВ і декомпенсованою хворобою печінки, які лікується ТНФ і НА, такими як ЕТВ.</p> <p>В очікуванні результатів цього дослідження, робоча група вважає недоцільним рекомендувати ТНФ, незважаючи на переважаючу економічну ефективність стратегію лікування ТНФ з подальшим ЕТВ. Таким чином, вона рекомендувала ЕТВ пацієнтам з декомпенсованим цирозом. При створенні даної рекомендації, робоча група зазначає подібну практичну клінічну ефективність ЕТВ і ТНФ та дані аналізу ефективності витрат того, що наступна найкраща стратегія буде ЕТВ з подальшим ТНФ.</p> <p>Робоча група вважає, що лікування ТНФ є відповідним лікуванням для компенсованого цирозу, але немає жодних доступних РКД. Багато РКД вивчають HBeAg-позитивних/HBeAg-негативних пацієнтів з ВГВ з відсотком серед них з компенсованим цирозом.</p> <p>Робоча група вважає, що дані про використання ТНФ+ ЕМТ і ТНФ в стадії декомпенсації цирозу можна екстраполювати, виправдовуючи його використання при компенсованому цирозі (непрямі докази).</p> <p>Робоча група визнає, що в дуже малої кількості дітей з ХГВ (окрім тих, які мають блискавичний гепатит) виникає декомпенсація хвороби.</p> <p>Робоча група підтвердила, що існуюча практика лікування декомпенсованого цирозу залежить від регіону. Вибір ТНФ+ ЕМТ здійснюється в тих регіонах, які в змозі закупати ці препарати за дешевшою ціною, що пов'язано з програмою закупок для ВІЛ. О днак у тих областях, де вона може бути отримана тільки по преїскурантній ціні, використовується ТНФ з ЛАМ.</p>
--	--

### 11.3 Вагітність

#### 11.3.1 Вступ

Передача гепатиту В від матері до дитини під час або до народження (перинатальна інфекція) є одним з основних шляхів передачі гепатиту В і є причиною в підтриманні кількості постійно інфікованих осіб в окремих районах високої поширеності. В регіонах широкої поширеності ВГВ інфікування може відбутися в дитинстві від дітей, які були інфіковані перинатально, – це так званий горизонтальний шлях інфікування.<sup>55</sup> Чим раніше відбулось інфікування, тим вищий ризик розвитку хронічної інфекції<sup>65</sup> і чим довший період інфікування, тим вища імовірність хворобливості і летальності в подальшому.<sup>28</sup> Тому переривання перинатальної інфекції важливе для зменшення несприятливих клінічних наслідків ХГВ. Дослідження з перинатальної передачі визначили HBeAg в якості важливого фактора ризику розвитку хронічної інфекції у 70–90% дітей, народжених HBeAg- і HBeAg-позитивними матерями.<sup>3</sup> Залежність між HBeAg і ризиком передачі на теперішній час більш чітко пов'язана з рівнем циркулюючих ДНК ВГВ, як більш прямого показника інфекційності<sup>99</sup> Діти, народжені від жінок, які були HBeAg-негативними мали набагато нижчий ризик інфікування і дуже рідко неонатальний гострий гепатит В, що може спричинити блискавичний гепатит. Такі інфекції пов'язані з HBeAg-негативними варіантами, які виражають високі рівні ДНК ВГВ при відсутності HBeAg, найбільш поширені з цих варіантів мають мутацію в **precore** ділянці генома ВГВ<sup>10</sup>, проте існує безліч інших HBeAg-негативних віремичних варіантів, пов'язаних з конкретним вірусним генотипом.<sup>2</sup>



Чинний протокол для профілактики перинатальної передачі гепатиту В спирається на постконтактну профілактику починаючи відразу ж після народження лише однією вакциною або вакциною з додаванням імуноглобулінів проти ВГВ. Графіки щеплення, як було показано в дослідженнях, в 90% будуть ефективними в запобіганні перинатальної передачі.<sup>56</sup> Діти, які були інфіковані, швидше за все народжені від матерів з дуже високою віремією >10<sup>7</sup> МО/мл.<sup>100,110</sup> Повинно бути розглянуто додавання противірусного засобу жінкам в останньому триместрі вагітності, для зменшення віремії і, отже, зниження ризику інфікування дитини. Таке лікування буде проводитися впродовж обмеженого періоду з метою зниження ризику інфікування для дитини. Якщо жінка вимагає лікування на основі її власного клінічного стану, то, таке лікування буде продовжено під час вагітності.

Використання противірусних препаратів під час вагітності може нести ризику як для дитини, так і для вагітної. Ризик для вагітної полягає в підсиленні імунної реакції на відміну препарату, в результаті чого може виникнути «гострий гепатит», що вимагає ретельного ведення.

ВООЗ вже повідомляло, що грудне вигодовування є безпечним для жінок з ХГВ, якщо їх діти отримали щеплення проти ВГВ.<sup>101</sup> HBsAg може виявлятися в невеликих кількостях в грудному молоці, але немає жодних доказів передачі ВГВ через грудне молоко від матері до дитини. Метааналіз і систематичний огляд десяти досліджень встановив, що відсутні збільшення рівнів HBsAg або ДНК ВГВ від 6 до 12-місячного віку в 751 грудної дитини порівняно з 873, які не перебували на грудному вигодовуванні.<sup>88</sup> Всі немовлята у дослідженні були щеплені проти вірусу гепатиту В. Тому навряд чи буде будь-який ризик передачі повністю щепленим грудним дітям.

### 11.3.2 Питання для обговорення:

**Яка клінічна ефективність та вартість – практична клінічна ефективність противірусного лікування в зменшенні ризику вертикальної трансмісії від матері до дитини у вагітних/матерів-годувальниць з хронічним гепатитом В**

**Таблиця 217: ПВПР-характеристики питань, що обговорюється**

Протокол	
Популяція	Вагітні та матері-годувальниці з ВГВ
Втручання	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Емтрицитабін + тенофовір + емтрицитабін</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Адефовір</li> </ul>
Порівняльний аналіз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність лікування/контроль</li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Телбівудин</li> <li>• Емтрицитабін + тенофовір + емтрицитабін</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Адефовір</li> </ul>
Результати	<p>Ключові результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• новонароджені (0–9 міс.) і немовлята (9–15 перших місяців) ДНК ВГВ-позитивні;</li> <li>• новонароджені (0–9 міс.) і немовлята (9–15 перших місяців) HBeAg-серопозитивні;</li> <li>• новонароджені (0–9 міс.) і немовлята (9–15 перших місяців) HBsAg-серопозитивні.</li> </ul> <p>Вторинні результати:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• зменшення рівня материнського ДНК ВГВ;</li> <li>• вроджені вади;</li> <li>• побічні реакції;</li> <li>• частота нових випадків резистентності</li> </ul>
--	---

### 11.3.3 Клінічні дані

Нами був виконаний пошук рандомізованих та оглядових досліджень, які порівнюють клінічну ефективність різних стратегій противірусного лікування у вагітних або матерів-годувальниць з ХГВ. В цілому були виявлені і включені в цей огляд п'ять досліджень, два з яких рандомізовані контрольовані дослідження, три – проспективні відкриті дослідження. Три дослідження порівняння ЛАМ з відсутністю лікування (з або без введення імуноглобулінів проти гепатиту В та/або щеплення) впродовж третього триместру. Два дослідження порівнювали ТБВ з відсутністю лікування (з або без введення імуноглобулінів проти гепатиту В та/або щеплення) під час другого або третього триместру. Всі дослідження, включали НВеАg-позитивних вагітних і проводилися в Азійсько-Тихоокеанському регіоні (Китай і Філіппіни). Форест-діаграми можуть бути знайдені в Додатку G.

#### 11.3.3.1 Зведена характеристика включених досліджень

**Таблиця 218: Зведена характеристика включених досліджень**

Порівняння Дизайн дослідження	Включені дослідження (N=)	Країна	Популяція	Результати
ЛАМ [щеплення+ імуноглобуліни проти ВГВ*] порівняно з плацебо [щеплення+ імуноглобуліни проти ВГВ*] в 3 триместрі (з 32 тижня вагітності до 4-х тижнів після пологів). Подвійне сліпе РКД	Xu 2009 (N=155)	Китай і Філіппіни	НВеАg-позитивні вагітні віком від 16 років з вагітністю 26–30 тижнів на скринінгу, у яких виявлявся сироватковий НВsАg і сироваткова ДНК ВГВ >1000 МО/мл Немовлята Усі отримували 3 дози вакцин (впродовж доби від народження, на 4 і 24 тижні), з або без однієї дози 200 МО імуноглобуліну проти ВГВ впродовж доби від народження.	Ключові результати: НВsАg-позитивні новонароджені і немовлята (12, 28 і 52 тижень). ДНК ВГВ-позитивні новонароджені і немовлята (12, 28 і 52 тижень). Вторинні результати: Зменшення рівня материнської ДНК ВГВ. Побічні реакції (матері і немовляти). Вроджені аномалії
ЛАМ [без щеплення] проти введення імуноглобулініну проти ВГВ [без щеплення] проти відсутності лікування [без щеплення] від 28 тижнів вагітності до місяця після пологів РКД	Li 2003 (N=150)	Китай	НВsАg-позитивні вагітні З нормальною функцією печінки і нирок.  Немовлята Усі отримали пасивну і/або активну імунопрофілактику через добу після народження	Ключові результати: НВsАg-позитивні новонароджені; НВеАg-позитивні новонароджені; ДНК ВГВ-позитивні новонароджені.  Вторинні результати: зменшення рівня материнського ДНК ВГВ (після призначення засобу); побічні реакції (матері і немовляти)

Порівняння Дизайн дослідження	Включені дослідження (N=)	Країна	Популяція	Результати
ЛАМ [щеплення+ імуноглобуліни проти ВГВ *] проти відсутності лікування [щеплення+ імуноглобулін проти ВГВ*] в 3 триместрі (24–32 тижні вагітності).  Проспективне відкрите дослідження	Yu 2012 (N=200)	Китай	НВeAg-позитивні вагітні з ДНК ВГВ $\geq 10^7$ копій/мл в період між 24 і 32 тижнями вагітності.  Немовлята *Усі отримали ін'єкції імуноглобуліну проти ВГВ після народження і на 15 добу і щеплення проти гепатиту В (20 мкг) (3 дози: після народження, на 4 і 24 тижнях)	Ключові результати 1) ДНК ВГВ-позитивні новонароджені і немовлята; 2) НВsAg-позитивні новонароджені і немовлята.  Вторинні результати: Негативний рівень ДНК ВГВ матері ( $< 5 \times 10^2$ копій/мл до $1 \times 10^9$ копій/мл) до пологів; побічні реакції (немовлята); когнітивні порушення
ТБВ [щеплення+ імуноглобулін проти ВГВ*] порівняно з відсутністю лікування [щеплення+ імуноглобулін проти ВГВ*] в 2 або 3 триместрі (20–32 тижні вагітності). Проспективне відкрите дослідження	Han 2011 (N=229)	Китай	НВeAg-позитивні вагітні віком 20–40 років, вагітність між 20– 32 тижнями, жінки з ХГВ, рівні ДНК ВГВ $> 10^7$ копій/мл.  Немовлята *Всі отримали 3 дози вакцини (20 мкг) (впродовж 12 год після народження, на 4 і 24) і дози 200 МО імуноглобуліну проти ВГВ впродовж 2 год після народження на 15 добу.	Ключові результати: ДНК ВГВ-позитивні новонароджені і немовлята (28 тижнів). НВsAg–серопозитивні новонароджені і немовлята (28 тижнів).  Вторинні результати: негативний рівень материнського ДНК ВГВ, ( $< 500$ копій/мл); когнітивні порушення; серйозні побічні реакції
ТБВ [щеплення+ імуноглобулін проти ВГВ*] порівняно з відсутністю лікування [щеплення+ імуноглобулін проти ВГВ*] в 2 або 3 триместрі (12–30 тижні вагітності).  Проспективне відкрите дослідження	Pan 2012 (N=88)	Китай	НВeAg-позитивні вагітні віком 20–40 років, вагітність між 12– 30 тижнями, жінки з ХГВ рівнем ДНК ВГВ $> 6 \log_{10}$ копій/мл і збільшені рівні АЛТ [ $> 1 \times \text{VMH}$ (VMH=40 МО/мл) і $< 10 \times \text{VMH}$ ].  Немовлята * Всі отримали 3 дози вакцини (20 мкг) (впродовж 12 год після народження, на 4 і 24 тижнях) і дозу 200 МО імуноглобуліну проти ВГВ впродовж 2 год після народження та на 15 добу	Ключові результати: ДНК ВГВ-позитивні новонароджені і немовлята (28 тижнів). НВsAg–серопозитивні новонароджені і немовлята (28 тижнів). НВeAg–серопозитивні новонароджені і немовлята (28 тижнів).  Вторинні результати: негативний рівень материнського ДНК ВГВ ( $< 500$ копій/мл); когнітивні порушення; серйозні побічні реакції

\*Немовлята отримували імуноглобулін проти ВГВ та/чи щеплення

### 11.3.3.2 Ламівудин (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ) впродовж 3-го триместру вагітності порівняно з плацебо (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)

**Таблиця 219: Ламівудин порівняно з відсутністю лікування – клінічні характеристики дослідження та клінічні резюме висновків**

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Немає лікування (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Співвідношення шансів чи СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>HBsAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	немає	17/56 (30,4%)	14/59 (23,7%)	ВР 1,28 (0,7 до 2,34)	Більше 66 на 1000 (від менше 71 до більше 318 more)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>HBsAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Сильна асоціація зниженого ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	9/94 (9,6%)	29/91 (31,9%)	ВР 0,3 (0,15 до 0,6)	Менше 223 на 1000 (від менше 127 до менше 271)	ПОМІРНА
<b>HBsAg-серопозитивність на 1 місяці (новонароджені)</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Сильна асоціація зниженого ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	0/94 (0%)	10/91 (11%)	СШ за Пето 0,12 (0,03 до 0,42)	Менше 110 на 1000 (від менше 40 до менше 180)	ПОМІРНА
<b>HBsAg-серопозитивність на 12 тижні (немовлята)</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	немає	5/56 (8,9%)	6/59 (10,2%)	ВР 0,88 (0,28 до 2,72)	Менше 12 на 1000 (від менше 73 до більше 175)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>HbsAg-серопозитивність на 28 тижні (немовлята)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Немає лікування (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Співвідношення шансів чи СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	немає	3/56 (5,4%)	6/59 (10,2%)	ВР 0,53 (0,14 до 2,01)	Менше 48 на 1000 (від менше 87 до більше 103)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>HBsAg-серопозитивність на 52 тижні (немовлята)</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	немає	10/49 (20,4%)	23/41 (56,1%)	ВР 0,36 (0,2 до 0,67)	Менше 359 на 1000 (від менше 185 до менше 449)	ПОМІРНА
<b>HBsAg-серопозитивність на 52 тижні (немовлята)</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозні (d)	немає	0/94 (0%)	7/91 (7,7%)	ВР 0,06 (0 до 1,11)	Менше 72 на 1000 (від менше 77 до більше 8)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ-позитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	немає	7/56 (12,5%)	24/59 (40,7%)	ВР 0,31 (0,14 до 0,66)	Менше 281 на 1000 (від менше 138 до менше 350)	ПОМІРНА
<b>ДНК ВГВ-позитивність на 1 місяці (новонароджені)</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Сильна асоціація зниженого ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	0/94 (0%)	10/91 (11%)	СШ за Пето 0,12 (0,03 до 0,42)	Менше 110 на 1000 (від менше 40 до менше 180)	ПОМІРНА
<b>ДНК ВГВ-позитивність на 12 тижні (немовлята)</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності	немає	11/56 (19,6%)	14/59 (23,7%)	ВР 0,83 (0,41 до 1,67)	Менше 40 на 1000 (від менше 140)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Немає лікування (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Співвідношення шансів чи СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
					(b)					до більше 159)	
<b>ДНК-ВГВ-позитивність на 28 тижні (немовлята)</b>											
1 Xu 2009	RCT- double blinded	Serious (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	6/56 (10,7%)	9/59 (15,3%)	ВР 0,7 (0,27 до 1,85)	Менше 46 на 1000 (від менше 111 до більше 130)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>ДНК-ВГВ-позитивність на 52 тижні (немовлята)</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (d)	немає	4/49 (8,2%)	9/41 (22%)	ВР 0,37 (0,12 до 1,12)	Менше 138 на 1000 (від менше 193 до більше 26)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ позитивність на 52 тижні (немовлята)</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних (d)	Сильна асоціація зниженого ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	0/94 (0%)	7/91 (7,7%)	СШ за Пето 0,12 (0,03 до 0,55)	Менше 80 на 1000 (від менше 20 до менше 130)	ПОМІРНА
<b>Материнський негативний рівень ДНК ВГВ (перед пологами)</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Сильна асоціація зниженого ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	29/94 (30,9%)	0/91 (0%)	СШ за Пето 10,19 (4,62 до 22,47)	Більше 310 (від 210 до більше 400)	ПОМІРНА
<b>Материнський рівень (log<sub>10</sub>) ДНК ВГВ (перед пологами) (краще показано при нижчих показниках)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Немає лікування (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Співвідношення шансів чи СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	немає	3,18 (1,52)	7,81 (0,86)	СР -4,63 (-4,97 до -4,29)	MD 4,63 нтжче (4,97 до нижче 4,29)	НИЗЬКА
<b>Побічні реакції у немовлят</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	10/56	12/59	ВР 0,88 (0,41 до 1,87)	н/д	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Серйозні побічні реакції у немовлят</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	5/56 (8,9%)	3/59 (5,1%)	ВР 1,76 (0,44 до 7,01)	Більше 39 на 1000 (від менше 28 до більше 306)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Серйозні побічні реакції у матерів</b>											
1 Xu 2009	RCT- double blinded	Serious (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	1/89 (1,1%)	1/61 (1,6%)	ВР 0,69 (0,04 до 10,75)	Менше 5 на 1000 (від менше 16 до більше 160)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Побічні реакції у матерів</b>											
1 Xu 2009	РКД Подвійно сліпе	Серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	7/89 (7,9%)	6/61 (9,8%)	ВР 0,8 (0,28 до 2,26)	Менше 20 на 1000 (від менше 71 до більше 124)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Післяпологові кровотечі</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозні (d)	немає	33/94 (35,1%)	36/91 (39,6%)	ВР 0,89 (0,61 до 1,29)	Менше 44 на 1000 (від менше 154 до більше 115)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Кесарів розтин</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Немає лікування (щеплення+імуноглобулін проти ВГВ)	Співвідношення шансів чи СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Серйозні (d)	немає	48/94 (51,1%)	45/91 (49,5%)	ВР 1,03 (0,78 до 1,38)	Більше 15 на 1000 (від менше 109 до більше 188)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Передчасне народження</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	7/94 (7,4%)	8/91 (8,8%)	ВР 0,85 (0,32 до 2,24)	Менше 13 на 1000 (від менше 60 до більше 109)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Неонатальна асфіксія</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	4/94 (4,3%)	6/91 (6,6%)	ВР 0,65 (0,19 до 2,21)	Менше 23 на 1000 (від менше 53 до більше 80)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Вади розвитку</b>											
1 Yu 2012	Обсерваційне дослідження	Серйозний (c)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	немає	0/94 (0%)	1/91 (1,1%)	СШ за Пето 0,13 (0,00 до 6,60)	Менше 10 на 1000 (від 40 до більше 20)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Не деталізована інформація щодо рандомізації і розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди; помітна шкода.

(c) Пацієнти брали участь у групі втручання або контролі на основі їх вподобань.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди.



### 11.3.3.3 Порівняння ламівудину впродовж 3-го триместру вагітності (без щеплення) з імуноглобуліном проти ВГВ (без щеплення)

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (відсутність щеплення)	Імуноглобулін проти ВГВ (відсутність щеплення)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>HBsAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Li 2003	РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	немає	1/43 (2,3%)	3/56 (5,4%)	ВР 0,43 (0,05 до 4,03)	Менше 31 на 1000 (від менше 51 до більше 162)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>HBеAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Li 2003	РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	немає	7/43 (16,3%)	7/56 (12,5%)	ВР 1,3 (0,49 до 3,43)	Більше 37 на 1000 (від менше 64 до більше 304)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ-позитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Li 2003	РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	немає	7/43 (16,3%)	9/56 (16,1%)	ВР 1,01 (0,41 до 2,5)	Більше 2 на 1000 (від менше 95 до більше 241)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зниження рівня материнського ДНК ВГВ (після введення засобів) (краще показано при нижчих значеннях)</b>											
1 Li 2003	РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	серйозні (c)	немає	2,16 (1,27)	2,09 (2,28)	СР 0,07 (-0,64 до 0,78)	СР вище 0,07 (нижче 0,64 до вище 0,78)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Немає інформації про засліплення і розподіл.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

### 11.3.3.4 Порівняння ламівудину (без щеплення) під час третього триместру вагітності з відсутністю лікування (без щеплення)

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ЛАМ (відсутнє щеплення)	Немає терапії (відсутнє щеплення)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>HBsAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 2003	Li РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	серйозні (b)	немає	1/43 (2,3%)	8/52 (15,4%)	ВР 0,15 (0,02 до 1,16)	Менше 131 на 1000 (від менше 151 до більше 25)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>HBsAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 2003	Li РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	немає	7/43 (16,3%)	11/52 (21,2%)	ВР 0,77 (0,33 до 1,81)	Менше 49 на 1000 (від менше 142 до більше 171)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ-позитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 2003	Li РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	серйозні (b)	немає	7/43 (16,3%)	17/52 (32,7%)	ВР 0,5 (0,23 до 1,09)	Менше 163 на 1000 (від менше 252 до більше 29)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Зниження рівня материнського ДНК ВГВ (після введення засобів) (краще показано при нижчих значеннях)</b>											
1 2003	Li РКД Неясне засліплення	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	серйозні (c)	немає	2,6 (1,27)	0,2 (2,73)	СР 1,34 (0,51 до 2,17)	СР вище 1,34 (0,51 до 2,17)	НИЗЬКА

(a) Немає інформації щодо засліплення і розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

### 11.3.3.5 Телбівудіну (щеплення+ імуноглобулін проти ВГВ) у 2-му чи 3-му триместрі порівняно з відсутністю лікування (щеплення+ імуноглобулін проти ВГВ)

Таблиця 220: Телбівудін порівняно з відсутністю лікування – клінічна характеристика досліджень та клінічної резюме висновків

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТБВ	Відсутність лікування	Відносний ризик або СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>HBsAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Nan 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Знижений ефект щодо ВР >> 1 або ВР RR << 1	13/136 (9,6%)	28/94 (29,8%)	ВР 0,32 (0,18 до 0,59)	Менше 203 на 1000 (від менше 122 до менше 244)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>HBеAg-серопозитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Pan 2012	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	немає	54/54 (100%)	35/35 (100%)	ВР 1 (0,95 до 1,05)	Менше 0 на 1000 (від менше 50 до більше 50)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ-позитивність при народженні (новонароджені)</b>											
1 Nan 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	серйозні (b)	немає	123/136 (90,4%)	75/94 (79,8%)	ВР 1.13 (1,01 до 1,27)	Більше 104 на 1000 (від більше 8 до більше 215)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Когнітивні порушення</b>											
1 Pan 2012	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	немає	0/136 (0%)	0/94 (0%)	-	Більше 0 на 1000 (від більше 0 до більше 0)	НИЗЬКА
<b>HBsAg-позитивність на 28 тижні (немовлята)</b>											
1 Nan 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Сильний зв'язок з зниженим ефектом щодо ВР >> 1 або ВР << 13	0/132 (0%)	7/88 (8%)	СШ за Пето 0,08 (0,02 до 0,35)	Менше 80 на 1000 (від 140 до 200)	НИЗЬКА
<b>HBеAg-позитивність на 28 тижні (немовлята)</b>											
1 Pan	Обсерваційне дослідження	Дуже	Немає	Немає	серйозні	Сильна	0/54 (0%)	3/35 (8,6%)	СШ за	Менше 90 на	ДУЖЕ

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТБВ	Відсутність лікування	Відносний ризик або СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
2012	е дослідження	серйозний (a)	серйозних	серйозної	(b))	Сильний зв'язок зниження ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1			Пето 0,07 (0,01 до 0,77)	1000 (від 190 до 10)	НИЗЬКА
<b>ДНК ВГВ-позитивність на 28 тижні (немовлята)</b>											
1 Nap 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Сильний зв'язок зниження ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	0/132 (0%)	7/88 (8%)	СШ за Пето 0,08 (0,02 до 0,35)	Менше 80 на 1000 (від 140 до 200)	НИЗЬКА
<b>Серйозні побічні реакції (немовлята)</b>											
1 Nap 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	немає	0/132 (0%)	0/88 (0%)	-	Менше 0 на 1000 (від 0 до 0)	НИЗЬКА
<b>Пневмонія (немовлята)</b>											
1 Nap 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (c)	немає	6/136 (4,4%)	5/94 (5,3%)	ВР 0,83 (0,26 до 2,64)	Менше 9 на 1000 (від 39 до)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Низька маса тіла при народженні</b>											
1 Nap 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Дуже серйозні (c)	Сильний зв'язок зниження ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	1/36 (2,8%)	1/94 (1,1%)	ВР 2,61 (0,17 до 40,64)	Більше 17 на 1000 (від 9 до 422)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Негативний рівень материнської ДНК-ВГВ (&lt;500 копій/мл) (до пологів)</b>											

Оцінка якості							Кількість дітей		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	ТБВ	Відсутність лікування	Відносний ризик або СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
1 Nap 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозної	Немає серйозних	Дуже сильний зв'язок зниження ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	44/135 (32,6%)	0/94 (0%)	СШ за Пето 8,09 (4,15 до 15,76)	Більше 330 (від 250 до 410)	ПОМІРНА
<b>Побічні реакції (матері)</b>											
1 Nap 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (c)	Сильний зв'язок зниження ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	12/135 (8,9%)	5/94 (5,3%)	ВР 1,67 (0,61 до 4,59)	Більше 36 на 1000 (від 21 до 191)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Кесарів розтин</b>											
1 Nap 2011	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (b)	немає	75/135 (55,6%)	44/94 (46,8%)	ВР 1,19 (0,91 до 1,54)	Більше 89 на 1000 (від 42 до 253)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Дослідження випадок-контроль. Пацієнти отримували те чи інше лікування за їх вподобаннями.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі чи шкоди; помітна шкода.

### 11.3.4 Економічні дані

#### Опублікована література

Було встановлено одне дослідження, яке оцінювало економічну ефективність ЛАМ порівняно із звичайним лікуванням для профілактики вертикальної трансмісії гепатиту В.<sup>39</sup> Резюме цього дослідження узагальнене нижче в таблиці економічних даних (табл. 221) та таблиці доказів в Додатку F.

Згідно з протоколом, це дослідження буде виключене з огляду економічних даних. Проте, витрати, використовувані для інформування цієї моделі, були отримані від американських, ізраїльських та італійських видань. Тому, з точки зору калькуляції це дослідження більш застосоване, ніж здається на перший погляд. Хоча моделі імовірності переходів були взяті з досліджень з «акцентом на високі ендемічні райони в Азії», наведені цифри можуть бути застосовані і до Великої Британії. Головне обмеження аналізу полягало в тому, що він включав вартість втраченої продуктивності через ранню летальність. Він був розрахований виходячи з доходу на душу населення в Тайвані, помноженого на різницю років між смертю і середнім віком виходу на пенсію в Тайвані (65 років). Хоча ці витрати були виключені в аналізі чутливості, автори не повідомили про результати цього аналізу чисельно.

Два з трьох досліджень, що використовуються для інформування доказів ефективності в цьому дослідженні, були включені до поточного клінічного огляду (Li 2003<sup>58</sup> та Xu 2009<sup>104</sup>). Проте, оцінка ефективності ЛАМ в попередженні дитячої HBsAg-серопозитивності [0,52 (95% ДІ 0,24–0,94)] набагато більше визначеної в поточному клінічному огляді [0,89 (95%ДІ 0,51–1,55)], мабуть через включення van Zonneveld 2003<sup>94</sup> у попередньому. Таким чином, профілактика ЛАМ, імовірно, буде менш економічно ефективною, ніж повідомляє цей аналіз. Не було виявлено відповідної економічної оцінки, яка порівнювала би будь-яку з інших стратегій противірусного лікування. Будь ласка, зверніться до Додатку M для списку досліджень, виключених з цього огляду.

**Таблиця 221: Таблиця економічної оцінки: використання ламівудину в більш пізні строки вагітності на додаток до щеплення порівняно з лише щепленням.**

Дослідження	Застосовність	Обмеження	Інші коментарі	Додана вартість	Додаткові ефекти	Ефективність витрат	Невизначеність
Hung 2011 <sup>39</sup> Taiwan	Частково застосоване (a)	Потенційно серйозні обмеження (b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модель рішення Маркова</li> <li>• Перспектива: тайванське суспільство</li> <li>• Вартість: вакцини, витрати на противірусні засоби і охорону здоров'я за період хвороби на ВГВ, втрата продуктивності і через ранню смерть.</li> <li>• Результати: QALY та попереджені інфекції.</li> </ul>	£23 (c)	0,0024 QALY	Домінування профілактичного ЛАМ	Аналіз вірогідності показав, що профілактичне лікування ЛАМ показало, що воно було економічно ефективним у 94% моделей з порогом \$20 000 (£12 790). Автори повідомили, що коли зменшення витрат продуктивності були виключені в аналізі чутливості, профілактичний ЛАМ залишився економічно ефективним. Проте, результати цього аналізу не були зареєстровані чисельно.

а) Проводиться з точки зору тайванської системи охорони здоров'я, проте використання ресурсів та питомі витрати застосовні до Організації економічного співробітництва та розвитку; використання ресурсів та витрати на заклад отримані від американських, ізраїльських та італійських джерел і вказані в доларах США за курсом 2008 року; непрямі витрати (зниження продуктивності через ранню смерть) були включені; дисконти витрат на рівні 3% на рік; QALY не мали дисконту.

(b) Автори обрали імовірності переходу з джерел з високою ендемічністю ВГВ, проте, ці імовірності виявилися відповідними до Великої Британії. Результати аналізу чутливості повідомлялися не повністю.

(c) Конвертовано за курсом доларів США 2008 року.<sup>77</sup>

### Новий аналіз ефективності витрат

Це питання не було пріоритетним для моделювання фінансових витрат на лікування.

### Питомі витрати

За відсутності нового аналізу економічної ефективності Великої Британії, відповідні питомі витрати наведені нижче для полегшення розгляду економічної ефективності.

**Таблиця 222: Вартість профілактичного противірусного лікування**

Непатентовані (патентовані)	Доза (на добу)	Чиста вартість за упаковку
Рутинне лікування (вакцина проти ВГВ)	4×10 мг	£9,67 [шприц 0,5 мл (20 мкг на мл)]
Ламівудин (Zeffix)	100 мг (таблетки)	£78,09 (28 таблеток/упаковка)
Адефовір (Hepsera)	10 мг (таблетки)	£296,73 (30 таблеток/упаковка)
Телбівудин (Sebivo)	600 мг (таблетки)	£290,33 (28 таблеток/упаковка)
Тенофовір (Viread)	245 мг (таблетки)	£240,46 (30 таблеток/упаковка)
ТНФ+ ЕМТ (ЕМТ+ ТНФ)	245 мг ТНФ+ 200 мг ЕМТ (таблетки)	£418,50 (30 таблеток/упаковка)

### 11.3.5 Доказові дані

#### 11.3.5.1 Клінічні доказові дані

Одне рандомізоване дослідження 115 пар НВеАg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) не має ні користі, ні шкоди щодо скорочення відсотку новонароджених/дітей з наступними результатами:

- НВsАg-серопозитивність при народженні, через 12 і 28 тижнів після народження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- ДНК-ВГВ-Позитивність через 12 і 28 тижнів після народження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 115 пар НВеАg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) має переваги у зниженні відсотку новонароджених з ДНК ВГВ-позитивністю при народженні порівняно з плацебо (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 90 пар НВеАg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) має переваги у зниженні відсотку дітей з НВsАg-серопозитивністю на 52 тижні порівняно з плацебо (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 90 пар НВеАg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) має переваги у зниженні відсотку дітей з ДНК ВГВ-позитивністю в 52 тижні порівняно з плацебо (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 185 пар НВеАg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) має переваги у зниженні відсотку новонароджених з НВsАg-серопозитивністю при народженні та через 1

місяць після народження порівняно з відсутністю лікування під час вагітності (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Однеобсерваційне дослідження 185 пар НВеAg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) має переваги у зниженні відсотку новонароджених з ДНК ВГВ-позитивністю через 1 місяць після народження порівняно з відсутністю лікування під час вагітності (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 185 пар НВеAg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) має переваги у зниженні рівнів ДНК ВГВ у матері перед пологами порівняно з відсутністю лікування під час вагітності (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 185 пар НВеAg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) не має ні переваг, ні шкоди у зниженні відсотку новонароджених/дітей з наступними результатами порівняно з відсутністю лікування під час вагітності:

- ДНК ВГВ позитивність через 12 місяців після народження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- НВsAg-серопозитивність через 12 місяців після народження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 150 НВеAg-позитивних матерів визначило, що лікування ЛАМ впродовж третього триместру вагітності не має ні користі, ні шкоди у частоті серйозних і не серйозних побічних реакцій матері порівняно з плацебо (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 185 пар НВеAg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей встановило, що ЛАМ впродовж третього триместру (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) не має ні переваг, ні шкоди у наступних несприятливих подіях порівняно з відсутністю лікування під час вагітності:

- післяпологова кровотеча (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- кесарів розтин (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- передчасні пологи (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- неонатальна асфіксія (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- вади розвитку (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 99 пар змішаної групи НВеAg-позитивних і НВеAg-негативних матерів та їх новонароджених визначило, що лікування ЛАМ (без щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) впродовж третього триместру вагітності не має ні користі, ні переваг у зниженні наступних результатів порівняно з лише отриманням імуноглобуліну проти ВГВ під час вагітності:

- відсоток новонароджених з НВsAg, НВеAg і ДНК ВГВ-позитивністю при народженні (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- рівень материнської ДНК ВГВ (після призначення лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 95 пар змішаної групи НВеAg-позитивних і НВеAg-негативних матерів та їх новонароджених показало, що лікування ЛАМ (без щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) впродовж третього триместру вагітності має переваги у таких результатах:

- відсоток новонароджених з НВsAg і ДНК ВГВ-позитивністю при народженні порівняно з відсутністю лікування під час вагітності (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);



- рівень материнської ДНК ВГВ (після призначення лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 95 пар змішаної групи НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних матерів та їх новонароджених визначило, що лікування ЛАМ (без щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) впродовж третього триместру вагітності не має ні користі, ні переваг у зниженні відсотку новонароджених з НВеАg-серопозитивністю при народженні порівняно з відсутністю лікування під час вагітності (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 230 пар НВеАg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей визначило, що лікування тельбівудином в другому або третьому триместрі вагітності (на додаток до щеплення новонародженого і отримання імуноглобуліну проти ВГВ) може мати переваги у зниженні відсотку новонароджених з НВsАg і ДНК ВГВ-позитивністю при народженні порівняно з відсутністю лікування під час вагітності (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 230 пар НВеАg-позитивних матерів та їх новонароджених дітей показало, що лікування тельбівудином в другому або третьому триместрі вагітності не має ні переваг, ні шкоди у наступних результатах порівняно з відсутністю лікування під час вагітності:

- зниження відсотку новонароджених з НВеАg-позитивністю при народженні і в 28 тижнів після народження (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- зниження відсотку новонароджених з НВsАg і ДНК ВГВ-позитивністю на 28 тижнів після народження (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- вроджені аномалії (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- серйозні небажані явища у немовлят (НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- пневмонія у немовлят (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- низька маса тіла при народженні (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- несприятливі події для матерів (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ);
- кесарів розтин (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

#### 11.3.5.2 Економічні доказові дані

Одне дослідження показало, що профілактичне використання ЛАМ+ неонатальне щеплення в третьому триместрі вагітності більш ефективне і менш дороге, ніж лише неонатальне щеплення (часткова застосовність і потенційно серйозні обмеження).

#### 11.3.6 Рекомендації та посилання на докази

<b>Рекомендації</b>	<p>62. Обговоріть з вагітними переваги та ризики противірусного лікування для них та їхньої дитини.</p> <p>63. Запропонуйте ТНФ для жінок з ДНК ВГВ <math>\geq 10^7</math> МО/мл у третьому триместрі для зменшення ризику передачі ВГВ дитині<sup>99</sup></p> <p>64. Моніторуйте кількісний рівень ДНК ВГВ через 2 місяці після початку прийому ТНФ і АЛТ один раз на місяць після народження для виявлення післяпологового загострення ВГВ у жінок.</p> <p>65. Припиніть прийом ТНФ від 4 до 12 тижнів після народження, окрім випадків, коли мати відповідає критеріям для довгострокового лікування (див. рекомендації 22, 23 та 27–29).</p>
---------------------	---

<sup>99</sup> На момент публікації (червень 2013) ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

	<p>66. Запропонуйте активну і пасивну імунізацію проти гепатиту В для дітей і дотримуйтесь наведених нижче настанов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антенатальний скринінг гепатиту В і програма імунізації новонароджених: настанова з кращої практики.</li> <li>• Імунізація проти інфекційних хвороб (the Green book).</li> <li>• Гепатит В і С: шляхи сприяння і пропонування тестування людям з підвищеним ризиком інфекції. Настанова NICE з громадської охорони здоров'я 43 (2012).</li> <li>• Зниження відмінностей у показниках імунізації. Настанова NICE з громадської охорони здоров'я 21 (2009).</li> </ul> <p>67. Повідомте жінкам, що грудне вигодовування не становить ризику передачі ВГВ їх немовлятам, якщо дотримуватись настанови по імунізації гепатиту В, і що вони можуть продовжувати противірусне лікування, поки вони годують грудьми.</p>
Відносні величини різних наслідків	Робоча група вважає HBsAg, HBeAg і серопозитивність ДНК ВГВ новонароджених/дітей найбільш важливим результатом. Підсумкові дані серологічних HBsAg, повідомлені на 52 або 28 тижнях, вважалися найкориснішими.
Протиріччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг	<p>ЛАМ у третьому триместрі вагітності (на додаток до щеплення ВГВ та введення імуноглобуліну проти ВГВ) мав переваги у зниженні відсотку новонароджених з серопозитивністю ДНК ВГВ, немовлят з ДНК ВГВ і HBsAg-серопозитивністю на 52 тижні порівняно з плацебо (на додаток до щеплення та введення імуноглобуліну проти ВГВ). Однак це має бути збалансовано з потенційно токсичними побічними реакціями препарату на матерів і дітей. Телбівудин (на додаток до щеплення та введення імуноглобуліну проти ВГВ) в другому чи третьому триместрі вагітності мав переваги у зниженні відсотку новонароджених з HBsAg і ДНК ВГВ-серопозитивністю при народженні без ризику вад розвитку та інших серйозних несприятливих подій для матерів і немовлят.</p> <p>Робоча група зазначила, чим раніше відбулось інфікування в житті людини, тим більший ризик того, що інфекція стане хронічною і на більш тривалий період часу. Це може збільшити ризик хворобливості та летальності в більш пізньому віці. Тому профілактика перинатальної інфекції є надзвичайно важливою. Чинний протокол Великої Британії після контактної профілактики зазначає, що щеплення відразу після народження дитини визнається ефективним методом в запобіганні перинатальної передачі.</p> <p>Робоча група підкреслює важливість захисту матері і занепокоєння лікарів щодо тератогенного ризику. Робоча група домовилася, що вибір лікування стає між ЕТВ і ТНФ; відзначила категорії ризику (за даними організації FDA) вагітності для обох препаратів, з ТНФ в категорії В, що означає відсутність доказів ризику у людини, в той час, як для ЕТВ рівень доказовості відрізнявся. Робоча група вважає, що використання ТНФ було доречно у зв'язку з його підвищеною ефективністю і нижчим тератогенним ризиком для матері і дитини.</p> <p>Робоча група відзначає, що є свідчення того, що ТНФ безпечний для широкого використання в популяції ВІЛ-позитивних пацієнтів. Недостатньо доказів безпечності ЕТВ для лікування ВІЛ. Група вважає, що за наявності непрямих доказів, застосування ТНФ буде кращим варіантом для короткострокового лікування вагітних з гепатитом В</p>
Економічні	Робоча група обговорила ризик інфікування ВГВ і ризик токсичності,

аспекти	пов'язаний з використанням протівірусних препаратів. Було відзначено, що ТНФ має низький тератогенний ризик, має більш високий бар'єр до розвитку резистентності, і, як відомо, більш ефективний, ніж ЛАМ у не вагітних пацієнток. Група погодилися, що попередження випадків передачі ХГВ із найменшим ризиком для матері і дитини, збільшення вартості ТНФ, імовірно, будуть переважати підвищенням якості життя, пов'язаного з його використанням.
Якість доказів	<p>Були включені два рандомізовані дослідження (Xu 2009, Li 2003) і одне обсерваційне дослідження (Yu 2012), що вивчали ефективність ЛАМ у зниженні ризику вертикальної трансмісії від матері до дитини. Найголовнішим дослідженням ЛАМ було подвійне сліпе рандомізоване дослідження НВеАg-позитивних матерів і їхніх немовлят (Xu 2009) з доказами переваги препарату у кінцевих результатах НВsАg і серопозитивності ДНК ВГВ, оціненого як середньої якості через відсутність інформації про порядок рандомізації та приховування розподілу. Інше дослідження (Li 2003) використовувало змішану групу НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних матерів з ХГВ, яке не надало інформацію щодо засліплення, порядку рандомізації і розподілу. Докази ТБВ (в додаток до щеплення та введення імуноглобуліну проти гепатиту В) були оцінені від низької до дуже низької, оскільки були отримані від двох проспективних відкритих досліджень (Han 2011, Pan 2012), де вагітні були розділені на групу з ТБВ і групу без лікування, відповідно до їхніх вподобань.</p> <p>Три дослідження (Yu 2012, Han 2011 і Pan 2012) повідомили про використання подвійної дози імуноглобуліну (впродовж 24 годин після народження і 15-й день після пологів) і чотири дослідження (Xu 2009, Yu 2012, Han 2011 і Pan 2012) повідомили про використання 3-х доз вакцини проти ВГВ (впродовж 24 годин після народження, 4 і 24 тижні після пологів), що не узгоджується з календарем щеплень Великої Британії (Green book).</p> <p>Таким чином, докази повинні інтерпретуватися з обережністю. Одне економічне дослідження встановило, що було частково застосоване і мало потенційно серйозні обмеження, тому будь-які висновки, зроблені в економічному аспекті, слід інтерпретувати з обережністю.</p>
Інші аспекти	<p>Рекомендації засновані на думці клінічного експерту. Не було виявлено контрольованих досліджень для інших аналогів нуклеоз(т)идів, в тому числі ТНФ. ЛАМ і ТБВ в даний час не використовуються в клінічній практиці. Робоча група зазначає, що короткострокове протівірусне лікування ефективне в популяції ВІЛ-позитивних та вирішила застосовувати і в популяції гепатиту В. Робоча група вважає, що ТНФ – це препарат, який є сильнодіючим, і буде допустимим для використання під час вагітності, як використовується в області ВІЛ – інфекції, і має високий бар'єр для резистентності і, отже, повинен бути рекомендований. Робоча група погодила, що ЕТВ в даний час не використовується.</p> <p>Робоча група обізнана про дані післяпологових загострень гепатиту В, тому має переваги лікування за 4 тижні для забезпечення додаткового захисту матері.</p> <p>Не було виявлено доказів для матерів-годувальниць. Робоча група вважає, що кількість протівірусних препаратів та/або їх метаболітів присутні в грудному молоці дуже низька, і немає доказів шкідливості, пов'язаної з грудним вигодовуванням під час лікування матерів, враховуючи, що новонароджені або немовлята імунізовані за графіком</p>

	<p>щеплення (Greenbook) і Настановою з найкращої практики (Best Practice Guide)<sup>23</sup> і відповідно контролюються.</p> <p>Робоча група зазначила, що так само як обговорювати варіанти лікування з вагітною, слід підкреслити важливість щеплення її дитини. Було відзначено, що опубліковані перевірки показали, що прихильність до щеплення дуже низька, і не всі діти оглядаються в 12 місяців з метою досягнення ефективності втручання.</p> <p>Робоча група визнала, що необхідні дослідження довгострокових ефектів ТНФ у вагітних.</p>
--	---

## 11.4 Профілактичне лікування

### 11.4.1 Вступ

Дослідження показали, що реактивація реплікації ВГВ відбувається зі швидкістю від 20% до 50% в HBsAg-позитивних пацієнтів, які отримують імуносупресивне лікування. У більшості випадків реактивація ВГВ протікає безсимптомно, але може виникнути тяжкий гепатит і смерть, пов'язану з печінковою недостатністю. Реактивація ВГВ також описана у HBsAg-негативних, позитивних пацієнтів щодо антитіл до **core**-антигену гепатиту В (анти-HBc) але випадки були нижчими і відбувається в основному в схемах потужної імуносупресії, які включають ритуксимаб. Інші настанови<sup>25,59,63</sup> рекомендують пацієнтам пройти тестування на HBsAg і анти-HBc до початку імуносупресивної терапії або хіміотерапії раку.

У багатьох випадках використання такого лікування не можна уникнути. Необхідне виявлення пацієнтів з ризиком реактивації гепатиту, з подальшим моніторингом для виявлення реактивації на самому ранньому етапі, як це можливо. Є три варіанти для втручання лікарськими засоби проти гепатиту В. Профілактика включає ініціалізацію противірусного лікування впродовж або безпосередньо перед початком імуносупресивного лікування. Тривалість противірусного лікування тоді буде доти, поки пацієнт піддається ризику. Превентивне лікування включає моніторинг вірусного навантаження ДНК ВГВ через регулярні проміжки часу і при початковому лікуванні, коли спостерігається вірусологічна реактивація (збільшення вірусного навантаження), але до початку відповідної активації печінки (збільшення АЛТ). Очікування, поки вірусологічна реактивація не призведе до зростання АЛТ, відноситься до терапевтичного лікування. У зв'язку з цим строки лікування будуть мати вплив на ризик розвитку клінічних проявів хвороби і також тривалість необхідного противірусного лікування.

### 11.4.2 Питання, яке розглядається:

**Яка клінічна ефективність та вартість – практична клінічна ефективність профілактичного лікування в зниженні ризику реактивації вірусу гепатиту В та тяжкості неочікуваного загострення хвороби у імунокомпрометованих пацієнтів?**

Для більш повної інформації див. протокол огляду в Додатку С.

**Таблиця 223: ПВПР-характеристики питань, що розглядаються**

Протокол	
Популяція	Діти, молоді люди і дорослі з ВГВ, які отримують імуносупресивну (усі) або цитостатичну хіміотерапію
Втручання	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Профілактичне лікування</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Тенофовір + емтрицитабін, Емтрицитабін + тенофовір, Телбівудин</li> </ul>

Протокол	
Порівняння	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність лікування або плацебо</li> <li>• Ламівудин</li> <li>• Адефовір</li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ентекавір</li> <li>• Тенофовір + емтрицитабін, Емтрицитабін + тенофовір</li> <li>• Телбівудин</li> </ul>
Результати	<p><b>Первинні результати:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Реактивація вірусу (сироватковий ДНК ВГВ)</li> <li>• Клінічна реактивація (АЛТ)</li> <li>• Летальність</li> </ul> <p><b>Вторинні результати:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Печінкова недостатність</li> <li>• Цироз</li> <li>• Гепатоцелюлярна карцинома</li> <li>• Резистентність</li> </ul>

### 11.4.3 Клінічні дані

Нами був проведений пошук досліджень, які порівнювали би клінічну ефективність різних стратегій профілактичного лікування в зниженні ризику реактивації ВГВ і тяжкості неочікуваного загострення хвороби у пацієнтів з ослабленим імунітетом. У загальній складності були виявлені і включені в цей огляд 12 досліджень, чотири з яких були РКД і 8 не-РКД з контролем анамнезу.

Причини імуносупресії варіювалися залежно від досліджень і були в основному трьох категорій:

1. HBsAg-позитивні пацієнти з раком, які підлягали хіміотерапії, або іншим формам цитотоксичного лікування (у тому числі трансартеріальна хіміоліпідолізація):
  - Рак молочної залози
  - Неходжкінська лімфома та/або лімфома Ходжкіна
  - Гепатоцелюлярна карцинома
  - Рак носоглотки
  - Всі види раку, у тому числі шлунково-кишковий рак, рак легень, гінекологічні злоякісні новоутворення і все вищеперераховане.
2. HBsAg-позитивні пацієнти, які перенесли трансплантацію гемопоетичних клітин (кістковий мозок) і трансплантацію паренхіматозних органів, або пацієнтів, які отримують HBsAg-позитивний кістковий мозок.
3. Пацієнти з доброякісними хворобами (у тому числі аутоімунні хвороби і алергічні хвороби).

Аналіз проводили відповідно до причин імуносупресії (як зазначено вище). Тим не менш, жодних досліджень не було виявлено для доброякісних хвороб.

У цьому огляді, профілактичні, превентивні і терапевтичні процедури, визначаються таким чином:

- Профілактичне лікування визначається, як початкове анти-ВГВ лікування до початку імуносупресивного лікування.
- Превентивне лікування визначається, як початок лікування проти ВГВ тільки тоді, коли є докази вірусологічної реактивації (моніторингу рівня сироваткового ДНК ВГВ), після початку імуносупресивного лікування.
- Терапевтичне лікування визначається, як початок анти-ВГВ лікування тільки тоді, коли є підвищення рівня АЛТ, після початку імуносупресивного лікування.

Строки лікування коливаються між дослідженнями; сім досліджень почали профілактичне лікування за 7 днів до імуносупресивного лікування і два дослідження почали профілактичне лікування з першого дня імуносупресивного лікування. З точки зору

тривалості профілактичного лікування, більшість досліджень продовжували профілактичне лікування до 6, 8, 24 тижнів після завершення хіміотерапії, або до 24 або до 52 тижнів після завершення трансартеріальної хіміоліпідолізації або трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Форест-діаграми можуть бути знайдені в Додатку G.

#### 11.4.3.1 Зведена характеристика включених досліджень

##### Імунокомпрометовані HBsAg-позитивні дорослі з ХГВ

Таблиця 224: Включені дослідження HBsAg-позитивних пацієнтів з ХГВ

Включені дослідження Дизайн дослідження	N	Характеристики пацієнтів	Порівняння препаратів (на основі попередніх визначень, як зазначено вище)	Час/тривалість профілактики або превентивного або терапевтичного лікування	Тривалість періоду спостереження	Результати (визначення авторів)
Long 2011 Одноцентрове РКД	42	HBsAg-позитивні пацієнти з раком молочної залози, які отримують хіміотерапію	1. Профілактичний ЛАМ (100 мг/день) (n=21) 2. Відсутність профілактичного ЛАМ (n=21)  Застосування стероїдів: не вказано	7 днів перед хіміотерапією і продовження до 8 тижнів після хіміотерапії	8 тижнів після завершення хіміотерапії	<b>1. Реактивація ВГВ</b> – збільшення ДНК ВГВ >10-кратного базового рівня або абсолютне збільшення >1×10 <sup>9</sup> копій/мл при відсутності будь-якої іншої системної інфекції <b>2. Гепатит</b> – 3×ВМН (58 од/л) або абсолютне збільшення АЛТ >100 од/л порівняно з базовим рівнем. <b>3. Летальність від усіх причин</b> <b>4. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> <b>5. Летальність через реактивацію ВГВ</b>
Hsu 2008 Мультицентрове РКД	51	HBsAg-позитивні з неходжкінською лімфомою, які отримують хіміотерапію	1. Профілактичний ЛАМ (100мг/день) (n=26). 2. Терапевтичний ЛАМ (n=25). Хіміотерапія: циклофосфамід (750мг/м <sup>2</sup> ), доксорубіцин (50 мг/м <sup>2</sup> ), вінкрестин (1,4 мг/м <sup>2</sup> /добу) і преднізолон (60мг/м <sup>2</sup> /добу) 1–7 днів.	1. Початок з 1 дня хіміотерапії і продовження до 8 тижнів завершення хіміотерапії. 2. Пацієнти отримували хіміотерапію і починали ЛАМ тільки тоді, коли АЛТ підвищувалась до >1,5×ВМН під час періоду спостереження і продовжували ЛАМ до вилікування гепатиту	52 тижні завершення хіміотерапії	<b>1. Реактивація ВГВ</b> впродовж 12 місяців після початку хіміотерапії <b>2. Гепатит</b> – характеризується збільшенням АЛТ >3 разів (>100од/л) <b>3. Резистентність</b>

Включені дослідження Дизайн дослідження	N	Характеристики пацієнтів	Порівняння препаратів (на основі попередніх визначень, як зазначено вище)	Час/тривалість профілактики або превентивного або терапевтичного лікування	Тривалість періоду спостереження	Результати (визначення авторів)
Lau 2003 РКД	30	HBsAg-позитивні пацієнти з лімфоною, які отримують хіміотерапію	1. Профілактичний ЛАМ (100мг/добу) (n=15) 2. Превентивний ЛАМ (n=14) • Стероїди: так, але % не з'ясований	1. Початок за 7 днів до хіміотерапії, потім продовження принаймні 6 тижнів після завершення хіміотерапії. 2. Почати, якщо є серологічне підтвердження реактивації ВГВ (через 2 тижні перерви моніторинг ДНК ВГВ)	Принаймні 6 тижнів після завершення хіміотерапії	<b>1. Гепатит</b> Характеризується збільшення рівня АЛТ більше ніж в 3 рази за результатами 2-х послідовних аналізів з інтервалом в 5 днів. <b>2 Гепатит через реактивацію ВГВ</b> – після або поряд з підвищенням ДНК ВГВ >10 разів порівняно з базовим і переходом ДНК ВГВ з негативного в позитивний
Jang 2006 Одноцентрове РКД	76	Пацієнти з ВГВ, пов'язані з ГЦК, які отримують трансартеріальну ліпідолізацію (ТАЛ)	1. Профілактичний ЛАМ (100мг/добу) (n=38). 2. Профілактичний ЛАМ (100мг/добу) (n=38). • Стероїди не застосовували	1. День 1 ТАЛ і продовження 52 тижні після завершення ТАЛ. 2. Початок ЛАМ відразу після появи реактивації ВГВ	52 тижні після завершення імуносупресивної терапії	<b>1. Реактивація ВГВ</b> характеризується збільшенням в >10 разів ДНК ВГВ порівняно з базовим. <b>2. Гепатит</b> характеризується збільшенням більше ніж в 3 рази АЛТ – понад 100од/л (референтний рівень 33од/л) <b>3. Летальність від усіх причин</b> <b>4. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> характеризується збільшенням більше ніж в 3 рази АЛТ – понад 100од/л (референтний рівень 33од/л) у пацієнтів з реактивацією ВГВ при системній інфекції. <b>5. Печінкова декомпенсація</b> <b>6. Печінкова декомпенсація через реактивацію ВГВ</b>
Li 2011 Ретроспективне мультицентрове РКД	123	HBsAg-позитивні пацієнти з лімфоною, які отримують хіміотерапію	1. Профілактичний ЕТВ (0,5 мг/добу) (n=34) 2. Профілактичний ЛАМ (100мг/добу) (n=89) • 100%	Обидва препарати вводять за 7 днів до хіміотерапії і закінчують через 24 тижні після її завершення	24 тижні після завершення хіміотерапії	<b>1. Реактивація ВГВ</b> характеризується збільшенням в >10 разів ДНК ВГВ або абсолютним збільшенням понад 10 <sup>5</sup> порівняно з базовим. <b>2. Гепатит</b> характеризується

Включені дослідження Дизайн дослідження	N	Характеристики пацієнтів	Порівняння препаратів (на основі попередніх визначень, як зазначено вище)	Час/тривалість профілактики або превентивного або терапевтичного лікування	Тривалість періоду спостереження	Результати (визначення авторів)
			отримували стероїди			збільшенням більше ніж в 3 рази АЛТ >58 од/л порівняно з базовим рівнем або абсолютним підвищенням >100 од/л. <b>3. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> – реактивація ВГВ, що передувала або супроводжувала гепатит під час і після 6 міс. хіміотерапії при відсутності системної інфекції. <b>4. Тяжка печінкова недостатність.</b> <b>5. Летальність через печінкову недостатність.</b> <b>6. Резистентність.</b> <b>7. Летальність через реактивацію ВГВ.</b>
Li 2006 Не рандомізоване дослідження	156	HBsAg-позитивні пацієнти з лімфоною, які отримують хіміотерапію	1. Профілактичний ЛАМ (100мг/добу) (n=40). 2. Немає профілактичного ЛАМ (історичний контроль) (n=116).  • 92% отримували стероїди	7 днів до хіміотерапії і 8 тижнів після хіміотерапії	принаймні 12 тижнів після завершення хіміотерапії	<b>1. Гепатит</b> характеризується збільшенням більше ніж в 3 рази АЛТ (>1,25×ВМН чи 50 од/л) порівняно з базовим рівнем або абсолютне збільшення АЛТ більше ніж 100 од/л. <b>2. Летальність від усіх причин</b> <b>3. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> характеризується 10 кратним збільшенням ДНК ВГВ порівняно з базовим або абсолютним збільшенням >10 <sup>5</sup> копій/мл при відсутності системних інфекцій <b>4. Резистентність</b>



Включені дослідження Дизайн дослідження	N	Характеристики пацієнтів	Порівняння препаратів (на основі попередніх визначень, як зазначено вище)	Час/тривалість профілактики або превентивного або терапевтичного лікування	Тривалість періоду спостереження	Результати (визначення авторів)
Yeо 2004А Не рандомізоване дослідження	258	HBsAg-позитивні пацієнти з раком, які отримують хіміотерапію	<p>1. Профілактичний ЛАМ (100мг/добу) (n=65). 57% отримували стероїди.</p> <p>2. Немає профілактичного ЛАМ (історичний контроль) (n=193). • 47% отримували стероїди</p>	Початок впродовж 7 днів перед початком хіміотерапії і впродовж 8 тижнів після її завершення	8 тижнів після завершення хіміотерапії	<p><b>1. Гепатит</b> характеризується збільшенням більше ніж в 3 рази АЛТ &gt;58 од/л порівняно з базовим рівнем або абсолютним підвищенням &gt;100 од/л.</p> <p><b>2. Летальність від усіх причин.</b></p> <p><b>3. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> характеризується 10 кратним збільшенням ДНК ВГВ порівняно з базовим або абсолютним збільшенням &gt;1000×10<sup>5</sup> копій/мл, при відсутності системних інфекцій.</p> <p><b>4. Летальність через реактивацію ВГВ</b></p>
Yeо 2005 Не рандомізоване дослідження	37	HBsAg-позитивні пацієнти з раком носоглотки які отримують	<p>1. Профілактичний ЛАМ (100 мг/д) (n=16). 33% отримували стероїди.</p> <p>2. Немає профілактичного ЛАМ (історичний контроль) (n=21). • 44% отримували стероїди</p>	Розпочинали перед початком хіміотерапії і впродовж 8 тижнів після її завершення	8 тижні після завершення хіміотерапії	<p><b>1. Гепатит</b> характеризується збільшенням більше ніж в 3 рази АЛТ &gt;58 од/л порівняно з базовим рівнем або абсолютним підвищенням &gt;100 од/л.</p> <p><b>2. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> характеризується 10 кратним збільшенням ДНК ВГВ порівняно з базовим або абсолютним збільшенням &gt;1000×10<sup>5</sup> копій/мл, при відсутності системних інфекцій.</p> <p><b>3. Летальність через реактивацію ВГВ</b></p>

Включені дослідження Дизайн дослідження	N	Характеристики пацієнтів	Порівняння препаратів (на основі попередніх визначень, як зазначено вище)	Час/тривалість профілактики або превентивного або терапевтичного лікування	Тривалість періоду спостереження	Результати (визначення авторів)
Huang 2009 Не рандомізоване контрольоване дослідження	32	HBsAg-позитивні пацієнти з лімфомою Ходжкіна, які отримують високодозову хіміотерапію і алотрансплантацію стовбурових клітин	1. Профілактичний ЛАМ (100 мг/д) (n=20). 2. Немає профілактичного ЛАМ (історичні контроль) (n=12)	Початок за 7 днів перед початком і впродовж принаймні 24 тижнів після трансплантації	Принаймні 24 тижні після завершення ТГСК	<b>1. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> Характеризується 10 кратним збільшенням ДНК ВГВ порівняно з базовим або абсолютним збільшенням >10 <sup>5</sup> копій/мл <b>2. Летальність від усіх причин.</b> <b>3. Летальність через печінкову недостатність.</b> <b>4. Резистентність</b>
Hui 2005A Не рандомізоване дослідження	33*	Пацієнти, яким проводили трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) з використанням HBsAg-позитивного кісткового мозку	1. Профілактичний ЛАМ (n=19). 2. Немає профілактичного ЛАМ (історичний контроль) (n=14)	Початок перед отриманням кісткового мозку і ТГСК, і продовження протягом 52 тижнів після ТГСК	В середньому 12–13 міс.	<b>1. Гепатит, пов'язаний з ВГВ</b> Характеризується 3 кратним збільшенням АЛТ за результатами 2-х послідовних досліджень, визначених з інтервалом в 5 днів, при відсутності системних інфекцій; і цьому передувало підвищення ДНК ВГВ до >10 разів порівняно з базовим рівнем.
Lau 2002 Не рандомізоване дослідження	40	HBsAg-позитивні пацієнти, які отримують алотрансплантацію гематопоетичних клітин	1. Профілактичний ЛАМ (n=20). 2. Немає профілактики до і після трансплантації (n=20)	Початок за 7 днів перед трансплантацією і до 52 тижнів після трансплантації	52 тижні після трансплантації	<b>1. Гепатит</b> Характеризується 3 кратним збільшенням АЛТ за результатами 2-х послідовних досліджень, визначених з інтервалом в 5 днів, при відсутності системних інфекцій. <b>2. Гепатит через реактивацію ВГВ</b> Характеризується підвищенням ДНК ВГВ до >10 разів порівняно з базовими рівнями плюс вищезазначене. <b>3. Летальність від усіх причин.</b>
Chan 2002	67	HBsAg-позитивні пацієнти, які отримують алотрансплантацію нирок.	1. Профілактичний ЛАМ (100мг/добу) починали, якщо пацієнти відповідали критеріям:	Лікування ЛАМ в середньому тривало 190 днів (85–385) у групі профілактики і 139 днів	82+/-58 місяців після трансплантації (13–212 міс.)	<b>1. Летальність від усіх причин.</b> <b>2. Летальність через печінкові ускладнення</b>

Включені дослідження Дизайн дослідження	N	Характеристики пацієнтів	Порівняння препаратів (на основі попередніх визначень, як зазначено вище)	Час/тривалість профілактики або превентивного або терапевтичного лікування	Тривалість періоду спостереження	Результати (визначення авторів)
		Імуносупресивне лікування після трансплантації нирок: 1). Метилпреднізолон 0,5 г в/в потім преднізолон 30 мг/добу. 2). Циклоспорин 0,8 мг/кг/добу (азатіоприн застосовувався до появи циклоспорину). Стероїд резистентне відторгнення лікували антитимоцит глобуліном або анти-CD3 антитілами	а) ДНК ВГВ $>2,83 \times 10^8$ копій/мл у пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ або б) ДНК ВГВ $>2,83 \times 10^7$ копій/мл у пацієнтів з підвищеним АЛТ і/або гепатитом, підтвердженим біопсією печінки (n=15) 2. Немає профілактичного лікування (n=52)	(17-276) в групі лікування.		

\*Число людей, включених з аналізу підгруп HBsAg-позитивних пацієнтів. Дослідження також включало HBsAg-негативних пацієнтів в якості іншої підгрупи; тим не менш, вакцина проти ВГВ була приділена між цих людей замість противірусного профілактичного лікування; тому воно було виключено з цього огляду.

#### **Імунокомпromетовані HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні і анти-HBs-негативні дорослі пацієнти**

Не було виявлено відповідних досліджень.

#### **Імунокомпromетовані HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні і анти-HBs-позитивні дорослі пацієнти**

Не було виявлено відповідних досліджень.

#### **Імунокомпromетовані HBsAg-негативні чи HBsAg-позитивні діти з ХГВ**

Не було виявлено відповідних досліджень.

### 11.4.3.2 Профілактична лікування з метою зниження реактивації ВГВ і тяжкості загострень у імунокомпрометованих HBsAg-позитивних дорослих.

#### Порівняння профілактичного ЕТВ з профілактичним ЛАМ, в залежності від причин імуносупресії

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ЕТВ Частота (%)	ЛАМ Частота (%)	Ефект		Якість
								Відносний ризик/СШ за Пето(95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з лімфоною та реактивацією ВГВ, які отримують ХТ (24 тижні після завершення хіміотерапії)</b>										
Li 2011	1 обсерваційне дослідження	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	4/34 (11,8%)	18/89 (20,2%)	ВР 0,58 (0,21 до 1,6)	Менше 85 на 1000 (від менше 160 до більше 121)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з лімфоною та гепатитом, які отримують ХТ (24 тижні після завершення ХТ)</b>										
Li 2011	1 обсерваційне дослідження	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (c)	2/34 (5,9%)	24/89 (27%)	ВР 0,22 (0,05-0,87)	Менше 210 на 1000 (від менше 35 до менше 256)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з лімфоною та гепатитом через реактивацію ВГВ, які отримують ХТ (24 тижні після завершення ХТ)</b>										
Li 2011	1 обсерваційне дослідження	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Серйозні неточності (c)	0/34 (0%)	11/89 (12,4%)	СШ за Пето 0,22 (0,06 до 0,88)	Менше 94 на 1000 (від менше 13 до менше 115)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з лімфоною та важкою печінковою недостатністю, які отримують ХТ (24 тижні після завершення ХТ)</b>										
Li 2011	1 обсерваційне дослідження	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	0/34 (0%)	1/89 (1,1%)	СШ за Пето 0,25 (0 до 20,09)	Менше 8 на 1000 (від менше 11 до більше 175)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність від усіх причин серед пацієнтів з лімфоною, які отримують ХТ (24 тижні після завершення ХТ)</b>										
Li 2011	1 обсерваційне дослідження	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	0/34 (0%)	1/89 (1,1%)	СШ за Пето 0,25 (0 до 20,09)	Менше 8 на 1000 (від менше 11 до більше 175)	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	ЕТВ Частота (%)	ЛАМ Частота (%)	Ефект Відносний ризик/СШ за Пето(95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Резистентність у пацієнтів з лімфомаю, які отримують ХТ (24 тижні після завершення ХТ)</b>										
Li 2011	1 обсерваційне дослідження	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні неточності (b)	0/34 (0%)	1/89 (1,1%)	СШ за Пето 0,25 (0 до 20,09)	Менше 8 на 1000 (від менше 11 до більше 175)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Було застосовано не рандомізований дизайн з гістологічним контролем.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь або шкода; помітна шкода.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі чи шкоди.

### Порівняння профілактичного ламівудину з відсутністю профілактичного лікування, в залежності від причин імуносупресії

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Немає профілактичного лікування Частота (%)	Ефект Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Відсоток пацієнтів з раком молочної залози та реактивацією ВГВ, які отримують ХТ (РКД) (8 тижнів після завершення ХТ)</b>										
Long 2011	1 РКД	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозних	0/21 (0%)	6/21 (28,6%)	СШ за Пето 0,1 (0,02 до 0,57)	Менше 247 на 1000 від менше 100 до менше 278)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з раком молочної залози та реактивацією ВГВ, які отримують ХТ (РКД) (8 тижнів після завершення ХТ)</b>										
Long 2011	1 РКД	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Дуже серйозні (b)	5/21 (23,8%)	3/21 (14,3%)	ВР 1,67 (0,46 до 6,1)	Більше 96 на 1000 (від менше 77 до більше 729)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з раком та гепатитом (не реактивація), які отримують ХТ (не РКД) (8 тижнів після завершення ХТ)</b>										
Li 2006 Yeо 2004A Yeо 2005	3 РКД	Серйозні обмеження (a)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозної	Немає серйозних	19/121 (15,7%)	153/330 (46,4%)	ВР 0,35 (0,23 до 0,53)	Менше 301 на 1000 (від менше 218	НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Немає профілактичного лікування Частота (%)	Ефект Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
									до менше 357)	
<b>Відсоток пацієнтів з гепатитом (не реактивація), яким виконують трансплантацію стовбурових клітин (кістковий мозок) (не РКД) (52 тижні після трансплантації)</b>										
Lau 2002	обсерваційне дослідження	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (с)	8/20 (40%)	16/20 (80%)	ВР 0,5 (0,28 до 0,89)	Менше 400 на 100 (від менше 88 до менше 576)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Всі причини летальності серед пацієнтів з раком молочної залози, які отримують ХТ (реактивація ВГВ) (РКД) (8 тижнів після завершення ХТ)</b>										
Long 2011	1 РКД	Серйозні обмеження (а)	Немає серйозних розходжень	Немає серйозних	Дуже серйозні (б)	0/21 (0%)	1/21 (4,8%)	СШ за пето 0,14 (0 до 6,82)	Менше 41 на 1000 (від менше 48 до більше 207)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Всі причини летальності серед пацієнтів з раком молочної залози, які отримують ХТ (не реактивація ВГВ) (РКД) (8 тижнів після завершення імуносупресивної терапії)</b>										
Li 2006 Yeо 2004А	обсерваційні дослідження	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (б)	5/105 (4,8%)	29/309 (9,4%)	ВР 0,55 (0,23 до 1,32)	Менше 42 на 1000 (від менше 72 до більше 30)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів, яким виконують трансплантацію стовбурових клітин (кістковий мозок) (не реактивація ВГВ) (не РКД) (24 і 52 тижні після трансплантації)</b>										
Huang 2009 Lau 2002	2 обсерваційні дослідження	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (d)	Немає серйозних	7/40 (17,5%)	16/32 (50%)	ВР 0,34 (0,16 до 0,72)	Менше 330 на 1000 (від менше 140 до менше 420)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з раком молочної залози та реактивацією ВГВ, які отримують ХТ (РКД) (8 тижнів після завершення ХТ)</b>										
Long 2011	1 РКД	Серйозні (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	0/21 (0%)	0/21 (0%)	н/д	н/д	ПОМІРНА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Немає профілактичного лікування Частота (%)	Ефект Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	Якість
<b>Відсоток пацієнтів з раком та гепатитом через реактивацію ВГВ, які отримують ХТ (не РКД) (8 тижнів після завершення імуносупресивної терапії)</b>										
Yeo 2004A Yeo 2005	2 обсерваційні дослідження	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	3/81 (3,7%)	53/214 (24,8%)	ВР 0,17 до (0,06 0,49)	Менше 206 на 1000 (від менше 126 до менше 233)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з гепатитом через реактивацію ВГВ, яким виконують трансплантацію стовбурових клітин (кістковий мозок) з (не РКД) (24 і 52 тижнів після завершення трансплантації)</b>										
Huang 2009 Hui 2005 Lau 2002	3 обсерваційні дослідження	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (d)	Немає серйозних	5/59 (8,5%)	22/46 (47,8%)	ВР 0,17 до (0,07 0,42)	Менше 397 на 1000 (від менше 277 до менше 445)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність через реактивацію ВГВ серед пацієнтів з раком молочної залози, які отримували ХТ (РКД) (8 тижнів після завершення ХТ)</b>										
Long 2011	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	0/21 (0%)	0/21 (0%)	Н/д	Н/д	ПОМІРНА
<b>Летальність через реактивацію ВГВ серед пацієнтів, які отримували ХТ (не РКД) (8 тижнів після завершення імуносупресивної терапії)</b>										
Yeo 2004A Yeo 2005	2 не-РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	0/81 (0%)	6/214 (2,8%)	СШ за Пето 0,4 (0,04 до 1,44)	Менше 21 на 1000 (від менше 27 до більше 12)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність через реактивацію ВГВ серед пацієнтів, яким виконували трансплантацію стовбурових клітин (кістковий мозок) (не РКД) (24 і 52 тижнів після завершення імуносупресивної терапії)</b>										
Huang 2009 Lau 2002	2 не-РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (d)	Немає серйозних	0/40 (0%)	5/32 (15,6%)	СШ за Пето 0,08 (0,01 до 0,51)	Менше 142 на 1000 (від менше 70 до менше 154)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Резистентність у пацієнтів з раком., які отримують ХТ (не РКД) (контроль принаймні через 12 тижнів після завершення імуносупресивної терапії)</b>										
Huang 2009	1 не-РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	1/40 (2,5%)	0/116 (0%)	СШ за пето 49,4 (0,56 до	-	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Немає профілактичного лікування Частота (%)	Ефект		Якість
								Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
								4393,79)		
<b>Резистентність у пацієнтів, яким виконують трансплантацію стовбурових клітин (кістковий мозок) (не РКД) (24 тижні після трансплантації)</b>										
Li 2006	1 не-РКД	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	1/20 (5%)	0/12 (0%)	СШ за Пето 4.95 (0,09 до 283,86)	-	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Не деталізована інформація щодо рандомізації та розподілу.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди; помітна шкода.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями; помітна користь, немає помітної користі або шкоди.

(d) Припинення профілактичного лікування було різним у дослідженнях.

### Порівняння профілактичного ламівудину з превентивним ламівудином (розпочинайте ЛАМ тільки тоді, коли відбулась реактивація ВГВ після початку імуносупресивної терапії) в залежності від причин імуносупресії

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Превентивний ЛАМ Частота (%)	Ефект		Якість
								Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з раком та реактивацією ВГВ, які отримують ХТ (мінімум 6 тижнів до 52 тижнів після завершення ХТ/імуносупресивної терапії)</b>										
Jang 2006 Lau 2003	2 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	1/51 (2%)	23/51 (45,1%)	ВР 0,06 (0,01 до 0,32)	Менше 424 на 1000 (від менше 307 до менше 446)	ПОМІРНА
<b>Відсоток пацієнтів з гепатитом та ГЦК, пов'язаною з ВГВ, яким виконують трансартеріальну ліполізацію (52 після імуносупресивної терапії)</b>										
Jang 2006	1 РКД	Серйозні (b)	Немає серйозних	Немає серйозних	Серйозні (c)	6/36 (16,7%)	16/37 (43,2%)	ВР 0,39 (0,17 до 0,87)	Менше 264 на 1000 (від менше 56 до менше 359)	НИЗЬКА
<b>Летальність від усіх причин серед пацієнтів з раком, які отримують ХТ (мінімум 6 тижнів до 52 тижнів після ХТ/імуносупресивної терапії)</b>										



Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
						Ефект		Якість		
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Превентивний ЛАМ Частота (%)		Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний
Jang 2006 Lau 2003	2 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	4/51 (7,8%)	4/51 (7,8%)	ВР 1,02 (0,29 до 3,56)	Більше 2 на 1000 (від менше 55 до більше 201)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з лімфомою та печінковою недостатністю, які отримують ХТ (мінімум 6 тижнів після завершення ХТ)</b>										
Lau 2003	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	0/15 (0%)	1/14 (7,1%)	СШ за Пето 0,14 (0 до 6,82)	Менше 61 на 1000 (від менше 71 до більше 273)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з раком та гепатитом через реактивацію ВГВ, які отримують ХТ (мінімум 6 тижнів до 52 тижнів після ХТ/імуносупресивної терапії)</b>										
Jang 2006 Lau 2003	2 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Немає серйозних	1/51 (2%)	18/51 (35,3%)	ВР 0,08 (0,02 до 0,42)	Менше 325 на 1000 (від менше 205 до менше 346)	ПОМІРНА
<b>Летальність через реактивацію ВГВ серед пацієнтів з раком, які отримують ХТ (мінімум 6 тижнів до 52 тижнів після завершення ХТ/імуносупресивної терапії)</b>										
Jang 2006 Lau 2003	2 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	0/51 (0%)	1/51 (2,0%)	СШ за Пето 0,14 (0 до 7,01)	Менше 17 на 1000 (від менше 20 до більше 103)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з ГЦК та декомпенсацією печінки, пов'язаною з ВГВ, яким виконують ТАЛ (52 після імуносупресивної терапії)</b>										

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
						Ефект		Якість		
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Превентивний ЛАМ Частота (%)		Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний
Jang 2006	1 РКД	Серйозні (b)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	1/36 (2,8%)	5/37 (13,5%)	ВР 0,21 (0,03 до 1,67)	Менше 107 на 1000 (від менше 131 до більше 91)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з ГЦК та декомпенсацією печінки через реактивацію ВГВ, пов'язаною з ВГВ, яким виконують ТАЛ (52 після імуносупресивної терапії)</b>										
Jang 2006	1 РКД	Серйозні (b)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (d)	0/36 (0%)	3/37 (8,1%)	СШ за Пето 0,13 (0,01 до 1,3)	Менше 70 на 1000 (від менше 80 до більше 22)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Не деталізована інформація щодо рандомізації і розподілу в одному дослідженні; усі дослідження не засліплені.

(b) Не засліплені.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі або шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь; немає помітної користі або шкоди; помітна шкода.

**Порівняння профілактичного ламівудину з терапевтичним ламівудином (розпочинайте ЛАМ тільки тоді, коли не було гепатиту/підвищення АЛТ після початку імуносупресивної терапії), в залежності від причин імуносупресії**

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
						Ефект		Якість		
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Терапевтичний ЛАМ Частота (%)		Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний
<b>Відсоток пацієнтів з неходжкінською лімфою та реактивацією ВГВ, які отримують ХТ (під час лікування ЛАМ)</b>										
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (b)	3/21 (14,3%)	13/13 (100%)	ВР 0,16 (0,06 до 0,43)	Менше 840 на 1000 (від менше 570 до менше 940)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з неходжкінською лімфою та гепатитом, які отримували ХТ (під час лікування ЛАМ)</b>										

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
								Ефект		Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Терапевтичний ЛАМ Частота (%)	Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	НИЗЬКА
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (b)	4/21 (19%)	13/13 (100%)	ВР 0,21 (0,09 до 0,49)	Менше 790 на 1000 (від менше 510 до менше 910)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з неходжкінською лімфою та гепатитом через реактивацію ВГВ, які отримують ХТ (під час лікування ЛАМ)</b>										
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (b)	4/21 (19%)	1/13 (7,7%)	ВР 2,48 (0,31 до 19,81)	Більше 114 на 1000 (від менше 53 до більше 1000)	НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з неходжкінською лімфою та реактивацією ВГВ, які отримують ХТ (52 тижні після завершення ХТ)</b>										
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (c)	5/21 (23,8%)	3/13 (23,1%)	ВР 1,03 (0,29 до 3,61)	Більше 7 на 1000 (від менше 164 до більше 602)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з неходжкінською лімфою та гепатитом, які отримують ХТ (52 тижні після завершення ХТ)</b>										
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (c)	7/21 (33,3%)	3/13 (23,1%)	ВР 1,44 (0,45 до 4,62)	Більше 102 на 1000 (від менше 127 до більше 836)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Відсоток пацієнтів з неходжкінською лімфою та гепатитом через реактивацію ВГВ, які отримують ХТ (52 тижні після завершення ХТ)</b>										
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (b)	4/21 (19%)	13/13 (100%)	ВР 0,21 (0,09 до 0,49)	Менше 790 на 1000 (від менше 510 до менше 910)	НИЗЬКА
<b>Летальність через гепатит серед пацієнтів з неходжкінською лімфою, які отримували ХТ (52 тижні після завершення ХТ)</b>										
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (c)	2/21 (9,5%)	0/13 (0%)	СШ за Пето 5,31 (0,29 до -)	-	ДУЖЕ НИЗЬКА

Оцінка якості						Резюме клінічних даних				
								Ефект		Якість
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Профілактичний ЛАМ Частота (%)	Терапевтичний ЛАМ Частота (%)	Відносний ризик/СШ за Пето (95% ДІ)	Абсолютний	НИЗЬКА
								96,13)		
Резистентність у пацієнтів з неходжкінською лімфою, які отримували ХТ (52 тижні після завершення ХТ)										
Hsu 2008	1 РКД	Серйозні (a)	Немає серйозних	Серйозні (b)	Дуже серйозні (c)	2/21 (9,5%)	0/13 (0%)	СШ за Пето 5,31 (0,29 до 96,13)	-	ДУЖЕ НИЗЬКА

(a) Це не засліплене дослідження.

(b) Дві різні групи – група терапії включала більше пацієнтів з HBeAg-позитивною хворобою і більше пацієнтів з дуже високим рівнем ДНК.

(c) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди і помітна шкода.

**Порівняння превентивного ламівудину (початок ЛАМ тільки тоді, коли не було ДНК ВГВ і/або АЛТ і/або вираженого гепатиту після початку імуносупресивної терапії) з відсутністю лікування, відповідно до причин імуносупресії**

Оцінка якості							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість
Кількість досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Інші аспекти	Превентивний ЛАМ	Немає лікування	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Загальна летальність серед реципієнтів трансплантантів нирок, які отримували ХТ [кінець спостереження – в середньому 82 (СВ 58) міс. після трансплантації]</b>											
1	Обсервацийне дослідження	Серйозний (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	Сильний зв'язок зниження ефекту щодо ВР >> 1 або ВР << 1	0/12 (0%)	14/52 (26,9%)	ВР 0,14 до 2,21)	Менше 232 на 1000 (від менше 267 до більше 326)	ДУЖЕ НИЗЬКА
<b>Летальність, обумовлена печінковими ускладненнями, у пацієнтів з нирковою алотрансплантацією, які отримували ХТ [кінець спостереження – в середньому 82 (СВ 58) міс. після трансплантації]</b>											
1	Обсервацийне дослідження	Серйозний (а)	Немає серйозних	Немає серйозних	Дуже серйозні (b)	Сильний зв'язок зниження ефекту щодо ВР >> 1 або ВР <<	0/12 (0%)	8/52 (15,4%)	ВР 0,24 до 3,89)	Менше 117 на 1000 (від менше 152 до більше 445)	ДУЖЕ НИЗЬКА

(а) Був використаний не рандомізований дизайн з гістологічними контролем.

(b) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь, немає помітної користі або шкоди; помітна шкода.

## 11.4.4 Економічні дані

### Економічні аспекти

Реактивація реплікації ВГВ із збільшенням ДНК ВГВ і АЛТ були зареєстровані у 20% – 50% носіїв ВГВ, які підлягають імуносупресивній терапії або хіміотерапії раку. Реактивація реплікації ВГВ більш поширена, коли до хіміотерапевтичної схеми включають кортикостероїди.<sup>61</sup>

Профілактичне протівірусне лікування, як правило, призначають носіям ВГВ на початку хіміотерапії з приводу раку або в кінці курсу імуносупресивного лікування і тримають впродовж шести місяців після цього. ЛАМ і ЕТВ надають перевагу серед протівірусних препаратів через відсутність їх нефротоксичності.

За даними досліджень, включених у клінічний огляд, профілактичне лікування ЛАМ є більш ефективним, ніж відсутність лікування, випереджаючи лікування ЛАМ і терапевтичне лікування ЛАМ у запобіганні реактивації ВГВ, печінкової недостатності та летальності. Профілактичний ЕТВ більш ефективний, ніж профілактичний ЛАМ. Тим не менш, він також більш дорогий (Таблиця 222). Вартість профілактичного ЕТВ повинна бути зважена з витратами і наслідками реактивації ВГВ.

Чи виправдають/переважать додаткові витрати на профілактику з використанням ЕТВ запобіганню випадків інфікування?

### Опублікована література

Не було виявлено відповідної економічної оцінки порівняння різних профілактичних методів лікування пацієнтів ХГВ зі зниженим імунітетом.

### Новий аналіз ефективності витрат

Це питання не було пріоритетним для моделі фінансових затрат на лікування.

### Питомі витрати

За відсутності нового аналізу економічної ефективності Великої Британії, була представлена середня вартість кожного курсу лікування задля полегшення розгляду ефективності витрат (табл. 225). Витрати, включені в цю таблицю, представляють середні витрати на людину для кожного альтернативного лікування і були розраховані множенням тривалості лікування, наведеного в дослідженнях, включених до клінічного огляду (табл. 226), на вартість одиниці для кожного препарату, повідомлену Британським Національним Формуляром. Для пацієнтів, які перенесли превентивне або профілактичне лікування, вартість була помножена на відсоток пацієнтів, які зазнали реактивацію ВГВ.

**Таблиця 225: Вартість профілактичного протівірусного лікування**

Непатентована назва (патентовані)	Добова доза	Чиста вартість за упаковку	Оціночна вартість курсу лікування на пацієнта
Превентивний ЛАМ (Zeffix)	100 мг (табл.)	£78,09 (28 табл./уп.)	£132 (£114 до £282) <sup>a</sup>
Терапевтичний ЛАМ (Zeffix)	100 мг (табл.)	£78,09 (28 табл./уп.)	£175 (£21 до £347) <sup>b</sup>
Профілактичний ЛАМ (Zeffix)	100 мг (табл.)	£78,09 (28 табл./уп.)	£582 (260 до £1088)
Профілактичний ЕТВ (Baraclude)	500 мкг (табл.)	£363,26 (30 табл./уп.)	£2707 (£1210 до £5060)

(а) Вартість упаковки помножена на тривалість лікування, опублікована Lau 2003 та відсоток пацієнтів, які отримали превентивне лікування ЛАМ після того, як відбулась реактивація ВГВ (45,1%) за даними досліджень Lau 2003 та Jang 2006.

**Таблиця 226: Тривалість лікування у включених дослідженнях**

	Середня (діапазон) тривалість лікування в днях			
	Профілактичне	Привентивне	Терапевтичне	Відсутність лікування
Long 2011	189 (147 до 231)			Не релевантне

Hsu 2008	190 (85 до 385)		139 (17 до 276)	
Lau 2003	224 (56 до 399)	105 (91 до 224)		
Jang 2006	Не повідомляється	Не повідомляється		
Li 2006	210 (140 до 721)*			Не релевантне
Li 2011‡	366 (діапазон відсутній)*			
Yeo 2004A	161 (56 до 367)			Не релевантне
Yeo 2005	146 (78 до 323)			Не релевантне
Huang 2009	183 (91 до 304)			Не релевантне
Hui 2005	Не повідомляється			Не релевантне
Lau 2002	Не повідомляється			Не релевантне
<b>Середнє</b>	<b>209 (93 до 390)</b>	<b>105 (91 до 224)</b>	<b>139 (17 до 276)</b>	<b>Не релевантне</b>

\* Засновується на медіані і діапазоні для СНОР-терапії і тривалості лікування після ХТ, якщо кожен цикл СНОР 3 тижні.

‡ Це дослідження порівнює профілактичний ЛАМ з ЕТВ; тривалість лікування була однаковою.

**Коментар робочої групи:** СНОР-терапія – одна із схем хіміотерапії, яка включає наступні лікарські засоби: (С) – циклофосфамід, (Н) – гідроксидаунорубіцин (так званий доксорубіцин або адриамицин), (О) – онковін (вінкристин), (Р) – преднізон або преднізолон.

#### 11.4.5 Клінічні доказові дані

Одне обсерваційне дослідження 123 пацієнтів з лімфомою, які підлягають лікуванню хіміотерапією, виявило перевагу профілактичного ЕТВ порівняно з профілактичним ЛАМ в наступних результатах: гепатит (24 тижні після завершення хіміотерапії) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ); гепатит внаслідок реактивації ВГВ (24 тижні після завершення хіміотерапії) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 123 пацієнтів з лімфомою, які підлягають лікуванню хіміотерапією не виявило переваг профілактичного ЕТВ порівняно з профілактичним ЛАМ в наступних результатах: реактивація ВГВ (24 тижні після завершення хіміотерапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); тяжка печінкова недостатність (24 тижні після завершення хіміотерапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); летальність від усіх причин (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); резистентність (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 42 пацієнтів з раком молочної залози, які підлягають хіміотерапії, виявило перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування в наступних результатах: реактивація ВГВ (8 тижнів після завершення хіміотерапії) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 42 пацієнтів з раком молочної залози, які підлягають хіміотерапії, не виявило переваг профілактичного ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування в наступних результатах: гепатит (8 тижнів після завершення хіміотерапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); летальність від усіх причин (8 тижнів після завершення хіміотерапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Три обсерваційні дослідження 551 пацієнта з раком, що підлягають хіміотерапії, виявило перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування ВГВ (8 тижнів після завершення імуносупресивної терапії) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 40 пацієнтів, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин (кісткового мозку), виявило перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування гепатиту (52 тижні після завершення трансплантації) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два обсерваційні дослідження 414 пацієнтів з раком, які підлягають хіміотерапії, не виявили відмінностей між профілактичним ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування в контексті летальності від усіх причин (8 тижнів після завершення імуносупресивної терапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два обсерваційних дослідження 72 пацієнтів, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин (кісткового мозку), виявило перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з

відсутністю профілактичного лікування у наступних результатах: летальність від усіх причин (24 і 52 тижнів після трансплантації) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); летальність від реактивації ВГВ (24 і 52 тижні після завершення імуносупресивної терапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два обсерваційних дослідження 295 пацієнтів, які підлягають хіміотерапії, виявило перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування гепатиту, пов'язаного з реактивацією ВГВ (8 тижнів після завершення імуносупресивної терапії) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Два обсерваційних дослідження 295 пацієнтів, які підлягають хіміотерапії, не виявило відмінностей профілактичного ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування у впливі на летальність, пов'язану з реактивацією ВГВ (8 тижнів після завершення імуносупресивного лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Три обсерваційних дослідження 105 пацієнтів, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин (кісткового мозку), виявило перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування у впливі на гепатит внаслідок реактивації ВГВ (24 і 52 тижні після завершення трансплантації) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 156 пацієнтів з раком, які підлягають хіміотерапії, не виявили відмінностей між профілактичним ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування у впливі на резистентність (контроль щонайменше 12 тижнів після завершення імуносупресивного лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 32 пацієнтів, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин (кісткового мозку), не виявило відмінностей між профілактичним ЛАМ порівняно з відсутністю профілактичного лікування у впливі на резистентність (24 тижні після завершення трансплантації) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

.....

Два рандомізованих дослідження 102 пацієнтів з раком, які підлягають хіміотерапії, виявили перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з превентивним ЛАМ (розпочинайте ЛАМ тільки при наявності реактивації ВГВ після початку імуносупресивного лікування) у наступних результатах: реактивація ВГВ (мінімум 6 тижнів до і 52 тижні після завершення хіміотерапії/імуносупресивної терапії) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ); гепатит внаслідок реактивації ВГВ (мінімум 6 тижнів до і 52 тижні після завершення хіміотерапії/імуносупресивного лікування) (СЕРЕДНЯ ЯКІСТЬ).

Два рандомізованих дослідження 102 пацієнтів з раком, які підлягають хіміотерапії виявили переваги між профілактичним ЛАМ порівняно з превентивним ЛАМ (розпочинайте ЛАМ тільки при наявності реактивації ВГВ після початку імуносупресивного лікування) у наступних результатах: летальність від усіх причин (не менше 6 тижнів до і 52 тижні після завершення хіміотерапії/імуносупресивного лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); летальність від реактивації ВГВ (мінімум 6 тижнів до і 52 тижні після завершення хіміотерапії/імуносупресивного лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 73 пацієнтів з раком, які підлягають хіміотерапії, виявили перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з превентивним ЛАМ (початок ЛАМ тільки при наявності реактивації ВГВ після початку імуносупресивного лікування) у наступних результатах: гепатит (52 тижні після завершення імуносупресивного лікування) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне рандомізоване дослідження 73 пацієнтів з раком, які підлягають хіміотерапії, не виявили відмінностей між профілактичним ЛАМ порівняно з превентивним ЛАМ (початок ЛАМ тільки при наявності реактивації ВГВ після початку імуносупресивного лікування) у наступних результатах: печінкова недостатність (52 тижні після завершення імуносупресивного лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); печінкова декомпенсація внаслідок реактивації ВГВ (52 тижні після завершення імуносупресивного лікування) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).



Одне рандомізоване дослідження 29 пацієнтів з раком, які підлягають хіміотерапії, не виявили відмінностей між профілактичним ЛАМ порівняно з превентивним ЛАМ (початок ЛАМ тільки при наявності реактивації ВГВ після початку імуносупресивного лікування) у наступних результатах: печінкова недостатність (мінімум 6 тижнів після завершення хіміотерапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне РКД 34 пацієнтів з неходжкінською лімфомою, які підлягають хіміотерапії, виявило перевагу профілактичного ЛАМ порівняно з терапевтичним ЛАМ (розпочинайте ЛАМ тільки при наявності гепатиту/підвищеної АЛТ після початку імуносупресивного лікування) у наступних результатах: реактивація ВГВ (під час лікування ЛАМ) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ); гепатит (під час лікування ЛАМ) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне РКД 34 пацієнтів з неходжкінською лімфомою, які піддаються хіміотерапії, не виявили відмінностей між профілактичним ЛАМ порівняно з терапевтичним ЛАМ (початок ЛАМ тільки при наявності гепатиту/підвищеної АЛТ після початку імуносупресивного лікування) у наступних результатах: гепатити внаслідок реактивації ВГВ (під час лікування ЛАМ) (НИЗЬКА ЯКІСТЬ); реактивація гепатиту (52 тижні після закінчення хіміотерапії) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); гепатити (52 тижні, закінчуючи хіміотерапію) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); гепатити внаслідок реактивації ВГВ (52 тижні, закінчуючи хіміотерапію) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); летальність від гепатиту (52 тижні, закінчуючи хіміотерапію) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); резистентність (52 тижні, закінчуючи хіміотерапію) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

Одне обсерваційне дослідження 64 реципієнтів аллотрансплантату, які підлягають хіміотерапії, не виявило відмінностей між попереджувачим ЛАМ (починати ЛАМ тільки тоді, коли відсутнє ДНК ВГВ і/або АЛТ і/або вираженого гепатиту після початку імуносупресивного лікування) порівняно з відсутністю лікування у наступних результатах: загальна летальність (кінець спостереження: в середньому на 82 (СВ 58) місяці після трансплантації) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ); летальність від печінкових ускладнень (кінець спостереження: в середньому на 82 (СВ 58) місяці після трансплантації) (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ).

#### 11.4.6 Рекомендації та посилання на докази

<b>Рекомендації</b>	<p>68. Виконайте наступні тести особам, які HBsAg- та/або анти-HBc-позитивні перед початком імуносупресивного лікування для аутоімунних або атопічних хвороб, хіміотерапії, трансплантації кісткового мозку або паренхіматозних органів: антитіла до поверхневого антигену гепатиту В (анти-HBs); рівень ДНК ВГВ в сироватці або плазмі; АЛТ.</p> <p>69. Особам, які є HBsAg-позитивними і мають ДНК ВГВ більше ніж 2000 МО/мл, запропонуйте профілактику ЕТВ або ТНФ.<sup>††</sup>: розпочніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж як мінімум 6 місяців після сероконверсії HBeAg і негативного рівня ДНК ВГВ.</p> <p>70. Особам, які є HBsAg-позитивними і ДНК ВГВ &lt;2000 МО/мл, запропонуйте профілактику: розгляньте ЛАМ<sup>ss</sup>, якщо тривалість</p>
---------------------	---

<sup>††</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>ss</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною

	<p>імуносупресивного лікування очікується менше 6 місяців; щомісяця моніторте ДНК ВГВ в осіб, які отримували ЛАМ і перейшли на ТНФ, якщо ДНК ВГВ виявляється через 3 місяці; розгляньте ЕТВ або ТНФ<sup>tt</sup>, якщо тривалість імуносупресивного лікування очікується менше 6 місяців; розпочніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж як мінімум 6 місяців після припинення імуносупресивного лікування.</p> <p>71. У осіб, які є HBsAg-негативними і анти-HBc-позитивними (незалежно від статусу анти-HBs) і починають ритуксимаб або інше лікування В-клітинами крові: запропонуйте профілактику ЛАМ<sup>uu</sup>; розпочніть профілактику перед початком імуносупресивного лікування і продовжуйте впродовж як мінімум 6 місяців після припинення імуносупресивного лікування.</p> <p>72. В осіб, які є HBsAg-негативними, анти-HBc-позитивними і анти-HBs-негативними і не приймають ритуксимаб або інше лікування В-клітинами: контролюйте ДНК ВГВ щомісяця і пропонуйте профілактику для осіб, в яких починає виявлятися ДНК ВГВ; розгляньте ЛАМ в осіб<sup>vv</sup> з ДНК ВГВ &lt;2000 МО/мл, для яких імуносупресивне лікування очікується щонайменше 6 місяців; змініть на ТНФ, якщо ДНК ВГВ виявляється після 6 місяців; розгляньте ЕТВ або ТНФ<sup>ww</sup> для пацієнтів з ДНК ВГВ &gt;2000 МО/мл і тих, у кого імуносупресивне лікування триватиме довше, ніж 6 місяців; продовжуйте противірусне лікування впродовж як мінімум 6 місяців після припинення імуносупресивного лікування.</p> <p>73. Не пропонуйте профілактику пацієнтам, які є HBsAg-негативними і анти-HBc- і анти-HBs-позитивними, які не отримують ритуксимаб або інше лікування В-клітинами.</p>
Відносні значення різних результатів	<p>Вірусна реактивація (сироваткова ДНК ВГВ). Клінічна реактивація (підвищення АЛТ). Летальність від усіх причин. Робоча група вважає ці результати рівною мірою важливими для</p>

відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>tt</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>uu</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>vv</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>ww</sup> На момент публікації (червень 2013) ЕТВ, ЛАМ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

Протиріччя між наявністю і відсутністю клінічних переваг	<p>прийняття рішень.</p> <p>Ризик реактивації, вірусологічний (ДНК ВГВ) і клінічний (АЛТ), є високим у ВГВ-позитивних пацієнтів, які отримують хіміотерапію або імуносупресивне лікування, особливо, коли ці схеми включають кортикостероїди або ритуксимаб. Таким чином, HBsAg, анти-HBc і тестування анти-HBs повинні виконуватися пацієнтам, які піддаються високому ризику інфікування ВГВ, з метою ідентифікації, профілактики та контролю.</p> <p>Докази пропонують профілактичне лікування (ініціація до початку імуносупресивного лікування), як правило, більш ефективне, порівняно з превентивним (ініціація тільки тоді, коли є вірусологічна реактивація) і терапевтичне лікування (ініціація тільки при наявності гепатиту) у пацієнтів, які підлягають хіміотерапії, трансплантації кровотворних стовбурових клітин/кісткового мозку або паренхіматозного органу. Робоча група визнала, що резистентність до ЛАМ, менш імовірно, розвивається під час профілактики порівняно з лікуванням тому, що тривалість профілактичного лікування є відносно коротким (&lt;12 місяців). Це підтверджено доказами. Більш ефективні препарати з більш високим бар'єром до резистентності, такі як ЕТВ і ТНФ, слід призначати пацієнтам, якщо тривалість імуносупресивного лікування очікується більше, ніж 12 місяців.</p>
Економічні аспекти	<p>Робоча група розглядає середню вартість профілактичного і превентивного/терапевтичного лікування, а також імовірність і наслідки реактивації ВГВ. Робоча група вирішила, що збільшення вартості профілактичного лікування, імовірно, буде виправдана довгостроковими витратами і QALY, отриманих уникаючи вірусну реактивацію у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Робоча група вирішила що, якщо тривалість імуносупресивного лікування &lt;6 місяців, ЛАМ, швидше за все, є найбільш економічною профілактичною стратегією у пацієнтів, які є HBsAg-позитивними, ДНК ВГВ &lt;2000 МО/мл, HBsAg-негативними і анти-HBc-позитивними, в яких за цей період наврядчи розвинеться резистентність. Якщо імуносупресивне лікування тривалістю &gt;12 місяців, робоча група вважає, що ризик резистентності до ЛАМ викликає занепокоєння, і підвищена вартість та ефективність ЕТВ і ТНФ, імовірно, являє собою найбільш економічне використання ресурсів NHS.</p> <p>У пацієнтів, які є HBsAg-позитивними і мають рівень ДНК ВГВ &gt;2000 МО/мл, робоча група вважає найбільш ефективне лікування також найбільш економічно ефективною стратегією в цій групі.</p>
Якість доказів	<p>Одне ретроспективне дослідження HBsAg-позитивних пацієнтів (Li 2011, N=123), які підлягають хіміотерапії, виявило переваги у зменшенні кількості пацієнтів з гепатитом від всіх причин (низька якість) і гепатиту внаслідок реактивації ВГВ (низька якість) у групі профілактики ЕТВ через 24 тижні після завершення хіміотерапії, порівняно з групою профілактики ЛАМ.</p> <p>Одне рандомізоване контрольоване дослідження HBsAg-позитивних пацієнтів виявило, що профілактичне лікування ЛАМ виявило переваги у скороченні відсотку реактивації ВГВ (середня якість), порівняно з відсутністю профілактичного лікування в 8 тижнів після закінчення хіміотерапії. Це дослідження не виявило ні переваги, ні шкоди у виникненні гепатиту (дуже низька якість). Проте, три обсерваційні дослідження (профілактичне лікування ЛАМ з подальшим проспективним контролем) (N=451) виявили перевагу зниження відсотку</p>

	<p>гепатиту в профілактичній групі лікування ЛАМ на 8 тижні після завершення хіміотерапії, порівняно з непрофілактичним лікуванням (низька якість). Два рандомізованих дослідження (N=102) виявили переваги у зниженні відсотку реактивації ВГВ в профілактичній групі лікування ЛАМ порівняно з тими, хто отримав превентивне лікування ЛАМ, на 6–52 тижні після завершення хіміотерапії (середня якість). Одне дослідження (N=73) також виявило перевагу у відносно меншому відсотку гепатиту і печінкової декомпенсації в профілактичній групі ЛАМ на 52 тижні після завершення хіміотерапії (низької і дуже низької якості, відповідно).</p> <p>Одне рандомізоване дослідження порівняння профілактичного ЛАМ з терапевтичним ЛАМ виявило, що під час хіміотерапії профілактичний ЛАМ виявив перевагу в зменшенні пацієнтів з реактивацією ВГВ і гепатитом, порівняно з даними, отриманими від терапевтичного ЛАМ (низької якості).</p> <p>Тим не менш, на 52 тижні після хіміотерапії, профілактичний ЛАМ не виявив переваги в обох результатах (дуже низької якості). Терапевтичний ЛАМ показав перевагу в летальності від усіх причин та летальності через печінкові ускладнення наприкінці спостереження (в середньому 82 місяці після трансплантації) порівняно з відсутністю лікування у пацієнтів, що підлягають імуносупресивному лікуванню після трансплантації нирок в одному обсерваційному дослідженні (дуже низька якість).</p> <p>Не було виявлено жодних доказів для HBsAg-негативних пацієнтів.</p>
Інші аспекти	<p>Ці рекомендації були засновані на доказах і експертному висновку робочої групи. Не було виявлено жодних доказів для дітей та молоді. Робоча група вважає, що рекомендації для дорослих можуть бути екстрапольовані на дітей. Не було виявлено жодних доказів для ТНФ, однак робоча група вважає ТНФ ефективним препаратом і його слід призначати в якості вибору. Робоча група прийняла до уваги різні ризики реактивації у пацієнтів, які були HBsAg-позитивними і HBsAg-негативними; ризик був в цілому малим для HBsAg-негативних пацієнтів і превентивний підхід, який включав щомісячний моніторинг ДНК ВГВ впродовж хіміотерапії, найбільш економічно ефективним варіантом. Вибір противірусного превентивного лікування визначається рівнем ДНК ВГВ з використанням більш ефективних препаратів, при швидкому зростанню до рівнів, що перевищують 2000 МО/мл.</p> <p>Винятком цього попереджувального підходу були особи, які отримують більш агресивні режими хіміотерапії, такі як моноклональні антитіла ритуксимаб. Елімінація лімфоцитів ритуксимабом сприяє втраті контролю ВГВ у пацієнтів, які є HBsAg-негативними,<sup>79</sup> тим самим збільшуючи їх ризик реактивації і смерті.<sup>26</sup> Тому робоча група рекомендує профілактичний підхід для пацієнтів, які отримують ритуксимаб або подібні процедури.</p>

## 12 МОНІТОРИНГ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

### 12.1 Моніторинг

#### 12.1.1 Вступ

Пацієнти з HBeAg-позитивним гепатитом потребують подальшого спостереження і моніторингу до початку лікування, під час лікування і після сероконверсії HBeAg або HBsAg. Необхідні тести і частота обстеження залежатимуть від серологічного профілю пацієнта, ДНК ВГВ вірусного навантаження і ліків, які вони приймають в даний час. Стосовно ліків, то інструкція до медичного застосування препарату, як правило, надає рекомендації щодо частоти моніторингу для оцінки безпеки та ефективності. Однак ці схеми тестування, як правило, перевірялися в ході III фази досліджень і можуть не відповідати поточній або ідеальній клінічній практиці.

Моніторинг розпочинається незабаром після постановки пацієнту діагнозу хронічного гепатиту. Для тих пацієнтів, які не потребують лікування на той момент, необхідне безперервне спостереження, щоб оцінити, коли з'явиться ризик розвитку фіброзу та прогресування хвороби. Група пацієнтів, що, швидше за все, потрапить в цю категорію, включає пацієнтів у фазі імунологічної толерантності хвороби, HBeAg-позитивних, які мають високий сироватковий рівень ДНК ВГВ, але нормальний рівень АЛТ. Відсутність зростання АЛТ означає, що, імовірно, немає пошкодження печінки і що лікування буде менш ефективним без додаткової підтримки імунологічної системи. Моніторинг повинен бути досить частим, щоб виявити будь-які перехідні підвищення рівнів АЛТ (загострення). Інша група, яка, імовірно, потребуватиме моніторингу до лікування, включає HBeAg-негативних пацієнтів, анти-HBe-позитивних з нормальним рівнем АЛТ і низьким вірусним навантаженням ДНК ВГВ (раніше такі пацієнти називалися неактивними носіями HBsAg). Ці особи потребують моніторингу з самого початку, щоб переконатися, що вони дійсно неактивні носії, але потім після першого року на цьому етапі частота моніторингу має бути визначена знову, аби переконатися, що рівень АЛТ контролюються.

Моніторинг під час лікування проводиться з метою оцінки ефективності, виявлення потенційних точок призупинення лікування та отримання інформації про побічні ефекти препаратів. Конкретні тести, які повинні бути виконані, залежатимуть від препарату, що застосовується. Для Пег-ІФН, лікування, як правило, обмежене 12 місяцями планованого лікування, але може бути припинене раніше, якщо очевидно, що лікування неефективне. Пег-ІФН має ряд побічних ефектів, які повинні контролюватися. Він може призводити до нейтропенії, тромбоцитопенії, а також анемії. Наявні порушення функції щитовидної залози можуть бути посилені; впродовж лікування був також помічений аномальний рівень тиреотропного гормону (ТТГ). Коливання функції печінки є нормальним результатом лікування і може відображати імунологічне виведення вірусу, спричинене ІФН.

Для нуклеоз(т)идних аналогів (НА) лікування, як правило, довгострокове, якщо тільки не виникає сероконверсія або кліренс HBsAg. Тому моніторинг перш за все спрямований на виявлення рецидивів, вірусологічних або біохімічних, що може означати, що розвинулася медикаментозна стійкість або немає повної прихильності до лікування. Окрім того, повинен здійснюватися постійний моніторинг з метою раннього виявлення побічних реакцій.

Як АДФ, так і ТНФ мають побічні реакції, що вимагають моніторингу під час лікування. Моніторинг рівнів фосфатів зазвичай здійснюється під час лікування, разом з моніторингом сечовини та електролітів для обох препаратів.

Після сероконверсії HBeAg або втрати HBsAg лікування з Пег-ІФН і НА може бути припинене. Частина пацієнтів, які припинили лікування через сероконверсію HBeAg може згодом мати серореверсію і потребувати повторного лікування.<sup>86,93</sup> Тому потрібно буде продовжувати моніторинг з метою виявлення рецидиву хвороби.

### 12.1.2 Питання для обговорення:

Як часто необхідно проводити контрольні тестування, аби виявити вірусологічну, серологічну чи біохімічну відповідь, зменшення фіброзу (HBeAg і антитіла, HBsAg і антитіла, АЛТ та транзиторна еластографія) та виявлення резистентності (зростання рівня ДНК ВГВ або вірусологічний прорив) у пацієнтів з ХГВ?

Таблиця 227: Протокол

Протокол	Назва
Популяція	Діти, молодь та дорослі зХГВ
Прогностичні фактори (моніторингові тести)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• рівень ДНК ВГВ в різні моменти часу впродовж лікування</li> <li>• втрата HBeAg, сероконверсія в різні моменти часу впродовж лікування</li> <li>• нормалізація АЛТ в різні моменти часу впродовж лікування</li> <li>• сероконверсія HBsAg в різні моменти часу впродовж лікування</li> <li>• поширеність нових випадків резистентності (зростання рівня ДНК ВГВ або вірусологічний прорив)</li> </ul>
Результати	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вірусологічна відповідь (негативний рівень ДНК ВГВ, вірусологічний прорив)</li> <li>• серологічна відповідь (втрата/сероконверсія HBeAg, втрата/сероконверсія HBsAg)</li> <li>• біохімічна відповідь [нормалізація АЛТ, підвищення рівня (загострення) АЛТ]</li> <li>• зменшення фіброзу (покращення за результатами гістологічного обстеження)</li> <li>• побічні реакції</li> <li>• резистентність</li> </ul> <p>Ми також розглянули змішані результати від двох або більше із зазначених вище типів відповідей.</p>
Аналіз	<p>Стратифікований аналіз за станом хвороби:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBeAg-позитивні, ДНК ВГВ-позитивні, нормальний рівень АЛТ</li> <li>• неактивні носії (HBeAg-негативні і нормальний рівень АЛТ)</li> <li>• пацієнти на лікуванні ІФН/правила припинення</li> <li>• пацієнти, які отримують лікування НА/правила припинення (пацієнти на різних НА будуть представлені окремо)</li> <li>• пацієнти без лікування</li> <li>• діти з хронічним гепатитом В</li> </ul>

### 12.1.3 Клінічні дані

Огляд доказів зосереджений на прогнозі для осіб, які мають зміни вірусологічних, серологічних та гістологічних параметрів, і, зокрема, тому, як швидко ця зміна відбувається. Тому прогностичними факторами є зміна порівняно з вихідним рівнем у визначені моменту часу або абсолютних значень величини у двох або більше точках часу, і те, чи ці прогностичні фактори дозволяють прогнозувати прогресування хвороби. В огляді обов'язково досліджується величина зміни в прогнозуванні результату, але він не обов'язково розглядає те, які параметрами для моніторингу є кращими. Отже, якщо використовувалися різні методи вимірювання відповіді, ми зазначали номери на тій же ділянці форест-діаграми за результатами.

### 12.1.3.1 Зведена характеристика включених досліджень

**Таблиця 228: HBeAg-позитивні, ДНК ВГВ-позитивні та з нормальним рівнем АЛТ**

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Feld 2007	HBeAg-позитивні пацієнти з HBsAg-позитивністю впродовж $\geq 6$ міс. (N=32)	Рівень ДНК ВГВ	Зростання рівня АЛТ: (зміна від звичайної АЛТ до підвищеної АЛТ) (40 МО/мл) від одного відвідування до наступного
Chu 2007	HBeAg-позитивні пацієнти з нормальним рівнем АЛТ (0–36 МО/л), без ознак цирозу, без супутнього гепатиту С або D на початку лікування і без протівірусного лікування перед початком або під час спостереження, які мали документально підтверджену сероконверсію від HBeAg до анти-HBe (N=48)	Максимальна АЛТ під час фази позитивного HBeAg (імунна фаза скліренсу)	Реактивація гепатиту В: зростання у більш ніж два рази ВМН рівнів АЛТ, разом з позитивним сироватковим ДНК ВГВ ( $>1,4 \times 10^5$ копій/мл)

**Таблиця 229: Безсимптомні носії (HBeAg-негативні та з нормальним рівнем АЛТ) з ХГМ**

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Kumar 2009	Безсимптомні HBeAg-негативні, нормальний рівень АЛТ ( $<40$ МО/л); HBsAg-позитивні впродовж $\geq 6$ місяців (N=217; 43 події)	Рівень АЛТ Сироваткова ДНК ВГВ	Спонтанне зростання рівня АЛТ (загострення): зростання АЛТ до $>ВМН \times 2$ , разом з ДНК ВГВ $\geq 10^5$ копій/мл або 100-кратним підвищенням ДНК ВГВ від попередніх рівнів
Feld 2007	Безсимптомні HBeAg-негативні, анти-HBe-позитивні, нормальний рівень АЛТ ( $<40$ МО/л); HBsAg-позитивні впродовж $\geq 6$ місяців (N=74)	Рівень ДНК ВГВ	Зростання рівня АЛТ: (зміна від звичайного рівня АЛТ до підвищеного АЛТ) (40 МО/мл) від одного відвідування до наступного

**Таблиця 230: HBsAg-позитивні носії (змішана популяція HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних)**

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Arai 2012	HBsAg-позитивні носії (персистуючий ВГВ) (раніше не ліковані) (N=423)  183 HBeAg-позитивні і 240 HBeAg-негативних пацієнтів	Рівень (кількісний) HBsAg Рівень сироваткової ДНК ВГВ	Серокліренс HBsAg (порогове значення <0,03 МО/мл)

**Таблиця 231: Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні ІФН**

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Heijink 2000	Пацієнти з позитивними HBeAg і ДНК ВГВ в сироватці впродовж не менше 6 місяців і наявністю (N=162)	Рівень HBeAg ДНК ВГВ	Комбінована відповідь: одночасно негативний результат за HBeAg і ДНК ВГВ ( $\leq 1,6$ пг/мл)
Janssen 1994	HBeAg- і ДНК ВГВ-позитивні (N=12)	HBeAg ДНК ВГВ	Рівень HBsAg
Baltayiannis 2006	HBeAg-негативні пацієнти з ХГВ, які були HBsAg- і ДНК ВГВ-позитивними принаймні, у двох випадках з різницею у 6 місяців (N=63)	ДНК ВГВ	Рецидив: підвищення рівня АЛТ вище за норму і рівень ДНК ВГВ, що визначається в кінці лікування, коли відповіді не підтримувалися впродовж 6–12 місяців спостереження з наявністю HBsAg (не стійкий рецидив)
Rijckborst 2010	HBeAg-негативні пацієнти (N=133)	HBsAg ДНК ВГВ	Стійка відповідь (СТВ): одночасна наявність сироваткових рівнів ДНК ВГВ <10 000 копій/мл (1714 МО/мл) і нормалізація АЛТ в кінці спостереження (72тиждень)
Perillo 1993	HBeAg- і ДНК ВГВ-позитивні пацієнти до лікування ІФН $\alpha$	ДНК ВГВ Втрата HBeAg	Комбінована відповідь: втрата ДНК ВГВ до кінця лікування і втрата HBeAg впродовж 6–9 місяців після лікування



Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Fried 2008	HBeAg-позитивні пацієнти, які раніше отримували Пег-ІФН $\alpha$ -2а + перорально плацебо впродовж 48 тижнів (N=271)	HBeAg ДНК ВГВ	Відповідь: досягнення сероконверсії наприкінці 72 тижня (48 тижнів лікування і 24 тижні спостереження). Пізня відповідь: недосягнення сероконверсії до кінця лікування, але досягнення сероконверсії до кінця 24-тижневого спостереження.
Moucari 2009	HBeAg-негативні пацієнти з наявністю HBsAg в сироватці впродовж більш ніж 6 місяців, які приймали Пег-ІФН впродовж 48 тижнів (N=48).	Рівень ДНК ВГВ Рівень HBsAg	Відповідь в кінці лікування: негативний рівень ДНК ВГВ в сироватці в кінці лікування. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ): негативний рівень ДНК ВГВ в сироватці крові впродовж 24 тижнів після закінчення лікування
ter Borg 2006	HBeAg-позитивні пацієнти, які отримували Пег-ІФН $\alpha$ -2b +/- ЛАМ впродовж 52 тижнів і які спостерігалися впродовж 26 тижнів (N=266) з дослідження Janssen 2005	Зниження рівня ДНК ВГВ	Втрата HBeAg наприкінці спостереження
Rijckborst та інші, 2012	HBeAg-негативні пацієнти, які лікувалися в трьох дослідженнях [PARC (Пег-ІФН $\alpha$ -2а +/- рибавірин впродовж 48 тижнів), дослідження III стадії (Пег-ІФН $\alpha$ -2а впродовж 48 тижнів) і дослідження PegBeliver (Пег-ІФН $\alpha$ -2а впродовж 96 тижнів)]	Зниження HBsAg і/або зниження ДНК ВГВ $\geq 2 \log_{10}$ через 12 тижнів	Стійка відповідь: одночасна наявність сироваткового ДНК ВГВ $< 2000$ МО/мл і нормальний рівень АЛТ через 24 тижні після лікування

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Piratvisuth та інші, 2011	НВеАg-позитивні пацієнти, які приймали тільки Пег-ІФН $\alpha$ -2а (N=204) або в комбінації з ЛАМ (N=195) із значеннями НВсАg, доступними у всі проміжки часу (базовий рівень, через 12, 24, 48 і 72 тижні). Більшість пацієнтів були інфіковані ВГВ генотипу В (32,6%) або генотипу С (58,4%).	Рівні НВсАg на початку дослідження, на 12-му і 24-му тижні під час лікування	Сероконверсія НВеАg через 6 місяців після лікування ДНК ВГВ $\leq$ 2000 МО/мл через 6 місяців після лікування Кліренс НВсАg через 6 місяців після лікування
Marcellin та інші, 2012	НВеАg-негативні пацієнти, які отримували Пег-ІФН $\alpha$ -2а (180 мкг/тиждень) +/- ЛАМ (100 мг/добу) впродовж 48 тижнів в ході великого багатоцентрового рандомізованого дослідження III стадії (Marcellin, 2009).	Рівень НВсАg через 12 і 24 тижні	ДНК ВГВ $\leq$ 2000 МО/мл (=10 000 копій/мл) кліренс НВсАg через 1 і 5 років після лікування

Таблиця 232: Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні НА

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Jaroszewicz 2011	Змішана НВеАg-позитивна і НВеАg-негативна популяція, що пройшла лікування НА і досягла супресії ДНК ВГВ (N=126)	Кількісне зниження НВсАg	Втрата/кліренс НВсАg

Таблиця 233: Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні ЛАМ

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Franca 2007	Пацієнтів з клінічними або біохімічними ознаками гострого активного гепатиту (N=28)	Резистентність	Несподіване підвищення (загострення) АЛТ: зростання АЛТ $>3 \times$ ВМН порівняно з нормальним рівнем у попередніх зразках
Ллор 2009	Ретроспективне дослідження Пацієнти з ХГВ, які отримували ЛАМ або АДФ між 2001 і 2006 роками (N=66)	ДНК ВГВ	Вірусологічна відповідь: негативний рівень ДНК ВГВ (<200 копій)

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Kim 2007A	HBeAg-позитивні і HBeAg-негативні пацієнти, які отримували ЛАМ впродовж більш ніж 6 місяців (N=221)	ДНК ВГВ HBeAg Анти-HBe АЛТ	Вірусологічний прорив (група негативного рівня: повернення ДНК ВГВ до негативних рівнів під час лікування; група з постійно позитивним рівнем ДНК ВГВ: поновлення ДНК ВГВ до рівня $>1 \log_{10}$ найнижчого рівня, зафіксованого під час лікування) Втрата HBeAg Нормалізація АЛТ
Wang 2010A	HBeAg-позитивні пацієнти; АЛТ $\geq 2 \times$ ВМН, ДНК ВГВ $\geq 10^5$ копій/мл; відповідають критеріям припинення лікування «Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD)» (N=125)	Втрата/сероконверсія HBeAg	Вірусологічна ремісія: повторна поява у сироватці ДНК ВГВ $\geq 10^4$ копій/мл з або без повернення HBeAg
Gramenzi 2011	HBeAg-негативні і раніше не ліковані НА пацієнти (N=42)	Рівень HBsAg та ДНК ВГВ	Вірусологічний прорив: збільшення вірусного навантаження $>1 \log_{10}$ МО/мл порівняно з найнижчою точкою, досягнутою впродовж противірусного лікування
Park 2005	HBeAg-позитивні раніше не ліковані пацієнти з ХГВ (N=340)	Кількісний HBeAg	Вірусологічний прорив: повторна поява ДНК ВГВ в сироватці у двох або більше випадках після її попереднього зникнення Вірусологічна відповідь: одночасна сероконверсія HBeAg і відсутність ДНК ВГВ у двох випадках з інтервалами принаймні в 1 місяць

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Thompson 2007	Змішана популяція за HBeAg з HBsAg в сироватці впродовж $\geq 6$ місяців і підвищеною АЛТ	Негативний рівень ДНК ВГВ	Сероконверсія HBeAg Стійкість до ЛАМ: пацієнти з підозрою на стійкість до ЛАМ у зв'язку із збільшенням вірусного навантаження, або повторна поява ДНК ВГВ у пацієнтів з попереднім негативним рівнем ДНК ВГВ
Hsieh 2009	Змішана популяція за HBeAg; позитивний результат на HBsAg впродовж $\geq 6$ місяців серед тих, хто здобув стійкість після лікування ЛАМ	Генотип ВГВ	Стійкість до ЛАМ: виявляється штам мутації впродовж 12 місяців лікування
Chan 2011	HBeAg-негативні пацієнти, які мали безперервне лікування ЛАМ впродовж принаймні 12 місяців і мали спостереження після лікування впродовж принаймні 12 місяців.	Кількісний HBsAg ДНК ВГВ	Стійка відповідь без лікування, яка визначається як рівень ДНК ВГВ $\leq 200$ МО/мл через 12 місяців після лікування

Таблиця 234: Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні АДФ

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Llor 2009	Пацієнти з ХГВ, які отримували ЛАМ або АДФ між 2001 і 2006 роками (N=66), Іспанія	Сироваткова ДНК ВГВ	Вірусологічна відповідь [визначається як негативний рівень ДНК ВГВ (<200 копій)]

Таблиця 235: Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні ЕТВ

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Jung 2010A	HBeAg-позитивні раніше не ліковані пацієнти з ХГВ, які отримували лікування ЕТВ впродовж більш ніж 1 рік (N=51)	Нормалізація АЛТ Негативний рівень ДНК ВГВ Втрата HBeAg Сероконверсія HBeAg	HBsAg відповідь: скорочення рівня HBsAg $> 1 \log_{10}$ МО/мл з початку лікування через 12 місяців після лікування
Chon 2011	Пацієнти старше 16 років з постійним сироватковим HBsAg більше 6 місяців та ВГВ генотипу С. (N=420)	Рівень ДНК ВГВ Зниження ДНК ВГВ порівняно з вихідним рівнем	Негативний рівень ДНК ВГВ (<12 МО/мл)

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Lee 2011A	НВеАg-позитивні і НВеАg-негативні пацієнти з ХГВ (N=101)	ДНК ВГВ НВsАg	Для НВеАg-позитивних: відповідь на лікування визначається як досягнення негативного рівня ДНК ВГВ в сироватці або втрата/сероконверсія НВеАg. Для НВеАg-негативних: відповідь на лікування визначається як досягнення негативного рівня ДНК ВГВ в сироватці.

Таблиця 236: Пацієнти з ХГВ без лікування

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Wong 2004	Пацієнти віком 16–70 років з позитивним НВsАg і НВеАg, сироватковими рівнями ДНК ВГВ принаймні 5 пг/мл і рівнями АЛТ менш ніж в 10 разів вище ВМН до рандомізації через 5 років лікування ЛАМ. Через 5 років лікування всі пацієнти мали мутації YMDD впродовж не менше 2 років (N=58)	Рівень АЛТ Рівень ДНК ВГВ	Підвищення рівня (загострення) АЛТ: АЛТ $\geq 5 \times$ ВМН разом з негативним рівнем ДНК ВГВ впродовж періоду спостереження після припинення прийому ЛАМ
Lee 2002A	Пацієнти з ХГВ, які приймали ЛАМ і були НВsАg-, НВеАg- і ДНК ВГВ-позитивними впродовж 6 місяців після лікування ЛАМ (N=124).	Рівень ДНК ВГВ	Рецидив: повторна поява в сироватці ДНК ВГВ і збільшення АЛТ не менш ніж у $3 \times$ ВМН
Lee 2003	Пацієнти, які мали втрату/сероконверсію НВеАg під час лікування ЛАМ і погодилися отримувати розширене лікування ЛАМ (N=49)	Рівень ДНК ВГВ	Вірусологічний рецидив був визначений як повторна поява після лікування в сироватці ДНК ВГВ, виміряної в аналізі ДНСІІ (Digene hybrid capture II), та/або НВеАg в двох тестах поспіль.

**Таблиця 237: Діти з хронічним гепатитом В**

Включені дослідження	Характеристики пацієнтів	Прогностичні фактори	Результати
Nagata 1999	Діти з ХГВ, які були ДНК ВГВ- і НВеАg-позитивними впродовж не менше 6 місяців до початку лікування (N=22)	Рівень НВеАg Сероконверсія НВеАg Рівень НВsАg Сероконверсія НВsАg Рівень ДНК ВГВ	Вірусологічна відповідь: ДНК ВГВ-негативність і НВеАg сероконверсія впродовж 18 місяців після завершення лікування.

### 12.1.3.2 НВеАg-позитивні пацієнти з позитивним рівнем ДНК ВГВ і нормальним рівнем АЛТ

#### Прогностичний фактор: ДНК ВГВ

Одне невелике проспективне когортне дослідження (Feld 2007) вивчало хід зростання АЛТ у пацієнтів, які були НВеАg-позитивними з різним рівнем ДНК ВГВ. Популяція складалася з 32 пацієнтів, які спостерігалися кожні 3 місяці строком до 5 років. Дослідження повідомило про багатофакторний регресійний аналіз Кокса для часу до зростання АЛТ і не виявило істотних предикторів. В дослідженні також наводилась серія діаграм Каплана-Мейера, що відображають динаміку зростання АЛТ впродовж тривалого періоду часу, порівнюючи різні відрізки ДНК ВГВ. Нульовий час відповідає часу, коли пацієнти мали нормальний рівень АЛТ ( $\leq 40$  МО/мл). Дослідження показало, що ДНК ВГВ не було прогностичним показником майбутнього рівня АЛТ в будь-який момент часу.

Діаграма Каплана-Мейера показала наступну частку пацієнтів зі збільшенням рівня АЛТ: через 3 місяці – близько 8%, через 6 місяців – 10–20%, через 12 місяців – 33%.

#### Прогностичний фактор: АЛТ

Одне проспективне когортне дослідження (Chu та ін, 2007) проводилося серед 133 НВеАg-позитивних пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ ( $\leq 36$  МО/л) (в фазі імунологічної толерантності). Багатофакторний аналіз пропорційних ризиків Кокса було проведено на основі змінних, які мали значення  $p \leq 0,1$  при одновимірному аналізі; було 5 коваріат і 26 подій, що дає відношення подій до коваріат = 5,2.

Дослідження показало, що люди з рівнем АЛТ  $> 5 \times \text{ВМН}$  під час фази імунологічної толерантності, порівняно з особами, у яких рівень АЛТ  $< 2 \times \text{ВМН}$ , були значно пов'язані з реактивацією гепатиту (визначається як АЛТ  $> 2 \times \text{ВМН}$  і ДНК ВГВ  $> 1,4 \times 10^5$  копій/мл) через мінімум один рік після сероконверсії НВеАg [середня тривалість спостереження 5,8 років (СВ 4,2)]. Докази вважалися такими, що мають тільки часткове відношення до цього огляду, тому що дослідження не аналізувало час проведення моніторингу, але воно зазначило, що моніторинг рівня АЛТ повинен проводитися.

**Таблиця 238: Пороговий рівень АЛТ для реактивації гепатиту під час фази імунологічної толерантності як мінімум через 1 рік спостереження**

Порогове значення АЛТ під час фази НВеАg-позитивності (іmunний кліренс)	Багатофакторний аналіз*■	
	Співвідношення ризиків (95% ДІ)	значення <i>p</i>
$< 2 \times \text{ВМН}$	- 1 (референт)	
$2-5 \times \text{ВМН}$	2,75 (95% ДІ від 0,89 до 8,47)	0,08
$> 5 \times \text{ВМН}$	3,57 (95% ДІ від 1,22 до 10,46)	<b>0,02</b>

\*Регресійна модель пропорційних ризиків Кокса.

▪ Багатофакторна модель включала стать, генотип, дві категорії АЛТ і вік на момент сероконверсії HBeAg, фактори значущі ( $p < 0,1$ ) в однофакторному аналізі.

### 12.1.3.3 Безсимптомні носії ХГВ (визначаються як HBeAg-негативні пацієнти з нормальним рівнем АЛТ)

Два дослідження (Kumar 2009 серед 217 пацієнтів; Фельд 2007 серед 74 пацієнтів) вивчали значення тестів на АЛТ і ДНК ВГВ в прогнозуванні майбутніх загострень або зростання АЛТ серед безсимптомних носіїв з ХГВ у різні інтервали часу.

#### Біохімічна відповідь

#### Прогностичний фактор: рівень АЛТ

В одному проспективному когортному дослідженні (Kumar 2009) 217 безсимптомних пацієнтів з ХГВ/неактивних носіїв спостереження в середньому тривало впродовж 69 місяців. Дослідження вивчало коливання рівня АЛТ у цих пацієнтів, досліджуючи час спонтанних загострень (зростання рівня) АЛТ після включення в дослідження (визначається як збільшення АЛТ на  $VMH \times 2$ , що супроводжується рівнем ДНК ВГВ  $\geq 10^5$  копій/мл; або 100-кратне збільшення ДНК ВГВ порівняно з попереднім рівнем), щоб визначити оптимальну частоту моніторингу АЛТ. Впродовж у середньому 69 місяців спостереження (діапазон від 12 до 144 місяців) у 43/217 (20%) пацієнтів з'явилися спонтанні збільшення рівнів (загострення) АЛТ (при річному рівні 4,3%).

Таблиця 239 показує різні проценти часу до спонтанного збільшення рівнів (загострення) АЛТ після включення в дослідження для 43 осіб (20%), які мали збільшені рівні (загострення); медіана часу до спонтанного збільшення рівня (загострення) АЛТ становила 25 місяців (від 1 до 128 міс.). Автори повідомляють, що 10-ий процентиль становив 3,4 місяця, і вони припустили, що моніторинг АЛТ кожні 3 місяці може виявити близько 90% загострень АЛТ і сприятиме виявленню пацієнтів, які потребують противірусного лікування. Висновки ґрунтуються на пацієнтах, які мали загострення, і не враховують тих, хто не мав загострень в ході дослідження.

**Таблиця 239: Час до спонтанного загострення АЛТ після включення в дослідження порівняно з вихідним рівнем у безсимптомних HBeAg-негативних пацієнтів, інфікованих ХГВ, з нормальним рівнем АЛТ на початку дослідження (Kumar 2009)**

Процентиль	Час (місяців)
5	2,2
10	3,4
15	5,0
20	5,0
25	6,0
30	9,6
35	14,0
40	19,0
45	23,2
50	25,0
55	34,4
60	39,2
65	54,0
70	62,0
75	67,0
80	70,0
85	77,0
90	97,2
95	116,4

Процентиль	Час (місяців)
100	128,0

### Прогностичний фактор: ДНК ВГВ

Ще одне невелике проспективне когортне дослідження (Feld 2007) розглядало хід зростання АЛТ у пацієнтів з різними рівнем ДНК ВГВ. Популяція складалася з 74 безсимптомних НВеАg-негативних пацієнтів, які спостерігалися кожні 3 місяці впродовж до 5 років. В дослідженні наводився багатофакторний регресійний аналіз Кокса для часу до зростання АЛТ і виявило, що значущими факторами були ДНК ВГВ (10 000 копій/мл і 100 000 копій/мл граничних показників) і кількість попередніх зростань АЛТ. Цей аналіз, однак, не дозволив нам зробити висновки про частоту моніторингу, тому з цією метою ми використовували серію авторських діаграм Каплана-Мейєра, що відображають динаміку АЛТ впродовж тривалого періоду часу, порівнюючи різні показники ДНК ВГВ; це були одновимірні порівняння. Нульовий час відповідав часу, коли пацієнти мали нормальний рівень АЛТ ( $\leq 40$  МО/мл). Для того, щоб визначити частоту моніторингу, дані були отримані з частки пацієнтів, які мали підвищені рівні АЛТ в різні моменти часу з використанням діаграм Каплана-Мейєра або текстів, якщо такі надавалися.

**Таблиця 240: Роль порогового значення ДНК ВГВ 10 000 копій/мл для прогнозування майбутніх зростань АЛТ серед безсимптомних носіїв у наступні 6, 12 і 36 місяців спостереження (Feld 2007)**

	Відсоток пацієнтів, які мали зростання АЛТ (>40 МО/мл)	Нескориговане співвідношення шансів (95% ДІ)
<b>Через 6 місяців</b>		
ДНК ВГВ >10 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ (n=43)	21%*	7,94 (95% ДІ від 0,95 до 66,39)
ДНК ВГВ <10 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ (n=31)	2,9%	
<b>Через 12 місяців</b>		
ДНК ВГВ >10 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	43	21,60 (95% ДІ від 2,69 до 173,32)
ДНК ВГВ <10 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	2,9%	
<b>Через 36 місяців</b>		
ДНК ВГВ >10 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	77,6%	5,22 (95% ДІ від 1,90 до 14,37)
ДНК ВГВ <10 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	37,6%	

\* Цифри взяті з графічного представлення, тому є приблизними

Нескориговане співвідношення шансів для оцінки прогностичного фактора 10 000 копій/мл ДНК ВГВ не було значущим через 6 місяців, показало великий значимий ефект через 12 місяців і знизилося через 36 місяців (хоча і залишалось значним). Для людей з рівнем ДНК від 10 000 до 100 000 копій/мл дослідження показало, що 10,6% пацієнтів мали підвищений рівень АЛТ через 6 місяців, а 20% – через 12 місяців.

Різні порогові значення ДНК ВГВ були також перевірені: 30 000 копій/мл (Таблиця 241), 50 000 копій/мл (Таблиця 242) і 100 000 копій/мл (Таблиця 243).

Нескориговане співвідношення шансів для порогових значень 30 000 і 50 000 копій/мл було меншими, ніж для 10 000 (тобто менш специфічним), але порогове значення 50 000 було особливо помітно через 6 місяців, однак, це сталося за рахунок наявності більшої



кількості пацієнтів без лікування (9% людей з пороговим значенням ДНК ВГВ <50 000 копій/мл мали підвищений рівень АЛТ).

**Таблиця 241: Роль порогового значення ДНК ВГВ 30 000 копій/мл для прогнозування майбутнього зростання АЛТ серед НВеAg-негативних пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ через 6, 12 і 36 місяців спостереження (Feld 2007)\***

	Відсоток пацієнтів, які мали зростання АЛТ (>40 МО/мл)	Нескориговане співвідношення шансів (95% ДІ)
<b>Через 6 місяців</b>		
ДНК ВГВ >30 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ (n=27)	23%	3,07 (95% ДІ від 0,78 до 12,07)
ДНК ВГВ <30 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ (n=47)	8%	
<b>Через 12 місяців</b>		
ДНК ВГВ >30 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	40%	2,90 (95% ДІ від 1,01 до 8,35)
ДНК ВГВ <30 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	19%	
<b>Через 36 місяців</b>		
ДНК ВГВ >30 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	70%	□1,61 (95% ДІ від 0,59 до 4,43)
ДНК ВГВ <30 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	60%	

\* Цифри взяті з графічного представлення, тому є приблизними

**Таблиця 242: Роль порогового значення ДНК ВГВ 50 000 копій/мл для прогнозування майбутнього зростання АЛТ серед НВеAg-негативних пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ через 6, 12 і 36 місяців спостереження (Feld 2007)\***

	Відсоток пацієнтів, які мали зростання АЛТ (>40 МО/мл)	Нескориговане співвідношення шансів (95% ДІ)
<b>Через 6 місяців</b>		
ДНК ВГВ >50 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ (n=25)	26%	4,38 (95% ДІ від 1,14 до 16,79)
ДНК ВГВ <50 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ (n=49)	9%	
<b>Через 12 місяців</b>		
ДНК ВГВ >50 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	44%	3,52 (95% ДІ від 1,20 до 10,36)
ДНК ВГВ <50 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	18%	
<b>Через 36 місяців</b>		
ДНК ВГВ >50 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	68%	1,08 (95% ДІ від 0,41 до 2,84)
ДНК ВГВ <50 000 копій/мл+ нормальний рівень АЛТ	61%	

\* Цифри взяті з графічного представлення, тому є приблизними

Порогові значення ДНК ВГВ 100 000 і 200 000 копій/мл (тут не наводяться) показали здатність розрізнити через 6 місяців тих, хто матиме, і тих, хто не матиме підвищених рівнів

АЛТ, зі значним співвідношенням шансів; однак, кількість пацієнтів з рівнем ДНК ВГВ вище цих рівнів була незначною; результати слід інтерпретувати з обережністю.

**Таблиця 243: Роль порогового значень ДНК ВГВ 100 000 копій/мл для прогнозування майбутніх зростань АЛТ серед НВеАg-негативних пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ через 6, 12 і 36 місяців спостереження (Feld 2007) \***

	Відсоток пацієнтів, які мали зростання АЛТ з часом (>40 МО/мл)	
<b>Через 6 місяців</b>		
ДНК ВГВ >100 000 копій/мл+ нормальна АЛТ (n=16)	41%	14,26 (95% ДІ від 3,10 до 65,53)
ДНК ВГВ <100 000 копій/мл+ нормальна АЛТ (n=58)	6%	
<b>Через 12 місяців</b>		
ДНК ВГВ >100 000 копій/мл+ нормальна АЛТ	67%	10,56 (95% ДІ від 3,00 до 37,14)
ДНК ВГВ <100 000 копій/мл+ нормальна АЛТ	17%	1,34 (95% ДІ від 0,41 до 4,39)
<b>Через 36 місяців</b>		
ДНК ВГВ >100 000 копій/мл+ нормальна АЛТ	67%	
ДНК ВГВ <100 000 копій/мл+ нормальна АЛТ	62%	

\* Цифри взяті з графічного представлення, тому є приблизними, окрім 67%, повідомлених у тексті.

Автори дійшли висновку, що:

- Значення ДНК ВГВ <10 000 копій/мл може свідчити про нормальний рівень АЛТ впродовж не менше одного року.
- Тих, у кого значення ДНК ВГВ становить 10 000–100 000 копій/мл, можна сміливо перевіряти з 6-місячним інтервалом.
- Значення ДНК ВГВ >100 000 копій/мл свідчити про майбутнє зростання рівня АЛТ і ця група пацієнтів вимагає частого спостереження.

#### **12.1.3.4 НВsАg-позитивні носії (змішана популяція НВеАg-позитивних і НВеАg-негативних)**

##### **НВsАg серологічна відповідь**

##### **Прогностичні фактори: кількісні рівні НВsАg і АЛТ**

Ретроспективне дослідження (Arai 2012) 423 носіїв НВsАg (які не потребують лікування) (240 НВеАg-негативних і 183 НВеАg-позитивних) вивчало серійні вимірювання кількісних рівнів НВsАg кожні 6–12 місяців у прогнозуванні майбутнього серокліренсу НВsАg, що визначався як рівень НВsАg <0,03 МО/мл. Дослідження провело багатфакторний аналіз для визначення вихідних предикторів, але зміни в часі не були включені. Тільки 25 пацієнтів мали сероконверсію.

Дослідження графічно показало послідовні зміни рівнів НВsАg для кожного з 25 пацієнтів, які мали в майбутньому сероконверсію, але не порівняло це з пацієнтами, які не досягли сероконверсії.

Дослідження також графічно показало коливання рівня АЛТ до сероконверсії, а не після неї у цих пацієнтів.

### 12.1.3.5 Пацієнти з хронічним гепатитом В, які приймають Пег-ІФН

Ми включили одинадцять досліджень [Baltayiannis 2006, Fried 2008, Heijink 2000, Janssen 1994, Marcellin 2012 (і його під-дослідження ЛАМpertico 2012), Moucari 2009, Perillo 1993, Piratvisuth 2011, Rijckborst 2010, Rijckborst 2012, Perillo 2006), що вивчали частоти моніторингу в прогнозуванні різних типів відповідей серед пацієнтів з ХГВ, які приймають ІФН або Пег-ІФН. Більшість досліджень виявили потенційні правила припинення прийому ІФН або Пег-ІФН у пацієнтів, які можуть мати високу імовірність відсутності відповіді.

Результати представлені нижче в залежності від НВеАg-позитивного статусу і типу відповіді. Далі дані частоти моніторингу підсумовані через різні оцінки відповіді, для кожного НВеАg-позитивного і НВеАg-негативного випадку, включаючи представлення даних на форе́ст-діаграмах. Це дозволило ГРН розглянути тенденції для частоти моніторингу. Де це можливо, наголос робиться на багатофакторному аналізі. Результати представлені як для Пег-ІФН, так і не Пег-ІФН, і очікувалося, що ці втручання матимуть однакові результати у відношенні моніторингу.

#### НВеАg-позитивні пацієнти: серологічна відповідь

Три дослідження (Fried 2008, Janssen 1994, ter Borg 2006) порівняли співвідношення рівнів НВеАg і ДНК ВГВ під час лікування ІФН  $\alpha$  або Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з серологічною відповіддю пацієнтів в кінці лікування. Одне дослідження (Piratvisuth 2011) розглядало прогностичну здатність рівнів НВsАg через 12 і 24 тижнів під час лікування.

Дослідження Fried (2008) було ретроспективним аналізом групи з 274 НВеАg-позитивних пацієнтів, які раніше отримували монотерапію Пег-ІФН  $\alpha$ -2а впродовж 48 тижнів у рандомізованому дослідженні (Lau 2005). Це дослідження розглядало серологічну відповідь, яка була визначена як досягнення сероконверсії в кінці 48-тижневого лікування і 24-тижневого спостереження, і пізню відповідь, яка полягала у недосягненні сероконверсії до кінця лікування, але досягненні до кінця 24-тижневого спостереження. У групі 87 пацієнтів відреагували на лікування.

Автори наводять тільки співвідношення респондентів через 72 тижні за різними пороговими значеннями НВеАg і ДНК ВГВ через 12 тижнів під час лікування і не описують ризик результату в залежності від рівня НВеАg або будь-яке значення  $p$  в цей момент часу; було лише зазначено, що НПЦ порогового значення 100 було нижчим, ніж 96% (значення через 24 тижня) впродовж 4, 8 і 12 тижнів (Таблиця 251).

**Таблиця 244: Значення сироваткових рівнів НВеАg і ДНК ВГВ через 12 тижнів лікування Пег-ІФН для прогнозування серологічної відповіді в кінці 24-тижневого спостереження після закінчення лікування серед 271 НВеАg-позитивного пацієнта**

	Відсоток тих, хто відповів (сероконверсія НВеАg на 72-му тижні) (N=87)	Відсоток тих, хто не відповів (N=184)
<b>НВеАg (PEIU/ml) через 12 тижнів впродовж лікування*</b>		
<10	53%	47%
10–100	23%	77%
>100	14%	86%
<b>ДНК ВГВ (log<sub>10</sub> копій/мл) через 12 тижнів впродовж лікування*</b>		
<3	64%	36%
3–5	49%	51%
5–7	29%	71%
≥7	21%	79%

\*Дослідження надало тільки пропорції, тому ніякі частоти не можуть бути розраховані (інформація щодо груп різних рівнів НВеАg і ДНК ВГВ на 12-му тижні лікування не була дана).

Таблиця 245 показує прогностичну цінність різних порогових значень НВеАg і ДНК ВГВ через 24 тижні під час лікування Пег-ІФН для відповіді через 24 тижні

спостереження після лікування. Результати показали, що рівні HBeAg >100 PEIU/мл через 24 тижні порівняно з нижчим рівнем продемонстрували значне співвідношення шансів для серологічної відповіді через 24 тижні спостереження, і частка тих, хто відповів нижче порогового значення, складає лише 4%. Автори також наводять результати графіків залежності чутливості від частоти хибно-позитивних результатів (ROC-криві) для прогностичних факторів HBeAg і ДНК ВГВ через 24 тижні під час лікування, які показали, що рівень HBeAg мав кращу прогностичну здатність передбачати сероконверсію через 24 тижні, ніж рівень ДНК ВГВ ( $p=0,014$ ).

**Таблиця 245: Значення сироваткового рівня HBeAg і ДНК ВГВ через 24 тижні лікування Пег-ІФН для прогнозування серологічної відповіді в кінці 24-тижневого спостереження після закінчення лікування серед 271 HBeAg-позитивного пацієнта**

	Відсоток тих, хто відповів (n=85)	Відсоток тих, хто не відповів (n=178)	Нескориговане СШ (95% ДІ)
<b>HBeAg (PEIU/ml) через 24 тижні впродовж лікування Пег-ІФН</b>			
<10 (n=137, 52%)	71/137 (52%)	66/137	<10 проти $\geq 10$ СШ 8,61 (95% ДІ від 4,50 до 16,47); для групи $\geq 10$ рівень відповіді 11%
10–100 (n=54, 21%)	11/54 (20%)	43/54	<100 проти $\geq 100$ СШ 17,30 (95% ДІ від 5,26 до 56,93); для групи $\geq 100$ відповідь 4%
>100 (n=72, 27%)*	3/72 (4%)	69/72	
<b>ДНК ВГВ (log<sub>10</sub> копій/мл) через 24 тижні впродовж лікування</b>			
<5 log <sub>10</sub> копій/мл (n=118, 45%)	53% (62/118)	56/118	<5 проти $\geq 5$ СШ 5,87 (95% ДІ від 3,31 до 10,42); для групи $\geq 5$ відповідь 16%
5–9 log <sub>10</sub> копій/мл (n=89, 34%)	17% (15/89)	74/89	<9 проти $\geq 9$ СШ 3,55 (95% ДІ від 1,60 до 7,91); для групи $\geq 9$ відповідь 14%
>9 log <sub>10</sub> копій/мл (n=56, 21%)**	14% (8/56)	(46/56)	

\* Точність HBeAg і ДНК ВГВ через 24 тижні, щоб передбачити серологічну відповідь, оцінювалася за ROC-кривою.

Відносно пізньої серологічної відповіді (досягнення сероконверсії HBeAg через 24 тижні спостереження, проте після досягнення сероконверсії раніше після 48-тижневого лікування), автори дали лише описове представлення результатів і дійшли висновку, що мала місце розбіжність між динамікою HBeAg і ДНК ВГВ серед тих, хто мав пізню відповідь, зі стійким зниженням рівнів HBeAg, в той час як рівні ДНК ВГВ залишаються відносно незмінними. Автори вважають, що це посилює думку, що кількісні виміри HBeAg мають більше прогностичне значення для сероконверсії, ніж рівні ДНК ВГВ.

Друге дослідження Janssen (1994) було проспективним невеликим дослідженням вибірки людей (N=12), які отримують лікування ІФН впродовж 4-х місяців. Жодні кількісні результати не були представлені.

Дослідження ter Borg (2006) було подальшим дослідженням HBeAg-позитивних пацієнтів в РКД (Janssen 2005) з порівняння пег-ІФН  $\alpha$ -2b+ ЛАМ проти Пег-ІФН і плацебо у 266 пацієнтів; 33% пацієнтів раніше отримували лікування: ІФН (21 %) або ЛАМ (12%). Пацієнти отримували лікування впродовж 52 тижнів, а потім спостерігалися впродовж ще 26 тижнів, після чого була визначена втрата HBeAg; це сталося у 95 пацієнтів. У ході дослідження зразки сироватки для визначення ДНК ВГВ відбиралися на початку лікування і далі щомісячно до кінця лікування.

У дослідженні розглядаються моделі зниження ДНК ВГВ і зазначається, що пацієнти в групі комбінованого лікування мали значно нижчий середній рівень ДНК ВГВ, ніж пацієнти в групі монотерапії у будь-який момент часу під час лікування, але після припинення лікування пацієнти комбінованої групи мали рецидив, тоді як пацієнти в групі монотерапії його не мали і мали подібний рівень ДНК через 26 тижнів після лікування.

У групі комбінованого лікування дослідження показало, що була невелика значна різниця в концентрації ДНК ВГВ між тими, хто відповів, і тими, хто не відповів (розраховується як  $0,62 \log_{10}$  (95% ДІ від 0,17 до 1,07), тоді як різниця в групі монотерапії була набагато більшою (розраховується як  $1,37 \log_{10}$  (95% ДІ від 0,74 до 2,00)). Тест на відмінності між підгрупами склав 72% (див. форест-діаграму в Додатку G). Дослідження потім проаналізувало моделі реагування у групі монотерапії і визначило п'ять моделей поведінки (Таблиця 246).

**Таблиця 246: Моделі зниження ДНК ВГВ у пацієнтів, які отримували Пег-ІФН  $\alpha$ -2b та їх вплив на втрату HBeAg і HBsAg**

	Втрата HBeAg n(%)	Втрата HBsAg n(%)
<b>Моделі зниження</b>		
Раннє зниження: $>1 \log_{10}$ зниження ДНК ВГВ впродовж 0–4 тижнів лікування (n=23)	12 (52%)	1 (4%)
Затримка зниження: $\geq 2 \log_{10}$ зниження порівняно з вихідним рівнем ДНК ВГВ впродовж 4–32 тижня без раннього зниження (n=32)	20 (63%)	7 (22%)
Пізнє зниження: $\geq 2 \log_{10}$ зниження порівняно з вихідним рівнем ДНК ВГВ між 32 і 52 тижнями, без попередніх моделей зниження (n=13)	4 (31%)	0 (0%)
Зниження після лікування: $\geq 2 \log_{10}$ зниження порівняно з вихідним рівнем ДНК ВГВ після 52-го тижня, без попередніх моделей зниження (n=11)	3 (27%)	0 (0%)
Жодного істотного зниження в будь-який момент часу (n=44)	5 (11%)	0 (0%)
<b>Нескориговане СШ для втрати HBeAg і втрати HBsAg</b>		
Раннє зниження порівняно з усіма іншими моделями	СШ 2,32 (95% ДІ від 0,92 до 5,82)	СШ за Пето 0,65 (95% ДІ від 0,10 до 4,05)
Раннє зниження плюс затримка зниження порівняно з усіма іншими моделями	СШ 6,49 (95% ДІ від 2,85 до 14,77)	СШ за Пето 10,72 (95% ДІ від 2,55 до 45,06)
Будь-яке зниження впродовж лікування порівняно з відсутністю зниження	СШ 6,61 (95% ДІ від 2,72 до 16,06)	СШ за Пето 6,81 (95% ДІ від 1,62 до 28,63)

Дослідження Piratvisuth 2011 провело ретроспективний аналіз 399 HBeAg-позитивних пацієнтів, які лікувалися Пег-ІФН  $\alpha$ -2а з або без ЛАМ в РКД (Lau 2005). Аналіз був обмежений тими, хто вимірював рівень HBsAg на початку дослідження, через 12, 24, 48 і 72 тижні, а також тими, хто мав дані по 24 тижням спостереження (тобто існувала імовірність систематичної помилки відбору). Більшість пацієнтів мали генотип В і С.

Дослідження використовувало ROC-аналіз для визначення оптимального порогового значення ( $<1\ 500$  МО/мл) на основі НПЦ  $\geq 95\%$ ; друге додаткове порогове значення було також введене ( $>20\ 000$  МО/мл). Потім дослідження розглянуло прогностичну здатність цих (абсолютних) порогових значень HBsAg через 12 і 24 тижнів впродовж лікування Пег-ІФН для трьох результатів відповіді: відповідь ДНК ВГВ  $\leq 2\ 000$  МО/мл, сероконверсія HBsAg та кліренс HBsAg, кожна через шість місяців після лікування.

В дослідженні також повідомляється, що подібно до дослідження ter Borg 2006 було відмічено істотне розходження між тими, хто відповів, і тими, хто не відповів, у зниженні ДНК ВГВ через 12, 24, 48 і 72 тижнів для монотерапії ( $p=0,0019$  через 12 тижнів), але ніякої істотної різниці не було відмічено для комбінованого лікування в будь-який час дослідження, окрім через 72 тижнів. Відмінності в прогностичній здатності зниження HBsAg між монотерапією та комбінованим лікуванням не спостерігалися.

Окрім того, було відмічено, що зниження HBsAg впродовж тривалого часу було однаковим для Пег-ІФН з і без ЛАМ, тому результати були об'єднані для монотерапії та комбінованого лікування. Однак зниження рівня ДНК ВГВ було істотно вищим у групі комбінованого лікування з ЛАМ порівнянно з монотерапією через 12, 24, 48 тижнів, але не через 72 тижні (24 тижні після лікування).

Не було здійснено ніякого багатофакторного аналізу, але достатні дані, щоб дозволити нескориговані розрахунки співвідношення шансів показані в форест-діаграмах у додатку G і у зведеній таблиці (Таблиця 260). Результати також представлені для різних генотипів.

**Таблиця 247: Значення рівнів HBsAg через 12 і 24 тижня лікування пег-ІФН для прогнозування серологічної відповіді (СВ) в кінці 24-тижневого спостереження після закінчення лікування серед 399 HBeAg-позитивних пацієнтів.**

**Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 12 тижнів**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBsAg $<1\ 500$ МО/мл через 12 тижнів	51	39	СШ [ $<1\ 500$ проти $>1\ 500$ МО/мл: 3,29 (95% ДІ від 2,09 до 5,51)]; для
HBsAg 1500–20 000 МО/мл	72	151	$>1\ 500$ ризик 32%
HBsAg $>20\ 000$ МО/мл	14	72	СШ ( $<20\ 000$ проти $>20\ 000$ ): 3,33 (95% ДІ від 1,80 до 6,16); для $>20\ 000$ ризик 16%

**Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 24 тижні**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBsAg $<1\ 500$ МО/мл через 24 тижні	74	62	СШ [ $<1\ 500$ проти $>1\ 500$ МО/мл: 3,79 (95% ДІ від 2,44 до 5,89)]; для
HBsAg 1 500–20 000 МО/мл	55	156	$>15\ 00$ ризик 24%
HBsAg $>20\ 000$ МО/мл	8	44	СШ ( $<20\ 000$ проти $>20\ 000$ ): 3,25 (95% ДІ від 1,49 до 7,13); для $>20\ 000$ ризик 15%

**Кліренс HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 12 тижнів**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBeAg <1 500 через 12 тижнів	10	80	СШ за Пето [<1 500 проти >1 500 МО/мл: 8,70 (95% ДІ від 2,72 до 27,77)]; для >1 500 ризик 2% СШ за Пето (<20 000 проти >20 000): 1,83 (95% ДІ від 0,56 до 5,95); для >20 000 ризик 2%
HBeAg 1500–20 000	5	218	
HBeAg >20 000 МО/мл	2	84	

**Кліренс HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 24 тижні**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBeAg <1 500 через 24 тижні	16	120	СШ за Пето (<1 500 проти >1 500 МО/мл): 16,18 (95% ДІ від 5,81 до 45,04); для >1 500 ризик 0,4% СШ за Пето (<20 000 проти >20 000): 3,31 (95% ДІ від 0,78 до 1400); для >20 000 ризик 0%
HBeAg 1 500–20 000	1	210	
HBeAg >20 000 МО/мл	0	52	

**Генотип В:****Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 12 тижнів**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBeAg <1 500 через 12 тижнів	17	17	СШ (<1 500 проти >1 500 МО/мл): 2,56 (95% ДІ від 1,14 до 5,72); для >1 500 ризик 28%
HBeAg 1 500–20 000	24	43	
HBeAg >20 000 МО/мл	3	26	

**Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 24 тижні**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBeAg <1 500 через 24 тижні	24	24	СШ (<1 500 проти >1 500 МО/мл): 3,10 (95% ДІ від 1,45 до 6,61); для >1 500 ризик 24%
HBeAg 1 500–20 000	18	48	
HBeAg >20 000 МО/мл	2	14	

**Генотип С:****Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 12 тижнів**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBeAg <1 500 через 12 тижнів	32	22	СШ (<1 500 проти >1 500 МО/мл): 3,97 (95% ДІ від 2,10 до 7,50); для >1 500 ризик 27%
HBeAg 1 500–20 000	42	97	
HBeAg >20 000 МО/мл	6	34	

**Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування, моніторинг через 24 тижні**

	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
HBeAg <1 500 через 24 тижні	44	35	СШ (<1 500 проти >1 500 МО/мл): 4,12 (95% ДІ від 2,31 до 7,36); для >1 500 ризик
HBeAg 1 500–20 000	34	97	



	СТВ	Немає СТВ	Нескориговане СШ
НВсAg >20 000 МО/мл	2	21	23%

### НВсAg-позитивні пацієнти: комбінована відповідь

#### Втрата ДНК ВГВ і НВсAg, яку неможливо виявити

В одному проспективному дослідженні Heijink 2000 спостерігалось 139 (85,8%) НВсAg-позитивних пацієнтів впродовж 16 тижнів лікування ІФН  $\alpha$ . Ті пацієнти, які не відповіли на «стандартні 16 тижнів лікування», були рандомізовані для отримання ще 16 тижнів лікування ІФН («тривале лікування») або відсутність лікування («контрольна група»). Дослідження вивчало зв'язок між вимірами рівнів НВсAg ( $\text{PEIU} \times \text{мл}^{-1}$ ) і ДНК ВГВ ( $\text{пг} \times \text{мл}^{-1}$ ) через 4 і 8 тижнів лікування і відповідь на стандартне (наприкінці 16 тижнів) або тривале лікування ІФН (наприкінці 32 тижнів). Відповідь була визначена як одночасно негативний результат по НВсAg і ДНК ВГВ ( $\leq 1,6 \text{ пг} \times \text{мл}^{-1}$ ).

Багатофакторний аналіз був заснований на наступних (безперервних) параметрах: рівень НВсAg до лікування, зміна НВсAg від вихідного рівня впродовж 4 тижнів і від вихідного рівня впродовж 8 тижнів, рівень ДНК ВГВ на початку дослідження та зміна рівня ДНК ВГВ від вихідного рівня впродовж 4 тижнів та від вихідного рівня впродовж 8 тижнів. Впродовж 16 тижнів було зафіксовано 25 випадків. Дослідження показало, що тільки базовий рівень НВсAg і зміна НВсAg впродовж 8 тижнів були єдиними значущими факторами. Автори дійшли висновку, що це дослідження визначило критерії припинення лікування, які дозволяють зупинити лікування ІФН у пацієнтів з високою імовірністю не досягнення відповіді (Таблиця 248, Таблиця 249).

**Таблиця 248: Середньгеометричний титр НВсAg і ДНК ВГВ на 4-му і 8-му тижнях лікування за статусом відповіді в «стандартному 16-тижневому лікуванні ІФН» у вибірці з 139 НВсAg-позитивних пацієнтів, які приймають ІФН, і значення  $p$**

	«Група стандартного лікування» (16 тижнів лікування ІФН $\alpha$ )		значення $p$	
Прогностичні фактори	Ті, хто відповів (n=25)	Ті, хто не відповів (N=114)	Однофакторний аналіз	Багатофакторний аналіз
<b>НВсAg (<math>\text{PEIU} \times \text{мл}^{-1}</math>) середньгеометричний титр</b>				
4-ий тиждень після початку лікування ІФН $\alpha$	10*	700*	$p=0,001$	Немає даних**
8-ий тиждень після початку лікування ІФН $\alpha$	6,5*	400*	$p=0,001$	
<b>ДНК ВГВ (<math>\text{пг} \times \text{мл}^{-1}</math>) середньгеометричний титр</b>				
4-ий тиждень після початку лікування ІФН $\alpha$	7,6*	40*	Статистично не значущий	Немає даних***
8-ий тиждень після початку лікування ІФН $\alpha$	5,0*	20*	Статистично не значущий	

\* Цифри взяті з графічного представлення, тому можуть бути наближенням до фактичних значень.

**\*\* Автори відзначили, що зниження HBeAg з початку лікування до 8-го тижня було найважливішим фактором, що визначає реакцію без врахування статистичної значущості**  
**\*\*\* Автори відзначають, що цей фактор не додає жодної прогностичної цінності до відповіді на 16-му тижні. Значення  $p$  – жирним позначено статистично значущий результат ( $p < 0,05$ )**

**Таблиця 249: Середньогометричне значення титру HBeAg і ДНК ВГВ на 4-му, 8-му і 16-му тижнях лікування за статусом відповіді в «продовженому 32-тижневому лікуванні ІФН» у вибірці зі 139 HBeAg-позитивних пацієнтів, які отримують ІФН, і значення  $p$**

	«Група продовженого 32-тижневого лікування» (раніше не відповіли через 16 тижнів лікування)		
Прогностичні фактори	Гі, хто відповів через 52 тижні (n=16)	Гі, хто не відповів через 52 тижні (n=42)	значення $p$ (однофакторний аналіз)
<b>HBeAg (PEIU×мл-1) значення середньогометричного титру</b>			
• 4-ий тиждень після початку лікування ІФН $\alpha$	100*	888*	$p < 0,01$
• 8-ий тиждень після початку лікування ІФН $\alpha$	61*	600*	$p < 0,01$
• 16-ий тиждень після початку лікування ІФН $\alpha$	9*	420*	Статистично не значуще

\* Цифри взяті з графічного представлення, тому можуть бути наближенням до фактичних значень.

Інше дослідження (Perillo 1993) 29 HBeAg-позитивних пацієнтів вивчало прогностичну роль втрат ДНК ВГВ і HBeAg на 8-му і 12-му тижнях лікування ІФН з комбінованою відповіддю, як це визначено втратою ДНК ВГВ в кінці лікування і втратою HBeAg під час 6–9-місячного періоду спостереження після лікування. Єдиною інформацією, представленою у відношенні прогностичного значення ДНК ВГВ в процесі лікування щодо відповіді, було те, що ДНК ВГВ стало неможливо виявити на ранній стадії лікування (але жодної інформації про фактичний інтервал часу не було виявлено) у 13 з 16 осіб, що мали відповідь (81%).

У тому ж дослідженні були представлені результати щодо прогностичної цінності зниження HBeAg через 8 і 12 тижнів лікування ІФН для досягнення комбінованої відповіді (Таблиця 250). Всі (100%) і 92,3% пацієнтів, які досягли 90%-вого або менше зниження рівнів HBeAg через 8 і 12 тижнів лікування відповідно, не мали відповіді в кінці 6–9 місяців спостереження після закінчення лікування (Таблиця 250).

**Таблиця 250: Значення зниження активності HBeAg на 8-му і 12-му тижнях лікування ІФН для прогнозування комбінованої відповіді у 29 HBeAg-позитивних пацієнтів**

Предиктор	Гі, хто відповів (n=16)	Гі, хто не відповів (n=13)	Нескориговане СШ за Пето (95% ДІ)
<b>Через 8 тижнів лікування ІФН</b>			
>90%-ве зниження HBeAg	11	0	16,77 (95% ДІ від 3,81 до 73,81)
≤90%-ве зниження HBeAg	5	13	

Предиктор	Ті, хто відповів (n=16)	Ті, хто не відповів (n=13)	Нескориговане СШ за Пето (95% ДІ)
<b>Через 12 тижнів лікування інтерфероном</b>			
>90%-ве зниження HBeAg	14	1	21,89 (95% ДІ від 5,19 до 92,29)
<90%-ве зниження HBeAg	2	12	

#### **HBeAg-негативні пацієнти: вірусологічна відповідь**

В одному проспективному дослідженні (Moucari, 2009) у HBeAg-негативних пацієнтів з ХГВ досліджувалася прогностична цінність моніторингу рівнів ДНК ВГВ і HBsAg у перші 12 і 24 тижні прийому Пег-ІФН на відповідь у кінці лікування (визначений за негативний рівень ДНК ВГВ був <70 копій/мл) і стійку вірусологічну відповідь через 24 тижні спостереження після закінчення лікування.

Автори повідомили про результати непараметричних тестів, які полягали в тому, що єдиним статистично значущим фактором для прогнозування вірусологічної відповіді в кінці лікування Пег-ІФН є середнє зниження ДНК ВГВ в перші 12 і 24 тижні лікування. Зниження ДНК ВГВ через 12 і 24 тижні не було пов'язане зі стійкою вірусологічною відповіддю (Таблиця 251, Таблиця 252).

**Таблиця 251: Значення середнього зниження ДНК ВГВ в перші 12 і 24 тижні лікування Пег-ІФН для прогнозування вірусологічної відповіді наприкінці лікування у 48 HBeAg-негативних пацієнтів**

	Відповіли (в кінці 48 тижнів лікування Пег-ІФН) (n=30)	Не відповіли (в кінці 48 тижнів лікування Пег-ІФН) (n=18)	<i>p</i> =*
Середнє зниження ДНК ВГВ в перші 12 тижнів лікування (СВ) результат в log <sub>10</sub> копій/мл	4,1 (1,9)	2,2 (1,7)	<b>0,01</b>
Середнє зниження ДНК ВГВ в перші 24 тижні лікування (СВ) результат в log <sub>10</sub> копій/мл	5,1 (1,9)	2,2 (2,3)	<b>0,002</b>

\* Значення *p* визначається на основі непараметричних тестів (тест Манна-Уїтні); значення *p* – жирне позначає статистично значущий результат

**Таблиця 252: Значення середнього зниження ДНК ВГВ в перші 12 і 24 тижні лікування Пег-ІФН для прогнозування стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) наприкінці 24-тижневого спостереження у 48 HBeAg-негативних пацієнтів**

	Пацієнти зі СВВ (в кінці 24 тижня після кінця лікування) (n=12)	Пацієнти без СВВ (в кінці 24 тижня після кінця лікування) (n=36)	<i>p</i> =
Зниження ДНК ВГВ в перші 12 тижнів лікування (середнє, СВ) в log <sub>10</sub> копій/мл	4,1 (1,9)	3,0 (1,7)	0,1
Зниження ДНК ВГВ в перші 24 тижні лікування (середнє, СВ) в log <sub>10</sub> копій/мл	5,1 (1,9)	4,2 (1,4)	0,2

\* Значення *p* визначається на основі непараметричних тестів (тест Манна-Уїтні); значення *p* – жирне позначає статистично значущий результат (*p*<0,05)

У дослідженні також повідомляється прогностичне значення рівня HBsAg (з використанням порогових значень 0,5 і 1 log<sub>10</sub> копій/мл для 12 і 24 тижнів під час лікування

відповідно), що дозволило розрахувати нескориговане співвідношення шансів для прогнозування стійкої вірусологічної відповіді через 24 тижні спостереження після кінця лікування (Таблиця 253).

**Таблиця 253: Значення сироваткового рівня HBsAg в перші 12 і 24 тижнів лікування Пег-ІФН для прогнозування стійкої вірусологічної відповіді наприкінці 24-тижневого спостереження після закінчення лікування у 48 HBeAg-негативних пацієнтів**

	Пацієнти зі СВВ (в кінці 24 тижня після закінчення лікування) (N=12)	Пацієнти без СВВ (в кінці 24 тижня після закінчення лікування) (N=36)	Нескориговане СШ (95% ДІ)
<b>Через 12 тижнів під час лікування Пег-ІФН</b>			
HBsAg $\geq 0,5 \log_{10}$ МО/мл	8 (88,9%)	1	СШ=70,00 (95% ДІ від 6,87 до 713,74) для групи низького ризику 10,2%
HBsAg $< 0,5 \log_{10}$ МО/мл	4 (10,2%)	35	
<b>Через 24 тижні під час лікування Пег-ІФН</b>			
HBsAg $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл	11 (91,7%)	1	СШ=385 (95% ДІ від 22,19 до 6678) для групи низького ризику 2,8% AUC=0,944 (для всіх порогових значень)
HBsAg $< 1 \log_{10}$ МО/мл	1 (2,8%)	35	

\* Порогове значення HBsAg було обране, щоб максимізувати чутливість і специфічність на основі ROC-кривої.

Дослідження Marcellin (2012) було ретроспективним аналізом 120 HBeAg-негативних пацієнтів, які отримували Пег-ІФН  $\alpha$ -2a з або без ЛАМ. Дані були взяті з рандомізованого обсерваційного дослідження Marcellin 2004 (N=230), але аналіз Marcellin 2012 був обмежений пацієнтами, у яких були виміряні рівні HBsAg у всіх точках вимірювання (базовий рівень, 12, 24, 48 тижнів і 24 тижні після лікування). Дослідження вивчало вплив зниження HBsAg на вірусологічну відповідь, яка визначається як ДНК ВГВ  $\leq 2\,000$  МО/мл через 1 і 5 років; дослідження також вивчало кліренс HBsAg через 1 і 5 років після лікування. Було відмічено, що відповідь на 6-му місяці спостереження після лікування не досліджувалася через високу частоту рецидивів між 6 і 12 місяцями.

Аналіз ROC через 12 і 24 тижні був використаний для визначення оптимального зниження HBsAg, заснованого на максимізації негативної прогностичної цінності (НПЦ). Аналіз виявив зміну від вихідного рівня  $\geq 10\% \log_{10}$ . Це дослідження повідомило про різну кінетичну поведінку для монотерапії Пег-ІФН та комбінованого лікування з ЛАМ: для монотерапії існувала істотна відмінність між тими, хто відповів, і тими, хто не відповів, у зниженні рівня ДНК ВГВ через 12, 24 і 48 тижнів (тобто під час лікування), а також через 24 тижні після лікування ( $p=0,05$  на 12-му тижні), але ніякого істотного розходження для комбінованого лікування в будь-який момент часу. Відмінності в прогностичній здатності зниження HBsAg між монотерапією та комбінованим лікуванням не досліджувалися.

Таблиця 254 відображає прогностичну цінність зниження  $\log_{10}$  на  $\geq 10\%$  через 12 і 24 тижні лікування Пег-ІФН для відповіді ДНК ВГВ через один і п'ять років після лікування. Це дозволило розрахувати нескориговане співвідношення шансів, які вони показані на форест-діаграмі в Додатку G і в підсумковій таблиці (Таблиця 261).

**Таблиця 254: Значення зниження HBsAg  $\geq 10\% \log_{10}$  через 12 і 24 тижнів лікування Пег-ІФН для прогнозування вірусологічної відповіді через 1 і 5 років спостереження після закінчення лікування в 120 HBeAg-негативних пацієнтів**

Через 1 рік після лікування для результату ДНК ВГВ

12 тижнів	СТВ	Без СТВ		24 тижні	СТВ	Без СТВ	
-----------	-----	---------	--	----------	-----	---------	--

12 тижнів	СТВ	Без СТВ			24 тижні	СТВ	Без СТВ	
Зниження HBsAg ≥10% log <sub>10</sub>	25	28	53		Зниження HBsAg ≥10% log <sub>10</sub>	29	38	67
<10%	11	56	67		Без зниження	7	46	53
	36	84	120			36	84	120

Через 5 років після лікування для результату ДНК

12 тижнів	СТВ	Без СТВ			24 тижні	СТВ	Без СТВ	
Зниження HBsAg ≥10% log <sub>10</sub>	22	31	53		Зниження HBsAg ≥10% log <sub>10</sub>	24	43	67
< 10%	9	58	67		Без зниження	7	46	53
	31	89	120			31	89	120

Через один рік для результату кліренсу HBsAg було тільки шість подій, і були повідомлені лише *p*-значення і позитивна прогностична цінність і негативна прогностична цінність.

### HBsAg-негативні пацієнти: комбінована відповідь

#### Негативний рівень ДНК ВГВ і нормалізація АЛТ

Обсерваційне дослідження (Rijckborst 2010) 107 пацієнтів з РКД оцінило значення моніторингу HBsAg і ДНК ВГВ і комбінації цих двох маркерів при лікуванні Пег-ІФН для прогнозування стійкої відповіді (СТВ) у HBsAg-негативних пацієнтів, більшість з яких мала генотип D (79%). Стійка відповідь (СТВ) була визначена як одночасна наявність сироваткового рівня ДНК ВГВ <10 000 копій/мл (1 714 МО/мл) і нормалізації АЛТ в кінці 24 тижнів спостереження (72-ий тиждень). Дві рандомізовані групи отримували Пег-ІФН α і рибавірин або Пег-ІФН α-2b + плацебо. Жодних істотних відмінностей не було виявлено щодо кількості стійких відповідей між двома групами (14/53 у групі монотерапії та 10/54 у групі комбінованого лікування), тому результати були представлені в дослідженні для всієї вибірки.

Автори повідомили в багатофакторному логістичному регресійному аналізі з 24 подій (без детальної інформації щодо коваріант), що зниження ДНК ВГВ під час лікування показало кращі результати по відношенню до прогнозування СТВ, ніж зниження HBsAg через 4, 8 і 12 тижнів. Для HBsAg, зниження на 4-му і 8-му тижнях не дозволило спрогнозувати стійку відповідь у логістичному регресійному аналізі, але зниження на 12-му тижні було значимим; ДНК ВГВ була значущим прогностичним фактором навіть на 4-му тижні. Співвідношення шансів і значення *p* не були зазначені.

Автори побудували ROC-криві з різними пороговими значеннями і розрахували площі під кривими: AUC для HBsAg становила 0,69 на 12-му тижні; це співвідноситься з ДНК ВГВ близько 0,70 і поєднанням HBsAg з ДНК ВГВ 0,74. Найкраща модель (яка була заснована на площі під ROC-кривою та інформаційному критерії Акаїке), була досягнута за рахунок поєднання будь-якого зниження HBsAg і/або зниження ДНК ВГВ ≥2 log<sub>10</sub> копій/мл. Ефективність моделі на 24-му тижні значно не покращилася порівняно з ефективністю на 12-му тижні (*p*=0,37). Чи були пацієнти в групі монотерапії, чи в комбінованій групі не було пов'язано зі СТВ в будь-який момент часу (*p*≥0,35 для всіх часових точок).

Грунтуючись на тому, що зниження комбінації маркерів HBsAg і ДНК ВГВ на 12-му тижні має більше прогностичне значення для СТВ, ніж окремі прогностичні фактори, автори визначили рівень ДНК ВГВ для припинення лікування (точка відсічення) ІФН у пацієнтів, які мають дуже низький шанс СТВ, залишаючи при цьому більше 95% пацієнтів зі стійкою відповіддю на лікуванні. Це правило спрямоване на пацієнтів, які не мали зниження HBsAg і мали зниження рівня ДНК ВГВ менш ніж на 2 log<sub>10</sub> копій/мл на 12-му тижні. Дані

представлені в таблиці 256, і це дозволило розрахувати нескориговане співвідношення шансів за Пето (як показано на форест-діаграмах в Додатку G і відображено в таблиці 261).

**Таблиця 255: Значення зниження ДНК ВГВ, HBsAg і їх поєднання на 12-му тижні лікування Пег-ІФН для прогнозування стійкої відповіді**

	СТВ	Без СТВ	Всього		СТВ	Без СТВ	Всього
ДНК $\geq 2 \log_{10}$	19	43	62	Зниження HBsAg	16	32	48
ДНК $< 2 \log_{10}$	5	35	40	Без зниження	8	46	54
Всього	24	78	102	Всього	24	78	102

	СТВ	Без СТВ	Всього
ДНК $\geq 2 \log_{10}$ і зниження HBsAg	11	17	28
ДНК $\geq 2 \log_{10}$ і немає зниження HBsAg	8	26	34
ДНК $< 2 \log_{10}$ і зниження HBsAg	5	15	20
ДНК $< 2 \log_{10}$ і немає зниження HBsAg	0	20	20
Всього	24	78	102

Для правила припинення лікування через зниження менш ніж на  $2 \log_{10}$  ДНК і відсутності зниження HBsAg, співвідношення шансів за Пето для одного або обох цих знижень, які прогнозують комбіновану відповідь, складає 5,01 (95% ДІ від 1,59 до 15,76) для ризику 0% у пацієнтів, які підпадають під дане правило.

Автори підкреслюють 100%-ву негативну прогностичну цінність (НПЦ) для їх правила припинення лікування. Проте, слід зазначити, що правило було підтверджене в такій же популяції, в якій воно було отримане, а по-друге, це було невелике дослідження, тому 100% можна було досягнути випадково. Довірчий інтервал НПЦ досить широкий: 100% (95% ДІ від 83 до 100), що обумовлює певну невизначеність.

Таким чином, в цьому невеликому дослідженні, без поправки на спотворюючі фактори, а також з широкими довірчими інтервалами і валідацією, ми не були впевнені у висновку дослідження щодо рекомендації цього правила як правила припинення лікування.

Автори дійшли висновку, що:

- Всі пацієнти, яким не вдалося досягти зниження рівня HBsAg і чий рівень ДНК ВГВ знизився  $< 2 \log_{10}$  копій/мл (20% досліджуваної популяції), не мали відповіді.
- Пацієнти, які досягли зниження як HBsAg, так і ДНК ВГВ (і рівень ДНК ВГВ знизився принаймні на  $2 \log_{10}$  копій/мл), мали найвищу імовірність СТВ (39%), що майже в два рази було більшим за загальну величину стійкої відповіді у вибірці (22%).
- Не було ніякої відмінності в порогових значень, які використовувалися для зниження HBsAg і ДНК ВГВ на 12-му тижні між групами лікування (монотерапія і комбіноване) у дослідженні.

Подальше дослідження того ж автора, Rijckborst 2012, здійснило валідаційне дослідження HBeAg-негативних пацієнтів, аби дослідити правила припинення лікування, отримані у дослідженні Rijckborst 2010. Пацієнти у валідаційній когорті були з двох РКД:

- 85 пацієнтів з виключно монотерапією Пег-ІФН  $\alpha$ -2a, Marcellin 2004, дослідження монотерапії впродовж 48 тижнів; генотип В/С/Д становив 21/40/25%.
- 75 пацієнтів з дослідження Lampertico 2010 («PegBeLiver»), в якому порівнювалися 48 проти 96 тижнів монотерапії; генотип D склав 93%.

Дослідження має деякі обмеження: це був ретроспективний аналіз, обмежений тими, хто мав вимірювані рівні HBsAg на початку дослідження і на 12-му тижні, і пацієнти також повинні були мати 24 тижні спостереження після лікування (таким чином, були можливі систематичні помилки відбору). Пацієнтів, які отримували Пег-ІФН+ ЛАМ, були виключені

з аналізу через придушення ДНК ВГВ в період лікування, що змінюється після припинення лікування. Результатом була стійка відповідь, яка визначається як ДНК ВГВ <2 000 МО/мл і нормальний рівень АЛТ через 24 тижні після лікування; 32/85 і 25/75 досягнули стійкої відповіді. Дані представлені в таблиці 256; це дозволило розрахувати нескориговане співвідношення шансів (яке показано на форест-діаграмах в Додатку G і в Таблиці 261).

**Таблиця 256: Значення зниження ДНК ВГВ, HBsAg і їх поєднання на 12-му тижні лікування Пег-ІФН для прогнозування стійкої відповіді: всі валідаційні когорти**

	СТВ	Без СТВ	Всього			СТВ	Без СТВ	Всього
ДНК $\geq 2 \log_{10}$	46	70	116		Зниження HBsAg	33	43	76
ДНК <2 $\log_{10}$	11	33	44		Немає зниження	24	60	84
Всього	57	103	160		Всього	57	103	160

	СТВ	Без СТВ	Всього			СТВ	Без СТВ	Всього
Зниження HBsAg і ДНК $\geq 2 \log_{10}$	23	31	54		ДНК $\geq 2 \log_{10}$ і/або зниження HBsAg	56	82	138
Одне або інше	34	72	106		ДНК <2 $\log_{10}$ + немає зниження HBsAg	1	21	22
Всього	57	103	160		Всього	57	103	160

Автори також розглянули вплив генотипу у кваліфікаційних дослідженнях (порівняння між дослідженнями у нескоригованому аналізі). Це показано у Таблиці 257.

**Таблиця 257: Значення зниження ДНК ВГВ, HBsAg і їх поєднання на 12-му тижні лікування Пег-ІФН для прогнозування стійкої відповіді: всі валідаційні когорти, за генотипом**

Генотип D	СТВ	Без СТВ	Всього		Не генотип D	СТВ	Без СТВ	Всього
Зниження HBsAg	13	18	31		Зниження HBsAg	20	25	45
Немає зниження	12	48	60		Без зниження	12	12	24
Всього	25	66	91		Всього	32	37	69

Генотип D	СТВ	Без СТВ	Всього		Не генотип D	СТВ	Без СТВ	Всього
Зниження ДНК $\geq 2 \log_{10}$	19	41	60		Зниження ДНК $\geq 2 \log_{10}$	27	29	56
<2 $\log_{10}$	6	25	31		<2 $\log_{10}$	5	8	13
Всього	25	66	91		Всього	32	37	69

Генотип D	СТВ	Без СТВ	Всього		Не генотип D	СТВ	Без СТВ	Всього
Зниження HBsAg і ДНК $\geq 2 \log_{10}$	7	10	17		Зниження HBsAg і ДНК $\geq 2 \log_{10}$	16	21	37
Немає зниження або 1 зниження	18	56	74		Без зниження або 1 зниження	16	16	32
Всього	25	66	91		Всього	32	37	69

Генотип D	СТВ	без СТВ	Всього		Не генотип D	СТВ	без СТВ	Всього
Зниження одного із значень	2	49	74		Зниження одного із значень	31	33	64
Немає зниження HBsAg і ДНК <math><2 \log_{10}</math>	0	17	17		Без зниження HBsAg і ДНК <math><2 \log_{10}</math>	1	4	5
Всього	25	66	91		Всього	32	37	69

Одне з досліджень, включених до оціночного дослідження Rijckborst 2012, також повідомило про багатофакторний аналіз для кінцевої точки ДНК ВГВ <math><3 400 \text{ МО/мл}</math> через 24 і 48 тижнів після лікування (Lampertico 2010 року). Був проведений логістичний регресійний аналіз і змінними були: вік, зріст, маса тіла, стать, генотип, схеми лікування, базовий рівень АЛТ, базовий рівень ДНК ВГВ, цироз печінки, рівень ДНК ВГВ (поточний) на 12-му тижні, рівень ДНК ВГВ (поточний) на 24-му тижні, рівень HBsAg (поточний) на 12-му тижні, рівень HBsAg (поточний) на 24-му тижні і зниження рівня HBsAg впродовж 24 тижнів.

Було 28 пацієнтів з вірусологічною відповіддю на 24-му тижні спостереження і 22 на 48-му тижні, так що відношення кількості подій до змінних було невеликим (близько 2 впродовж 24 тижнів спостереження), що знижує якість дослідження.

Дослідження показало, що єдиними значущими прогностичними факторами в багатофакторному аналізі через 48 тижнів після лікування були: рівень HBsAg на 24-му тижні лікування і 96-тижневий курс Пег-ІФН (порівняно з 48-тижневим). Зниження рівня HBsAg впродовж 24 тижнів і рівень HBsAg на 12-му тижні, як передбачалося, не були незалежними прогностичними факторами.

**Таблиця 258: Значення рівня HBsAg (поточно) через 24 тижні лікування Пег-ІФН для прогнозування вірусологічної відповіді у HBeAg-негативних пацієнтів**

	СШ (95% ДІ) на $\log_{10}$ МО/мл	значення $p$
Рівень HBsAg (динамічно) через 24 тижні	0,222 (95% ДІ 0,092 до 0,536)	0,0008

\* значення  $p$  виведене з логістичного регресійного аналізу, інші незалежні змінні включали вік, зріст, масу тіла, стать, генотип, схеми лікування, базовий рівень АЛТ, базовий рівень ДНК ВГВ, цироз, рівень ДНК ВГВ (безперервний) через 12 тижнів, рівень ДНК ВГВ (безперервний) через 24 тижні, рівень HBsAg (безперервний) через 12 тижнів і рівні зниження HBsAg через 24 тижні.

#### **HBeAg-негативні пацієнти: комплексний рецидив – наявність ДНК ВГВ і зростання АЛТ**

Проспективне обсерваційне дослідження (Baltayiannis, 2006) 63 HBeAg-негативних пацієнтів показало, що пацієнти з рівнем ДНК ВГВ >10 000 копій/мл, виміряним на 6-му місяці впродовж лікування ІФН, швидше за все, матимуть рецидив раніше, ніж пацієнти з рівнем ДНК ВГВ, який менше або дорівнює пороговому значенню в 10 000 копій/мл (Таблиця 259). Рецидив впродовж 6 років спостереження був визначений у дослідженні як збільшення рівня АЛТ вище норми з позитивними рівнями ДНК ВГВ в кінці лікування. 12 пацієнтів мали біохімічну і вірусологічну ремісію через 6 років і 36 пацієнтів відповіли через 12 місяців (наприкінці лікування); це дає низьке відношення подій до змінних в багатофакторному аналізі.



**Таблиця 259: Значення рівня ДНК ВГВ на 6-му місяці лікування ІФН для прогнозування рецидиву в 63 НВеАg-негативних пацієнтів**

	Багатофакторний аналіз*		Однофакторний аналіз	
	Співвідношення ризиків (95% ДІ)	значення <i>p</i>	Співвідношення ризиків (95% ДІ)	значення <i>p</i>
ДНК ВГВ >10 000 копій/мл через 6 місяців	5,73 (1,16–28,25)	0,032	7,53 (1,73–32,85)	0,007

\* значення *p* виведене з регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса; інші коваріанти включали вік (45 років), стать, алкоголь, АЛТ на початку дослідження, гістологічні дані і стадію хвороби.

### Резюме досліджень за результатами відповіді

Результати досліджень на основі ІФН представлені для всіх результатів відповідей в різний час в підсумкових діаграмах в додатку і в табл. 260 і 261 нижче:

**Таблиця 260: Підсумок результатів для НВеАg-позитивних пацієнтів**

Дослідження	Предиктор і час	Результат кількість результатом	Нескориговане зСШ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)
Рівні НВеАg в якості предиктора				
Piratusuth* 2011	Рівень НВеАg ≤1 500 МО/мл; 12 тижнів	≤2 000 МО/мл ДНК ВГВ через 6 місяців після лікування 112/399	СШ=4,67 (95% ДІ від 2,83 до 7,68) для групи низького ризику у 20,4%	80% (75–84)
Piratusuth 2011	Рівень НВеАg ≤1 500 МО/мл; 24 тижні	≤2 000 МО/мл ДНК ВГВ через 6 місяців після лікування 112/399	СШ=5,91 (95% ДІ від 3,68 до 9,50) для групи низького ризику у 15,6%	84% (79–89)
Piratusuth 2011	Рівень НВеАg ≤20 000 МО/мл; 12 тижнів	≤2 000 МО/мл ДНК ВГВ через 6 місяців після лікування 112/399	СШ=6,83 (95% ДІ від 2,88 до 16,17) для групи низького ризику 7,0%	93% (85–97)
Piratusuth 2011	Рівень НВеАg ≤20 000 МО/мл; 24 тижні	≤2 000 МО/мл ДНК ВГВ через 6 місяців після лікування 112/399	СШ=11,60 (95% ДІ від 2,77 до 48,55) для групи низького ризику 3,8%	96% (87–100)
Piratusuth 2011	Рівень НВеАg ≤1 500 МО/мл; 12 тижнів	Кліренс НВеАg через 6 місяців після лікування 17/399	СШ за Пето=8,70 (95% ДІ від 2,72 до 27,77) для групи низького ризику 2,3%	98% (95–99)

Дослідження	Предиктор і час	Результат кількість результатом	і Нескориговане з СШ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)
Piratusuth 2011	Рівень HBsAg ≤1 500 МО/мл; 24 тижні	Кліренс HBsAg через через 6 місяців після лікування 17/399	СШ за Пето=16,18 (95% ДІ від 5,81 до 45,04) для групи низького ризику 0,4%	100% (98–100)
Piratusuth 2011	Рівень HBsAg ≤20 000 МО/мл; 12 тижнів	Кліренс HBsAg через 6 місяців після лікування 17/399	СШ за Пето=1,83 (95% ДІ від 0,56 до 5,95) для групи низького ризику 2,3%, тобто статистично не значуще	98% (92–100)
Piratusuth 2011	Рівень HBsAg ≤20 000 МО/мл; 24 тижні	Кліренс HBsAg через 6 місяців після лікування 17/399	СШ за Пето=3,31 (95% ДІ від 0,78 до 14,00) для групи низького ризику 0%, тобто статистично не значуще	100% (93–100)
Piratusuth 2011	Рівень HBsAg ≤1 500 МО/мл; 12 тижнів	Сероконверсія HBeAg через 6 місяців після лікування 137/399	СШ=3,39 (95% ДІ від 2,09 до 5,51) для групи низького ризiku 27,8%	72% (67–77)
Piratusuth 2011	Рівень HBsAg ≤1 500 МО/мл; 24 тижні	Сероконверсія HBeAg через 6 місяців після лікування 137/399	СШ=3,79 (95% ДІ від 2,44 до 5,89) для групи низького ризiku 24,0%	76% (70–81)
Piratusuth 2011	Рівень HBsAg ≤20 000 МО/мл; 12 тижні	Сероконверсія HBeAg через 6 місяців після лікування 137/399	СШ=3,33 (95% ДІ від 1,80 до 6,16 для групи низького ризiku 16,3%	84% (74–91)
Piratusuth 2011	Рівень HBsAg ≤20 000 МО/мл; 24 тижні	Сероконверсія HBeAg через 6 місяців після лікування 137/399	СШ=3,25 (95% ДІ від 1,49 до 7,13) для групи низького ризiku 15,4%	85% (72–93)
<b>Вплив генотипу</b>				
Piratusuth 2011 Генотип В	Рівень HBsAg ≤1 500 МО/мл; 12 тижнів	Сероконверсія HBeAg через 6 місяців після лікування 44/130	СШ=2,56 (95% ДІ від 1,14 до 5,72) для групи низького ризiku 28,1%	72% (62–91)

Дослідження	Предиктор і час	Результат кількість результатом	і Нескориговане з СШ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)
Piratusuth 2011 Генотип С	Рівень HBsAg ≤1 500 МО/мл; 12 тижнів	Сероконверсія HBeAg через 6 місяців після лікування 80/233	СШ=3,97 (95% ДІ від 2,10 до 7,50) для групи низького ризиків 26,8%	73% (66–80)
Зміна рівня ДНК ВГВ в якості предиктора				
ter Borg 2006	Раннє зниження: ДНК ВГВ >1 log <sub>10</sub> зниження впродовж 0–4 тижня	Втрата/сероконверсія HBeAg, 24 тижні після лікування 44/123	СШ=2,32 (95% ДІ від 0,92 до 5,82) для рівнів інших моделей у 32%, тобто статистично не значуще	68% (58–77)
ter Borg 2006	Раннє+ відкладене зниження: ДНК ВГВ ≥2 log <sub>10</sub> зниження впродовж 0–32 тижнів	Втрата/сероконверсія HBeAg, 24 тижні після лікування 44/123	СШ=6,49 (95% ДІ від 2,85 до 14,77) для рівнів інших моделей у 18%	82% (71–91)
ter Borg 2006	Будь-яке зниження під час лікування: ДНК ВГВ ≥2 log <sub>10</sub>	Втрата/сероконверсія HBeAg 24 тижні після лікування 44/123	СШ=6,61 (95% ДІ від 2,72 до 16,06) для відсутності зниження впродовж лікування на рівні 15%	85% (73–94)
ter Borg 200	Раннє зниження: ДНК ВГВ >1 log <sub>10</sub> зниження впродовж 0–4 тижнів	Втрата HBsAg, 24 тижні після лікування 48/123	СШ за Пето=0,65 (95% ДІ від 0,10 до 4,05) для рівнів інших моделей у 7%, тобто статистично не значуще	93% (86–97)
ter Borg 2006	Раннє+ відкладене зниження: ДНК ВГВ ≥2 log <sub>10</sub> зниження впродовж 0–32 тижнів	Втрата HBsAg, 24 тижні після лікування 8/123	СШ за Пето=10,72 (95% ДІ від 2,55 до 45,06) для рівнів інших моделей у 0%	100% (95–100)

Дослідження	Предиктор і час	Результат кількість результатом	і Нескориговане з СШ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)
ter Borg 2006	Будь-яке зниження під час лікування: ДНК ВГВ $\geq 2 \log_{10}$ зниження	Втрата HBsAg, 24 тижні після лікування 8/123	СШ за Пето=6,81 (95% ДІ від 1,62 до 28,63) для відсутності зниження впродовж лікування на рівні 0%	100% (94–100)
Рівні ДНК ВГВ в якості предиктора				
Fried 2006	$< 5 \log_{10}$ ДНК ВГВ; 24 тижні	Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування 85/265	СШ=5,87 (95% ДІ від 3,31 до 10,42); для $\geq 5$ групової відповіді на рівні 16%	84% (77–90)
Fried 2006	$< 9 \log_{10}$ ДНК ВГВ; 24 тижні	Сероконверсія HBeAg через 24 тижні після лікування 85/265	СШ=3,55 (95% ДІ від 1,60 до 7,91); для $\geq 9$ групової відповіді на рівні 14%	86% (74–90)

Таблиця 261: Підсумок результатів для HBeAg-негативних пацієнтів

Дослідження	Предиктор і час	Результат кількість результатом	і Не скореговане з СШ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)
Зміна HBsAg в якості предиктора				
Moucari 2009	Зміна HBsAg $\geq 0,5 \log_{10}$ , 12 тижнів	ДНК ВГВ через 6 місяців після лікування 12/48	СШ=70,00 (95% ДІ від 6,87 до 713,74) для групи низького ризиків 10,2%	90% (76–97)
Moucari 2009	Зміна HBsAg $\geq 1,0 \log_{10}$ , 24 тижні	ДНК ВГВ через 6 місяців після лікування 12/48	СШ=385 (95% ДІ від 22,19 до 6678) для групи низького ризиків 2,8%	97% (85–100)
Marcellin 2012	Зміна HBsAg $\geq 10\% \log_{10}$ ; 12 тижнів	$< 2000$ МО/мл ДНК ВГВ через 1 рік після лікування 36/120	СШ=4,55 (95% ДІ від 1,96 до 12,72) для групи низького ризиків 16,4%	84% (73–92)
Marcellin 2012	Зміна HBsAg $\geq 10\% \log_{10}$ ; 24 тижні	$< 2000$ МО/мл ДНК ВГВ через 1 рік після лікування 36/120	СШ=5,02 (95% ДІ від 1,98 до 10,55) для групи низького ризиків 13,2%	87% (75–95)

Дослідження	Предиктор і час	Результат кількість результатом	Не скореговане СШ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)
Rijckborst 2010	Будь-яке зниження HBsAg нижче вихідного рівня; 12 тижнів	ДНК ВГВ ≤2 000 нормальний рівень АЛТ через 6 місяців після лікування; 24/102	СШ=2,88 (95% ДІ від 1,10 до 7,52) для групи низького ризиків 14,8%	85% (73–93)
Rijckborst 2012 Validation	Будь-яке зниження HBsAg нижче вихідного рівня; 12 тижнів	ДНК ВГВ ≤2 000 нормальний рівень АЛТ через 6 місяців після лікування; 57/160	СШ=1,92 (95% ДІ від 1,00 до 3,70) для групи низького ризиків 28,6%, тобто статистично не значуще	71% (61–81)
Marcellin 2012	Зміна HBsAg ≥10% log <sub>10</sub> ; 12 тижнів	ДНК ВГВ ≤2 000 МО/мл через 5 років після лікування 31/120	СШ=4,57 (95% ДІ від 1,88 до 11,13) для групи низького ризиків 13,4%	87% (76–94)
Marcellin 2012	Зміна HBsAg ≥10% log <sub>10</sub> ; 24 тижні	ДНК ВГВ ≤2 000 МО/мл через 5 років після лікування 31/120	СШ=3,67 (95% ДІ від 1,43 до 9,38) для групи низького ризиків 13%	87% (75–95)
HBsAg в якості предиктора в багатofакторному аналізі (дослідження Marcellin 2012)				
Lampertico 2012	Рівень HBsAg (динамічно) на 24 тижні	ДНК ВГВ ≤3 400 МО/мл через 48 тижнів після лікування 22/103	СШ=0,222 (95% ДІ від 0,092 до 0,536) на log <sub>10</sub> МО/мл	
Lampertico 2012	(1) рівень HBsAg на 12 тижні (2) Зниження HBsAg на 24 тижні	ДНК ВГВ ≤3400 МО/мл через 48 тижнів після лікування 22/103	Статистично не значуще	
Зміна ДНК ВГВ в якості предиктора				
Rijckborst 2010	Зниження ДНК ВГВ ≥2 log <sub>10</sub> ; 12 тижнів	ДНК ВГВ ≤2 000 нормальна АЛТ через 6 місяців після лікування; 24/102	СШ=3,09 (95% ДІ від 1,05 до 9,12) для групи низького ризику 12,5%	88% (73–96)

Дослідження	Предиктор і час	Результат кількість результатом	Не скореговане СШ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)
Rijckborst 2012 Валідація	Зниження ДНК ВГВ $\geq 2 \log_{10}$ ; 12 тижнів	ДНК ВГВ $\leq 2000$ нормальна АЛТ через 6 місяців після лікування; 57/160	СШ=1,97 (95% ДІ від 0,91 до 4,29) для групи низького ризику 25,0%, тобто статистично не значуще	75% (63–87)
Правило припинення лікування: зниження ДНК ВГВ та/або HBsAg				
Rijckborst 2010	Зниження ДНК ВГВ $\geq 2 \log_{10}$ і/або будь-яке зниження HBsAg через 12 тижнів	ДНК ВГВ $\leq 2000$ і нормальний рівень АЛТ через 6 місяців після лікування; 24/102	СШ за Пето=5,01 (95% ДІ від 1,59 до 15,76) для групи низького ризику 0%	100% (83–100)
Rijckborst 2012 Валідація	Зниження ДНК ВГВ $\geq 2 \log_{10}$ і/або будь-яке зниження HBsAg через 12 тижнів	ДНК ВГВ $\leq 2000$ і нормальний рівень АЛТ через 6 місяців після лікування; 57/160	СШ за Пето=4,77 (95% ДІ від 1,87 до 12,16) для групи низького ризику 4,5%	95% (75–100)
Вплив генотипу				
Rijckborst 2012 Валідація Генотип D	Зниження ДНК ВГВ $\geq 2 \log_{10}$ і/або будь-яке зниження HBsAg через 12 тижнів	ДНК ВГВ $\leq 2000$ і нормальний рівень АЛТ через 6 місяців після лікування; 25/91	СШ за Пето=5,35 (95% ДІ від 1,65 до 17,31) для групи низького ризикую 0%	100% (80–100)
Rijckborst 2012 Валідація Генотип не D	Зниження ДНК ВГВ $\geq 2 \log$ і/або будь-яке зниження HBsAg через 12 тижнів	ДНК ВГВ $\leq 2000$ і нормальний рівень АЛТ через 6 місяців після лікування; 36/69	СШ за Пето=3,09 (95% ДІ від 0,50 до 18,89) для групи низького ризику %, тобто статистично не значуще	80% (28–99)

#### 12.1.3.6 Пацієнти з ХГВ, які перебувають на нуклеоз(т)идному (НУК) лікуванні

Було виявлене одне дослідження (Jaroszewicz, 2011) пацієнтів з ХГВ, які перебувають на нуклеоз(т)идному лікуванні (включаючи ЛАМ, ЕТВ, АДФ, ТНФ та інші).

#### Втрата HBsAg

##### Прогностичний фактор: кількісний рівень HBsAg

В одному ретроспективному дослідженні (Jaroszewicz, 2011) оцінювалася прогностична здатність рівня HBsAg в процесі лікування для визначення кліренсу HBsAg через 3 роки після вірусологічної відповіді (ВВ). 95 пацієнтів мали змішаний HBsAg-позитивний і HBsAg-негативний статус і отримували різні лікування НУК (ЛАМ, N=29; ЕТВ, N=24; АДФ, N=12; ТНФ, N=9; інші методи лікування, n=21). Дослідження вивчало

прогностичну здатність кількісного зниження рівня HBsAg у трьох точках часу – 6 місяців лікування НУК, в момент вірусологічної відповіді (ВВ; безперервна супресія ДНК ВГВ <100 МО/мл) і 2 роки після ВВ. Зниження рівня HBsAg було розділене на 3 групи: сильне зниження (більш ніж на  $0,5 \log_{10}$  МО/мл), помірне зниження (від 10% від вихідного рівня до  $0,5 \log_{10}$  МО/мл) і без зниження (<10% зміни від вихідного рівня).

Автори повідомили, що:

- зниження HBsAg під час лікування НУК, як правило, незначне (Таблиця 262);
- раннє зниження HBsAg впродовж перших 6 місяців лікування НУК не було прогностичними факторами втрати HBsAg (різниця між більш  $0,5 \log_{10}$  МО/мл і менше цього порогового значення не була статистично значущою,  $p=0,34$ , хоча тільки 6 пацієнтів досягли втрати HBsAg).
- придушення HBsAg рідко спостерігається під час лікування НУК (Таблиця 262, 263).
- 42% (5/12) пацієнтів з сильним зниженням HBsAg через 2 роки після вірусологічної відповіді позбулись HBsAg, але жоден з пацієнтів із зниженням HBsAg вище  $0,5 \log_{10}$  МО/мл не досягнули втрати HBsAg. Таким чином, моніторинг кількісного рівня HBsAg після супресії ДНК ВГВ може бути корисним для виявлення пацієнтів, які позбулись HBsAg.

**Таблиця 262: Раннє зниження HBsAg впродовж перших 6 місяців лікування (N=95) (Jaroszewicz, 2011)**

	%*	Середнє зниження HBsAg
> $0,5 \log_{10}$ МО/мл значне зниження	25	$1,00 \log_{10}$
10% – $0,5 \log_{10}$ МО/мл помірне зниження	44	$0,21 \log_{10}$
<10% немає зниження	31	$-0,10 \log_{10}$

\* дослідження надало лише пропорції, частоти (N) не могли бути оцінені.

**Таблиця 263: Пізнє зниження HBsAg через 2 роки після вірусологічної відповіді при лікуванні НУК (N=64) (Jaroszewicz, 2011)**

Рівень HBsAg знижується впродовж 2-х років	n(%)	Медіана зниження HBsAg
> $0,5 \log_{10}$ МО/мл зниження	12 (19%)	$0,84 \log_{10}$
10% – $0,5 \log_{10}$ МО/мл зниження	34 (53%)	$0,21 \log_{10}$
<10% зниження від базового рівня	18 (28%)	$-0,05 \log_{10}$

### 12.1.3.7 Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні ЛАМ

Дев'ять досліджень вивчали частоту використання різних моніторингових тестів для прогнозування різних відповідей (вірусологічної, серологічної, біохімічної відповідей) і стійкості до ЛАМ (Franca 2007; Gramenzi, 2011; Hsieh 2009; Llop 2009; Kim 2007; Park 2005; Thompson 2007). Два дослідження вивчали правила припинення лікування ЛАМ (Kim 2007A; Wang 2010). Цей розділ досліджує використання моніторингу для передбачення позитивної відповіді на лікування, прогнозування несприятливого розвитку вірусологічного прориву або стійкості (що може призвести до припинення або зміни лікування) і прогнозування сероконверсії/втрати з метою припинення лікування через досягнення успіху (ефективності). Дані про відповідь на лікування та вірусологічний прорив/стійкість наведені для всіх результатів і предикторів на двох форест-діаграмах у додатку G.

## Комбінована серологічна і вірусологічна відповіді

### Прогностичний фактор: кількісний рівень сироваткового HBeAg

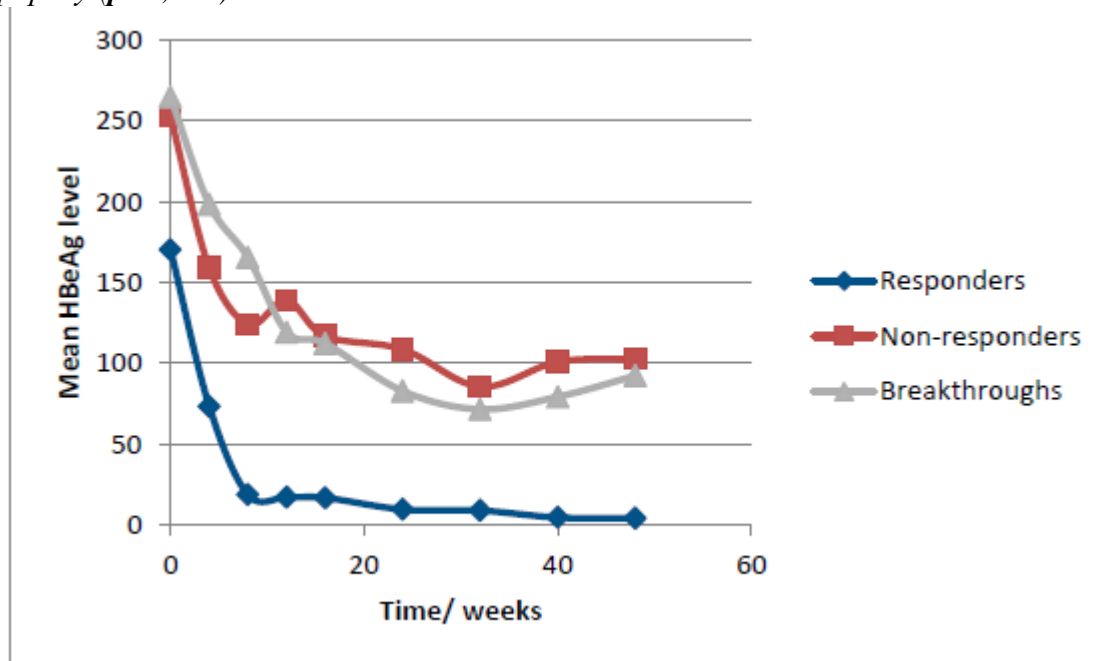
В одному ретроспективному дослідженні (Park 2005) HBeAg-позитивних раніше нелікованих пацієнтів з ХГВ (N=340) досліджувалося зниження рівня HBeAg з місячними інтервалами з метою прогнозування відповіді (сероконверсія HBeAg і ДНК ВГВ негативність у двох випадках принаймні з різницею в один місяць). Воно також використовувало серійні щомісячні вимірювання для визначення моделі реагування та проаналізувало корисність цих моделей для прогнозування довгострокової відповіді, використовуючи багатовимірну/багатофакторну регресію Кокса (див. нижче).

Пацієнти мали одну з трьох відповідей на лікування: відповідь, відсутність відповіді і вірусологічний прорив. Середні рівні HBeAg під час лікування у групі відповіді були значно нижчими, ніж у групі з відсутньою відповіді і групі прориву (Таблиця 264).

**Таблиця 264: Середні рівні HBeAg (частота дискретизації/рівня відсікання з місячними інтервалами під час лікування ЛАМ відповідно до типів відповідей (відповідь, відсутність відповіді і вірусологічний прорив) (Park 2005)\***

Тиждень	0	4	8	12	16	24	32	40	48
Гі, хто відповів (n=109)	170,2	73,3	18,8	17,2	16,9	9,7	9	4,7	4,3
Гі, хто не відповів (n=149)	252,5	158,8	124	138,9	116,8	108,6	85,6	100,9	102,7
Прорив (n=82)	264,6	198,2	165,5	119,2	112,2	82,8	71,6	79,3	92,3

\* середні рівні HBeAg були значно нижчі у тих, хто відповів, ніж в тих, хто не відповів, і у групі прориву ( $p < 0,001$ )



Пацієнти, які відповіли, мали найбільше максимальне зниження HBeAg за період дослідження, порівняно з тими, хто не відповів, і тими, хто мав прорив (Таблиця 268).



**Таблиця 265: Розподіл зниження рівня HBeAg з моменту початкового лікування відповідно до різних груп відповіді (Park 2005)**

Максимальне зниження HBeAg з початку лікування ЛАМ до моменту відповіді	Вірусологічна відповідь 48 тижнів		
	Ті, хто відповів (n, частота) (n=109)	Ті, хто не відповів (n, частота) (n=149)	Прорив (n, частота) (n=82)
<50%	1	37	13
50–74%	3	36	29
75–89%	2	29	13
90–98%	31	38	20
>99%	72	9	7

Були створені три групи в залежності від рівнів зниження HBeAg з метою опису змін структури HBeAg, порівняно з рівнем HBeAg до лікування, з періодичним моніторингом (вимірювання кожні 2 місяці, поки не настане сероконверсія) під час лікування ЛАМ:

1. Структура «зниження»: рівень HBeAg постійно знижується до більш ніж 90% від рівня до початку лікування за період дослідження (N=195).
2. Структура «зниження-зростання»: безперервне зниження до рівня більш ніж на 90% від рівня до початку лікування, а потім поступове зростання рівнів HBeAg (N=65).
3. Жодних змін чи коливань (N=80).

**Таблиця 266: Зміни в структурі кількісних рівнів HBeAg під час лікування у пацієнтів, які відповіли, тих, хто не відповів, і тих, хто мав прорив (Park 2005)**

Прогностичні фактори	Вірусологічні результати		
	Ті, хто відповів (n=109)	Ті, хто не відповів (n=149)	Прорив (n=82)
Постійне зниження до >90% від рівня HBeAg до початку лікування (n=195)	53,8%	42,1%	4,1%
Без змін/коливань (n=80)	2,5%	71,2%	26,3%
Постійне зниження до >90% від рівня HBeAg до початку лікування, потім постійне підвищення рівнів HBeAg (n=65)	3,1%	15,4%	81,5%

Різні структури HBeAg були розглянуті в якості предикторів відповіді (сероконверсії HBeAg) в багатофакторному регресійному аналізі Кокса (Таблиця 273). Автори не повідомляють, які саме фактори були введені в багатофакторний аналіз, хоча мається на увазі, що фактори зі значним впливом на одновимірний аналіз були включені. У випадку сероконверсії HBeAg вони включали: загальну тривалість лікування ЛАМ, рівень HBeAg до початку лікування, зміни структури рівнів HBeAg, рівні АЛТ до початку лікування і зниження рівня HBeAg від початку лікування до 8 тижня, для 109 подій.

**Таблиця 267: Співвідношення шансів прогностичних факторів сероконверсії HBeAg з використанням багатофакторної\* ступінчатої регресійної моделі Кокса (Park 2005)**

	Сероконверсія HBeAg; СШ 95% ДІ
Постійне зниження рівнів HBeAg до >90% % від рівня до початку лікування з часом	14,64 (95% ДІ 3,49 до 61,5)
* Постійне зниження до >90% % від рівня HBeAg до початку лікування, потім постійне підвищення рівнів HBeAg без зміни чи коливання плюс без змін чи коливань	1,0 (посилання)

\* Передбачається, що порівнюється з референтною групою, що включає пацієнтів з двох інших груп, тобто тих, хто мав безперервне зменшення >90% значень HBeAg до початку лікування, потім поступове збільшення рівнів HBeAg, і тих, хто не мав ніякої зміни або коливання (СШ=1,00).

У випадку конверсії HBeAg іншими значимими факторами були: тривалість лікування ЛАМ, рівні HBeAg до початку лікування та рівні АЛТ до початку лікування, всі як безперервні змінні.

### Вірусологічна відповідь

#### Прогностичний фактор: сироватковий рівень ДНК ВГВ

В одному ретроспективному дослідженні (Llor 2009) змішаної популяції (більшість HBeAg-негативних пацієнтів) вивчався моніторинг зміни у сироватковому рівні ДНК ВГВ (виміряні як середнє зниження  $\log_{10}$  вірусного навантаження або середнє зниження вірусного навантаження порівняно з вихідним) у різні моменти часу (12 і 24 тиждів) під час лікування ЛАМ (N=31) з метою прогнозування вірусологічної відповіді (рівень ДНК ВГВ <200 копій/мл) на 48-му тижні (Таблиця 268, 269). Автори дійшли висновку, що зниження ДНК ВГВ на 12-му тижні може передбачити вірусологічну відповідь впродовж 1 року в пацієнтів з ХГВ, які отримували ЛАМ, проте немає достатньої кількості даних, аби дослідити це більш детально, тому результати слід інтерпретувати з обережністю.

**Таблиця 268: Відмінності в структурі зниження ДНК ВГВ у пацієнтів, які відповіли, порівняно з тими, хто не відповів на ЛАМ (Llor 2009)**

Предиктор	Тижнів	Вірусологічна відповідь через 1 рік		
		Гі, хто відповів (n=16)	Гі, хто не відповів (n=15)	p
Середнє зниження вірусологічного навантаження (в $\log_{10}$ )	4	1,2 ( $\pm 1,8$ )	2,7 ( $\pm 1,3$ )	0,2
	12	2,7 ( $\pm 0,99$ )	2,7 ( $\pm 1,5$ )	0,9
	24	2,8 ( $\pm 1,2$ )	3,5 ( $\pm 1,3$ )	0,2
Середнє зниження вірусологічного навантаження порівняно з вихідним рівнем (%)	4	19,5 ( $\pm 26,3$ )	33,5 ( $\pm 13,6$ )	0,3
	12	49,2 ( $\pm 13,2$ )	38,3 ( $\pm 20,4$ )	0,03
	24	52,1 ( $\pm 14,5$ )	50,8 ( $\pm 15,4$ )	0,8

\* значення p статистично значуще (p < 0,05). Категорійні дані порівнювалися з t-критерієм Стьюдента (однофакторний аналіз).

**Таблиця 269: Площа під ROC-кривою на 12-му тижні від початку лікування ЛАМ (Llor 2009)**

	Площа під ROC-кривою
Зниження вірусологічного навантаження на 12-му тижні порівняно з вихідним рівнем (%)	0,675

Інше ретроспективне дослідження (Chan 2011) 53 HBeAg-негативних пацієнтів, які пройшли безперервне лікування ЛАМ впродовж як мінімум 12 місяців, досліджувало ДНК ВГВ на початку дослідження, через 6 місяців і в кінці лікування ЛАМ (середня тривалість 27 місяців) у прогнозуванні стійкої відповіді, яка визначається як ДНК ВГВ  $\leq 200$  МО/мл через 12 місяців спостереження після лікування. Рівні ДНК ВГВ на 6-му місяці або наприкінці лікування ЛАМ істотно не відрізнялися, але було дуже мало подій; дослідження не порівнювало прогностичну здатність рівнів вище і нижче порогового значення.

**Таблиця 270: Рівні ДНК ВГВ у прогнозуванні стійкої відповіді через 12 місяців після лікування**

	Ті, хто відповів	Ті, хто не відповів	<i>p</i>
ДНК ВГВ ( $\log_{10}$ МО/мл)			
6-ий місяць	2,2 (0,9)	2,4 (1,1)	0,68
Кінець лікування	2,0 (0,7)	2,5 (1,6)	0,56

\*середня тривалість лікування = 27 місяців

**Таблиця 271: ROC-криві для ДНК ВГВ на 6-му і 12-му місяцях**

	Площа під ROC-кривою (95% ДІ)	<i>p</i>
6-ий місяць		
Абсолютний рівень ДНК ВГВ	0,46 (0,26–0,66)	0,69
Зниження ДНК ВГВ	0,52 (0,31–0,73)	0,83
Кінець лікування		
Абсолютний рівень ДНК ВГВ	0,44 (0,24–0,63)	0,55
Зниження ДНК ВГВ	0,51 (0,27–0,72)	0,96

\* середня тривалість лікування = 27 місяців

В одному проспективному дослідженні (Kim 2007) (N=221) змішаної групи HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів, вивчалось, чи моніторинг ДНК ВГВ впродовж 6 місяців після початку лікування ЛАМ прогнозував втрату HBeAg на 12-му або 24-му місяці після початку лікування. Популяція була розділена на 2 групи: 1) пацієнти з негативним рівнем ДНК ВГВ (N=204) і 2) пацієнти з постійно позитивним рівнем ДНК ВГВ (n=17); 78 осіб мали втрату HBeAg через 12 місяців і 124 через 24 місяців; всі з першої групи. Автори припустили, що в цій групі може бути рекомендовано раннє припинення лікування. Тим не менше, число пацієнтів з постійно позитивним ДНК ВГВ було невеликим (N=17).

**Таблиця 272: Кумулятивні рівні втрати HBeAg на 12-му і 24-му місяці після початку лікування ЛАМ у пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ або постійно позитивним рівнем ДНК ВГВ (Kim 2007A)**

Рівні ДНК ВГВ під час перших 6 місяців лікування	Кумулятивний рівень втрати HBeAg**	
	12 місяців після початку прийому ЛАМ	24 місяці після початку прийому ЛАМ
Група 1 (рівень ДНК ВГВ $<2,83 \times 10^5$ копій/мл) (n=204)	78 (38%)	124 (61%)
Група 2 (постійно позитивний рівень ДНК ВГВ) (n=17)	0 (0)	0(0)
<b>Нескориговане співвідношення шансів для першої групи порівняно з другою</b>	21,72 (95% ДІ від 1,29 до 366,31) для рівня другої групи 0%	21,31 (95% ДІ від 1,27 до 357,49) для рівня другої групи 0%
<i>p</i>	<i>p</i> <0,001*	<i>p</i> <0,001*

\* Значення *p* проаналізовані за допомогою U-тесту Манна-Уїтні і точного критерію Фішера для перевірки на відмінності між двома групами.

\*\* Кумулятивний рівень розраховується за методом Каплана-Мейєра і логарифмічного рангового критерію.

### Прогностичний фактор: рівні HBsAg

В одному ретроспективному дослідженні (Chan 2011) 53 HBeAg-негативних пацієнтів, які пройшли безперервне лікування ЛАМ впродовж як мінімум 12 місяців, вивчалися кількісні рівні HBsAg на початку дослідження, через 6 місяців і в кінці лікування ЛАМ (в

середньому 27 місяців) у прогнозуванні стійкої відповіді, що визначається як ДНК ВГВ  $\leq 200$  МО/мл через 12 місяців спостереження після лікування. Пацієнти отримували ЛАМ впродовж 34 місяців (СВ  $\pm 23$ , діапазон 12–76). Тільки 9 пацієнтів (17%) досягли стійкої відповіді.

Результати показали, що рівні HBsAg були значно нижчими у групі тих, хто відповів через 6 місяців і в кінці лікування, порівняно з тими, хто не відповів. Окрім того, зниження HBsAg було значно більшим порівняно з вихідним рівнем на 6-му і 12-му місяці (кінець лікування). Площа під ROC-кривою, як правило, більша в кінці лікування, ніж на 6-му місяці, що свідчить про те, що вимірювання HBsAg в кінці лікування (в середньому 27 місяців) було більш точним, ніж на 6-му місяці, аби передбачити стійку відповідь через 12 місяців після лікування. Тим не менш, було тільки 9 подій, тому ці висновки слід інтерпретувати з обережністю.

**Таблиця 273: Кількісні рівні HBsAg і зниження HBsAg порівняно з вихідним рівнем для прогнозування стійкої відповіді через 12 місяців після лікування**

	Ті, хто відповів	Ті, хто не відповів	<i>p</i>
HBsAg ( $\log_{10}$ МО/мл)			
Базовий рівень	2,9 (1,4)	3,3 (0,6)	0,38
6-ий місяць	2,1 (1,1)	3,2 (0,5)	0,001
Кінець лікування*	0,8 (1,7)	3,1 (0,6)	<0,001
Зниження рівня HBsAg порівняно з базовим			
6-ий місяць	0,8 (1,0)	0,03 (0,40)	<0,001
Кінець лікування	2,1 (1,7)	0,2 (0,5)	<0,001

\* середня тривалість лікування = 27 місяців

**Таблиця 274: ROC-криві по HBsAg на початку лікування, на 6-му і 12-му місяцях**

	Площа під ROC-кривою (95% ДІ)	<i>p</i>
6-ий місяць		
Абсолютний рівень HBsAg	0,84 (0,69–0,99)	0,001
Зниження рівня HBsAg	0,75 (0,55–0,94)	0,011
Кінець лікування		
Абсолютний рівень HBsAg	0,91 (0,78–1,00)	<0,001
Зниження рівня HBsAg	0,96 (0,89–1,00)	<0,001

\* середня тривалість лікування = 27 місяців

Дослідження повідомило про частку пацієнтів, які мали стійку відповідь через 12 місяців після лікування відповідно до точки відсікання  $3 \log_{10}$  МО/мл:

**Таблиця 275: Відсоток пацієнтів з падінням HBsAg < або  $\geq 0,7 \log_{10}$  МО/мл через 6 місяців лікування ЛАМ зі стійкою відповіддю (Chan 2011)**

Прогностичні фактори	Стійка відповідь через 12 місяців		Нескориговане СШ (95% ДІ)
	СТВ (n=9)	Немає СТВ (n=44)	
HBsAg $> 3 \log_{10}$ МО/мл	6	9	7,78 (95% ДІ 1,62 до 37,3) для ризику нижче порогового значення 8%
HBsAg $\leq 3 \log_{10}$ МО/мл	3	35	

В дослідженні також наводяться графіки Каплана-Мейера, які досліджували прогностичну цінність різних значень точок відсікання HBsAg в кінці лікування ЛАМ для стійкої відповіді через 12 місяців після лікування і для серокліренсу HBsAg. Логарифмічне

рангове значення  $p$  було значущим для двох розглянутих порогових значень: HBsAg вище  $2 \log_{10}$  МО/мл в кінці лікування і зниження HBsAg більш ніж на  $1 \log_{10}$  МО/мл.

### Біохімічна відповідь

#### Прогностичний фактор: ДНК ВГВ

В одному проспективному дослідженні (Kim 2007) (N=221) змішаної групи HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів, вивчалось, чи моніторинг ДНК ВГВ впродовж 6 місяців після початку лікування ЛАМ передбачає нормалізацію АЛТ через 6 і 12 місяців після початку лікування. Популяція була розділена на 2 групи: 1) пацієнти з рівнями ДНК ВГВ, які не визначаються (N=204) і 2) пацієнти з рівнями ДНК ВГВ, які постійно визначаються (N=17). Результати наведені в таблиці 276, де також розраховане співвідношення шансів. Автори припустили, що у групі з постійним позитивним ДНК ВГВ може бути рекомендовано раннє припинення лікування. Тим не менше, число пацієнтів з постійно позитивним ДНК ВГВ було невеликим, тому результати слід інтерпретувати з обережністю.

**Таблиця 276: Рівні нормалізація АЛТ через 6 і 12 місяців після початку лікування ЛАМ у пацієнтів з негативними рівнями ДНК ВГВ чи позитивними (Kim 2007a)**

Прогностичні фактори під час перших 6 місяців лікування	Рівень нормалізації АЛТ	
	6 місяців після початку прийому ЛАМ	12 місяців після початку прийому ЛАМ
Група 1 (негативний рівень ДНК ВГВ) (n=204)	161 (79%)	145 (71%)
Група 2 (позитивний рівень ДНК ВГВ) (n=17)	8 (47%)	5 (28%)
Нескориговане співвідношення шансів	4,21 (95% ДІ 1,53 до 11,56)	5,90 (95% ДІ 1,99 до 17,48)
$p$	$p < 0,003$	$p < 0,001$

\* Значення  $p$  проаналізовані за допомогою U-тесту Манна-Уїтні і точного критерію Фішера для перевірки на відмінність між двома групами.

#### Вірусологічний прорив

Вірусологічний прорив – це збільшення рівня ДНК ВГВ у пацієнтів, які вже досягли відповіді на лікування. Його можна розглядати як один з перших проявів медикаментозної стійкості.

#### Прогностичний фактор: кількісні сироваткові рівні HBsAg (зниження HBsAg)

Один ретроспективний аналіз проспективного когортного дослідження 42 пацієнтів – 9 (21%) з цирозом печінки (Gramenzi 2011) – досліджував, чи можуть кількісні сироваткові рівні HBsAg (оцінюються кожні 6 місяців) прогнозувати майбутній вірусологічний прорив у HBeAg-негативних пацієнтів, які проходили довготривале лікування ЛАМ (N=42). Загалом, 35/41 пацієнтів мали вірусологічний прорив. Дослідження показало, що HBsAg (зниження нижче порівняно з вище  $0,7 \log_{10}$ /мл) прогнозує вірусологічний прорив, в той час як рівень ДНК ВГВ (позитивний, негативний) на 6-му місяці лікування ЛАМ не був достовірним прогностичними факторами (Таблиці 277, 278, 279, 280).

**Таблиця 277: Кумулятивна частота вірусологічного прориву (в середньому 27 місяців)**

(N=42)	Кумулятивна поширеність вірусологічного прориву за весь час
12 місяців	3 (7%)
24 місяці	11 (27%)
36 місяців	26 (63%)

(N=42)	Кумулятивна поширеність вірусологічного прориву за весь час
60 місяців	31 (73%)

\* Кумулятивна поширеність вірусологічного прориву оцінювалася за методом Каплана-Мейєра.

**Таблиця 278: Відсоток пацієнтів з падінням < або  $\geq 0,7 \log_{10}$  МО/мл впродовж 6 місяців лікування ЛАМ з вірусологічним проривом (N=41) (Gramenzi 2011)**

Прогностичні фактори у період між початком лікування та 6 місяцем	Вірусологічний прорив	Вірусологічний прорив до 60 місяців		Нескориговане СШ (95% ДІ)
		Вірусологічний прорив	Немає вірусологічного прориву	
Зниження HBsAg < $0,7 \log_{10}$ МО/мл		35/38 (92%)	3/38 (8%)	71,00 (95% ДІ 3,01 до 1673,63) для високого ризику зниження 0%
Зниження HBsAg $\geq 0,7 \log_{10}$ МО/мл		0/3 (0%)	3/3 (100%)	

**Таблиця 279: Відсоток пацієнтів з рівнями ДНК ВГВ (позитивними чи негативними) впродовж 6 місяців лікування ЛАМ з вірусологічним проривом (N=41) (Gramenzi 2011)**

Прогностичні фактори у період між початком лікування та 6 місяцем	Вірусологічний прорив	Вірусологічний прорив до 60 місяців		Нескориговане СШ (95% ДІ)
		Вірусологічний прорив	Немає вірусологічного прориву	
Позитивний рівень ДНК ВГВ ( $\geq 6$ МО/мл)		12/13 (93%)	1/13 (7%)	2,61 (95% ДІ 0,27 до 24,94) для ризику негативного рівня ДНК 82%
Негативний рівень ДНК ВГВ (< 6 МО/мл)		23/28 (82%)	5/28 (18%)	

**Таблиця 280: Відсоток ДНК ВГВ-негативних пацієнтів з падінням < або  $\geq 0,7 \log_{10}$  МО/мл впродовж 6 місяців лікування ЛАМ з вірусологічним проривом (N=28) (Gramenzi 2011)**

Прогностичні фактори у період між початком лікування та 6 місяцем	Вірусологічний прорив	Вірусологічний прорив до 60 місяців		Нескориговане СШ (95% ДІ)
		Вірусологічний прорив	Немає вірусологічного прориву	
HBsAg < $0,7 \log_{10}$ МО/мл		23/25 (92%)	2/25 (8%)	65,80 (95% ДІ 2,58 до 1675,70) для більш високого ризику зниження 0%
HBsAg $\geq 0,7 \log_{10}$ МО/мл		0/3 (0%)	3/3 (100%)	

#### **Прогностичний фактор: кількісний рівень сироваткового HBeAg**

В одному ретроспективному дослідженні (Park 2005) HBeAg-позитивних раніше нелікованих пацієнтів з ХГВ (N=340) досліджувалося зниження рівня HBeAg з інтервалом в один місяць з метою прогнозування вірусологічного прориву (поява ДНК ВГВ у двох випадках з інтервалом не менше 1 місяця один від одного). Воно використовувало послідовні щомісячні вимірювання для визначення характеру/моделей відповіді і проаналізувало ефективність цих моделей для прогнозування довгострокової відповіді, використовуючи

багатофакторну регресію Кокса (див. нижче). Більш детальну інформацію дивись у цьому ж дослідженні вище.

Були розглянуті різні форми HBeAg в якості предикторів вірусного прориву у багатофакторному регресійному аналізі Кокса (Таблиця 281). Автори чітко не повідомили, які фактори були введені в багатофакторний аналіз, але мається на увазі, що фактори зі значним впливом на одновимірний аналіз були включені. У випадку вірусологічного прориву вони включали: зміну структури рівнів HBeAg, загальну тривалість лікування ЛАМ і рівні ДНК ВГВ до лікування, для 80 подій. Було відзначено, що у групі прориву зміна рівня HBeAg почалася приблизно на 32-му тижні лікування.

**Таблиця 281: Співвідношення шансів прогностичних факторів сероконверсії HBeAg та вірусологічного прориву з використанням багатофакторної\* ступінчастої регресійної моделі Кокса (Park 2005)**

	Вірусологічний прорив; СШ (95% ДІ)
Постійне зниження >90% рівня HBeAg до лікування, потім постійне підвищення HBeAg	19,7 (95% ДІ 7,74 ДО 49,97)**
Без зміни або коливання	10,17 (95% ДІ 3,83 ДО 27,0)**

\*\* порівняно з референтною групою пацієнтів, які мали рівень HBeAg, який постійно знижується з часом >90% з рівня до лікування (СШ=1,00).

В багатофакторному аналізі не було ніяких інших значних предикторів вірусологічного прориву.

Автори дійшли висновку, що зміна структури кількісних рівнів HBeAg шляхом періодичного моніторингу під час лікування ЛАМ може прогнозувати не тільки відповідь на лікування, але і раннє розпізнавання вірусологічного прориву.

#### Прогностичний фактор: ДНК ВГВ

В одному дослідженні (Kim 2007a) змішаної популяції HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів (N=221) було виділено дві групи пацієнтів: з постійно позитивним рівнем ДНК ВГВ ( $2,83 \times 10^5$  копій/мл) під час перших 6 місяців після початку лікування ЛАМ, і з негативними рівнями ДНК ВГВ впродовж перших 6 місяців після початку лікування ЛАМ; вірусологічний прорив в останній групі був визначений як повернення до рівнів, які можна виявити, а прорив у першій групі був визначений як повернення сироваткового ДНК до рівнів, які можна виявити під час лікування. Рівень прориву був значно вищим у групі з рівнями, які можна постійно виявити (Таблиця 282). Дослідження показало, що у цій групі пацієнтів рекомендується раннє припинення лікування ЛАМ.

**Таблиця 282: Кумулятивні рівні вірусологічного прориву через 12 місяців після початку лікування ЛАМ у пацієнтів з позитивними та негативними рівнями ДНК ВГВ (Kim 2007A)**

Прогностичний фактор під час перших 6 місяців лікування	Кумулятивний рівень вірусологічного прориву** через 12 місяців після початку прийому ЛАМ	Нескориговане СШ і значення <i>p</i>
Група 1 (не можна виявити ДНК ВГВ) (n=204)	43 (21%)	6,86 (95% ДІ 2,40 до 19,62) для ризику негативного рівня ДНК 21%; <i>p</i> <0,001*
Група 2 (постійно позитивна ДНК ВГВ) (n=17)	11 (63%)	

\* Значення *p* проаналізовані за допомогою U-тесту Манна-Уїтні і точного критерію Фішера для перевірки на відмінності між двома групами.

\*\* Кумулятивний рівень розраховується за методом Каплана-Мейєра і логарифмічного рангового критерію.

### Прогностичний фактор – стійкість до ЛАМ

Одне невелике проспективне дослідження (Franca 2007) 28 HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів щомісяця спостерігало за появою стійкості до ЛАМ (YMDD мутант). Вісім пацієнтів (29%) мали вірусологічний прорив, і всі вони були пов'язані з появою варіантів YMDD, виявлених в 7, 21 і 35% пацієнтів через 6, 12 і 18 місяців відповідно. Поява стійкості до ЛАМ також була пов'язана із загостренням АЛТ (визначається як збільшення АЛТ >3×ВМН від нормального рівня). Це дослідження вважається занадто малим, щоб робити достовірні висновки.

### Стійкість

#### Прогностичний фактор: ДНК ВГВ

В одному проспективному дослідженні (N=85) (Thompson 2007) змішаної популяції HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів досліджувалась роль моніторингу рівнів ДНК ВГВ кожні 3 місяці в прогнозуванні стійкості до ЛАМ (мутації YMDD на секвенуванні). Автори повідомили, що у жодного пацієнта не розвинулась резистентність до ЛАМ до 9 місяців лікування; частка пацієнтів, у яких розвинулась резистентність до ЛАМ, склала 6%, 31% і 51% через 12, 24 і 48 місяців. Окрім того, позитивний рівень ДНК ВГВ ( $10^5$  копій/мл), впродовж 6 місяців лікування ЛАМ були прогностичними факторами раннього розвитку стійкості до ЛАМ, і даний результат був статистично значущим. Співвідношення ризиків було отримане з багатофакторного аналізу на основі 11 змінних для 26 подій, який надає невелике співвідношення подія/змінна; тільки 54 пацієнти були включені в аналіз (Таблиця 283).

**Таблиця 283: Прогностична цінність позитивних рівнів ДНК ВГВ для стійкості до ЛАМ у групі з 85 HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів**

Прогностичні фактори	Результат: розвиток стійкості до ЛАМ (n=26)	
	Співвідношення ризиків (95% ДІ)*	p*
Позитивний рівень ДНК (> $10^5$ копій/мл) через 6 місяців лікування ЛАМ	4,73 (95% ДІ 1,49 до 15,0)	0,008

\* Співвідношення ризиків надається для розвитку резистентності до ЛАМ з моделі пропорційних ризиків Кокса, включаючи наступні змінні: наявність мутації G1896A, персистуюча ДНК ВГВ через 6 місяців, вік, стать, етнічна приналежність, базовий рівень ДНК ВГВ, базовий рівень АЛТ, статус HBeAg, оцінка фіброзу, виражений фіброз (F3/4), генотип, у вибірці 54 пацієнтів (критеріями виключення для цього аналізу були розвиток резистентності до ЛАМ (N=26), припинення лікування (N=27), продовження лікування (N=29) або втрата пацієнта (N=3).

#### 12.1.3.8 Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні АДФ

##### Вірусологічна відповідь

#### Прогностичний фактор: ДНК ВГВ

В одному невеликому ретроспективному дослідженні (Llor 2009) вивчалася моніторингова зміна рівнів сироваткової ДНК ВГВ [виміряна як середнє зниження вірусного навантаження ( $\log_{10}$ ) або середнє зниження вірусного навантаження порівняно з вихідним] у різні моменти часу (12 і 24 тижні) під час лікування АДФ (N=35) в прогнозуванні вірусологічної відповіді (негативний рівень ДНК ВГВ <200 копій/мл) на 48-му тижні (Таблиця 284, 285). На 24-му тижні зниження вірусного навантаження  $1 \log_{10}$  мало чутливість 93% і 80% негативну прогностичну цінність. Зниження ДНК ВГВ порівняно з вихідним рівнем на  $\leq 20\%$  мало 100%-ву чутливість і 100% негативну прогностичну цінність. Автори дійшли висновку, що зниження ДНК ВГВ на 12-му і 24-му тижні може передбачити



вірусологічну відповідь впродовж 1 року у пацієнтів з ХГВ, які отримували АДФ; кількість пацієнтів незначна і результати слід інтерпретувати з обережністю.

**Таблиця 284: Відмінності в структурі зниження ДНК ВГВ у пацієнтів, які відповіли, проти тих, які не відповіли на лікування АДФ (Llor 2009)**

Прогностичні фактори	Тиждень	Вірусологічна відповідь через 1 рік		
		Гі, хто відповів	Гі, хто не відповів	<i>p</i>
Середнє зниження вірусологічного навантаження (в log <sub>10</sub> )	4	1,6 (1,1)	0,8 (1,4)	0,2
	12	2,4 (1,1)	1,3 (1,3)	0,03*
	24	2,6 (1,2)	1,3 (1,2)	0,006*
Середнє зниження вірусологічного навантаження порівняно з вихідним рівнем (%)	4	32,1 (17,6)	11 (21,9)	0,05
	12	46,6 (13,9)	19,9 (20)	0,001*
	24	49,3 (12,7)	21,1 (19,8)	<0,001*

\* значення *p* статистично значуще ( $p < 0,05$ ). Категорійні дані порівнювалися з *t*-критерієм Стьюдента (однофакторний аналіз).

**Таблиця 285: Площа під ROC-кривою на 12-му і 24-му тижні від початку лікування FLA (Llor 2009)**

Адефовір	Площа під ROC-кривою
Зниження вірусологічного навантаження порівняно з вихідним рівнем (%)	
12-ий тиждень	0,83
24-ий тиждень	0,9
Зниження вірусологічного навантаження у log <sub>10</sub>	
12-ий тиждень	0,77
24-ий тиждень	0,79

### 12.1.3.9 Пацієнти з ХГВ, які перебувають на лікуванні ЕТВ

Три проспективні спостережені дослідження (Lee 2001A, Jung 2010A, Chon 2011) були визначені для порівняння різної частоти контрольних досліджень з метою прогнозування відповіді на лікування серед раніше нелікованих пацієнтів з ХГВ, які отримують ЕТВ.

Включені три дослідження, націлені на різні типи відповіді на ЕТВ і результати, представлені нижче окремо за типом відповіді:

#### Вірусологічна відповідь

Два проспективних дослідження (Lee 2011A, Chon 2011) були виявлені для перевірки зв'язку між частотою моніторингу і вірусологічною відповіддю, що оцінюється за негативними рівнями ДНК ВГВ у пацієнтів, які отримували ЕТВ. Однак, в цих дослідженнях наводяться різні порогові значення негативних рівнів ДНК ВГВ і в різну частоту моніторингу, тому результати представлені нижче окремо для кожного дослідження.

Дослідження Lee 2011A представляє окремі багатофакторні аналізи для HBeAg-позитивних (N=59) і негативних пацієнтів (N=42). Це дослідження розглядало прогностичну здатність контрольних досліджень на 3-му, 6-му і 12-му місяці (рівні ДНК ВГВ, що неможливо виявити методом ПЛР, середній рівень HBsAg, рівень HBsAg <3 000 МО/мл через 3 місяці) для оцінки вірусологічної відповіді (ДНК ВГВ <50 копій/мл) через 12 і 24 місяці ЕТВ (Таблиці 286, 287, 288). Багатофакторний аналіз проводився на основі змінних, які були значимими в однофакторному аналізі ( $p < 0,05$ ): для HBeAg-позитивних пацієнтів було 4 змінні і 24 подій для 12-місячного результату вірусологічної відповіді і 8 змінних і 25 подій

для 24-місячного результату. Для HBeAg-негативних пацієнтів було 2 змінні і 28 подій для 12-місячного результату. Не було ніяких істотних предикторів для 24-місячного результату.

**Таблиця 286: Значення прогностичних факторів для прогнозування вірусологічної відповіді через 12 місяців лікування ЕТВ у HBeAg-позитивних пацієнтів з ХГВ (за результатами багатофакторного аналізу)**

Прогностичні фактори	Вірусологічна відповідь (рівень ДНК ВГВ, що неможливо виявити ПЛР через 12 місяців)		СШ (95% ДІ) і значення $p^*$
	Вірусологічна відповідь (n=24)	Немає вірусологічної відповіді (n=35)	
<b>Зниження ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 3 місяці</b>			
Негативна ДНК ВГВ (<50 копій/мл)	12 (50%)	2 (6,3%)	0,001
Позитивна ДНК ВГВ (≥50 копій/мл)	12 (50%)	33 (93,6%)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 6 місяців</b>			
Негативна ДНК ВГВ (<50 копій/мл)	12 (50%)	4 (11,4%)	0,092
Позитивна ДНК ВГВ (≥50 копій/мл)	12 (50%)	31 (88,6%)	
<b>Середнє <math>\log_{10}</math> МО/мл, середнє (СВ)</b>			0,423
- Базовий рівень			
-3 місяці	3,26 (1,11)	3,86 (1,01)	
-6 місяців	2,83 (1,07)	3,49 (0,89)	
-12 місяців	3,06 (0,97)	3,52 (0,78)	
<b>Рівні HBsAg через 3 місяці, n (%)</b>			
HBsAg <3 000 МО/мл	17 (77,3%)	14 (43,8%)	СШ 18,0 (95% ДІ від 3,43 до 94,60) $p=0,001$
HBsAg ≥3 000 МО/мл	7 (22,7%)	21 (56,2%)	

\* значення  $p$  отримують з багатофакторного аналізу. Результати були скориговані з урахуванням зниження кількості пацієнтів з негативною ДНК ВГВ через 3 і 6 місяців, середньою HBsAg ( $\log_{10}$  МО/мл), HBsAg <3 000 МО/мл через 3 місяці

NS: статистично не значуще

**Таблиця 287: Значення прогностичних факторів для прогнозування вірусологічної відповіді через 24 місяці лікування ЕТВ у HBeAg-позитивних пацієнтів з ХГВ (за результатами багатофакторного аналізу)**

Прогностичні фактори	Вірусологічна відповідь (негативна ДНК ВГВ за результатами ПЛР через 24 місяці)		СШ і значення $p^*$
	Вірусологічна відповідь (n=25)	Немає вірусологічної відповіді (n=10)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 3 місяці</b>			
Негативна ДНК ВГВ (<50 копій/мл)	9 (39,1%)	0	0,686

Прогностичні фактори	Вірусологічна відповідь (негативна ДНК ВГВ за результатами ПЛР через 24 місяці)		СШ і значення $p^*$
	Вірусологічна відповідь (n=25)	Немає вірусологічної відповіді (n=10)	
Позитивна ДНК ВГВ ( $\geq 50$ копій/мл)	14 (60,1%)	10 (100%)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 6 місяців</b>			
Негативна ДНК ВГВ (<50 копій/мл)	10 (40%)	0	0,408
Позитивна ДНК ВГВ ( $\geq 50$ копій/мл)	15 (60%)	10 (100%)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 12 місяців</b>			
Негативна ДНК ВГВ (<50 копій/мл)	16 (64%)	0	0,998
Позитивна ДНК ВГВ ( $\geq 50$ копій/мл)	9 (36%)	10 (100%)	
<b>Середнє <math>\log_{10}</math> МО/мл, середнє (СВ)</b>	<b>HBsAg,</b>		
- Вихідний рівень	3,23 (1,11)	4,33 (0,76)	0,218
-3 місяці	2,82 (1,09)	4,01 (0,40)	0,982
-6 місяців	2,97 (1,00)	3,98 (0,38)	0,253
-12 місяців	3,04 (0,82)	3,87 (0,25)	0,219
<b>Рівень HBsAg через 3 місяці, n (%)</b>			
HBsAg <3 000 МО/мл	17 (73,9%)	1 (11,1%)	СШ 49,0 (95% ДІ 2,53 до 948,6) $p=0,010$
HBsAg $\geq 3$ 000 МО/мл	8 (26,1%)	9 (88,9%)	

\* Значення  $p$  отримують з багатофакторного аналізу. Результати були скориговані з урахуванням зниження кількості пацієнтів з негативним рівнем ДНК ВГВ через 3, 6 і 12 місяців, середньою HBsAg ( $\log_{10}$  МО/мл) на початку лікування, через 3, 6 і 12 місяців, HBsAg <3 000 МО/мл через 3 місяці

**Таблиця 288: Значення прогностичних факторів для прогнозування вірусологічної відповіді через 12 місяців лікування ЕТВ у HBsAg-негативних пацієнтів з ХГВ (за результатами багатофакторного аналізу)**

Прогностичні фактори	Вірусологічна відповідь: негативна ДНК ВГВ за результатами ПЛР через 12 місяців		значення $p^*$
	Вірусологічна відповідь (n=28)	Без вірусологічної відповіді (n=14)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 3 місяці</b>			
Негативний рівень ДНК ВГВ (<50 копій/мл)	22 (78,6%)	8 (57,1%)	Статистично незначуще однофакторному аналізу
Позитивний рівень ДНК ВГВ ( $\geq 50$ копій/мл)	6 (21,4%)	6 (42,9%)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 6 місяців</b>			

Прогностичні фактори	Вірусологічна відповідь:		значення $p^*$
	негативна результатами місяців	ДНК ВГВ за ПЛР через 12	
Негативний рівень ДНК ВГВ (<50 копій/мл)	18 (64,3%)	2 (14,3%)	СШ 11,12 (95% ДІ 1,89 до 65,31) $p=0,008$
Позитивний рівень ДНК ВГВ ( $\geq 50$ копій/мл)	10 (33,7%)	12 (85,7%)	
<b>Середнє HBsAg, <math>\log_{10}</math> МО/мл, середнє (СВ)</b>			Статистично незначуще в однофакторному аналізі
- Вихідний рівень	2,98 (0,79)	3,22 (0,42)	
-3 місяці	3,05 (0,53)	3,16 (0,35)	
-6 місяців	3,18 (0,56)	3,24 (0,34)	
<b>Рівень HBsAg через 3 місяці, n (%)</b>			
HBsAg <3 000 МО/мл	19 (70,4%)	11 (78,6%)	Статистично незначуще в однофакторному аналізі
HBsAg $\geq 3$ 000 МО/мл	8 (19,6%)	3 (21,4%)	

\* значення  $p$  отримують з багатофакторного аналізу; результати були скориговані на цироз печінки і негативний рівень ДНК ВГВ впродовж 6 місяців

NS: статистично не значуще; числа, виділені жирним – статистично значущі ( $p < 0,05$ )

Дослідження Chop 2011 вивчало роль частоти тестування рівнів ДНК ВГВ і зниження ДНК ВГВ порівняно з вихідним рівнем через 24 і 48 тижнів з метою прогнозування вірусологічної відповіді (яка визначається як негативний рівень ДНК ВГВ <12 МО/мл) наприкінці 2-х років прийому ЕТВ. Дослідження включало змішану популяцію НВеАг-позитивних (72%) і НВеАг-негативних (28%) пацієнтів з ХГВ. Після 2-х років лікування ЕТВ 139/420 пацієнтів (79,4%) досягли вірусологічної відповіді.

Спираючись на площу під ROC-кривою, автори використали оптимальну точку відсікання рівнів ДНК ВГВ на 48-му тижні (часткова ВВ) з метою прогнозування вірусологічної відповіді в кінці 2-х років лікування ЕТВ; рівень ДНК ВГВ 35 МО/мл (2,24  $\log_{10}$  копій/мл), 174 копій/мл) як було встановлено, мав найбільш оптимальну точку відсікання для прогнозування вірусної відповіді через 2 роки.

**Таблиця 289: Розподіл пацієнтів через 2 роки лікування ЕТВ за оптимальною частковою вірусологічною відповіддю (ЧВВ) на 48-му тижні**

	Пацієнти з вірусологічною відповіддю N (%)	Пацієнти без вірусологічної відповіді N (%)
<b>Оптимальна точка відсікання для ДНК ВГВ* на 48 тижні</b>		
>35 МО/мл (часткова вірусологічна відповідь)	10	31 (86,1%)
$\leq 35$ МО/мл (позитивна вірусологічна відповідь)	129 (92,8%)	5

Позитивна прогностична цінність склала 96,3% і негативна прогностична цінність склала 75,6%. Оптимальна точка відсікання визначалася за максимальним індексом Йодена (чутливість+ специфічність-1)

Автори також підсумували, що пацієнти з частковою вірусологічною відповіддю (ЧВВ) (>35 МО/мл) через 48 тижнів показали значно вищий ризик виявлення ДНК ВГВ в

кінці 2 років лікування ЕТВ, ніж пацієнти зі сприятливою вірусологічною відповіддю на 48-му тижні ( $\leq 35$  МО/мл) (СШ 79,9 – інформації щодо довірчого інтервалу не було)

### Серологічна відповідь

Були визначені два дослідження для перевірки зв'язку між прогностичними факторами під час лікування і серологічною відповіддю в кінці річного лікування ЕТВ для НВеАg-позитивних пацієнтів з ХГВ. В одному з досліджень (Lee 2011) серологічна відповідь оцінювалася з точки зору втрати або сероконверсії НВеАg, в той час як інше дослідження (Jung 2010A) визначало серологічну відповідь як зниження рівня НВsАg  $>1 \log_{10}$  МО/мл порівняно з вихідним рівнем.

Дослідження Lee 2011A порівнювало в багатофакторному аналізі прогностичне значення позитивних рівнів ДНК ВГВ ( $<50$  копій/мл) і НВsАg (вимірюваний як середні значення і в точці відсікання  $<3\,000$  МО/мл) через 3, 6 і 12 місяців лікування з метою прогнозування втрати/сероконверсії НВеАg через 12 і 24 місяці ЕТВ (Таблиця 290, 291). Було 8 змінних і 20 подій через 12 місяців і 5 змінних і 18 подій через 24 місяців.

**Таблиця 290: Частота прогностичних факторів за серологічною відповіддю через 12 місяців лікування ЕТВ для НВеАg-позитивних пацієнтів з ХГВ**

Прогностичні фактори	Серологічна відповідь (втрата/сероконверсія НВеАg) через 12 місяців		СШ (95% ДІ), значення $p^*$
	Серологічна відповідь (n=20)	Без серологічної відповіді (n=39)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 3 місяці</b>			
Негативний рівень ДНК ВГВ ( $<2\,000$ копій/мл)	9 (47,4%)	5 (13,9%)	СШ 4,43 (95% ДІ 1,03 до 19,16) $p=0,046$
Позитивний рівень ДНК ВГВ	11 (52,6%)	34 (86,1%)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 6 місяців</b>			
Негативний рівень ДНК ВГВ	9 (45%)	7 (17,9%)	0,884
Позитивний рівень ДНК ВГВ			
<b>Середнє НВsАg, <math>\log_{10}</math> МО/мл, середнє (СВ)</b>			
- Вихідний рівень	2,98 (1,26)	3,79(0,83)	0,629
-3 місяці	2,72 (1,21)	3,49 (0,79)	0,601
-6 місяців	2,85 (1,10)	3,60 (0,60)	0,550
-12 місяців			
<b>Рівні НВsАg через 3 місяці, n (%)</b>			
НВsАg $<3\,000$ МО/мл	16 (84,2%)	15 (42,9%)	СШ 5,34 (95% ДІ 1,23 до 23,22) $p=0,026$
НВsАg $\geq 3\,000$ МО/мл	4	24	

\* Результати багатофакторного аналізу скоригували результати для ефекту середнього гемоглобіну, мг/дл (SCB), середньої НВsАg ( $\log_{10}$  МО/мл), НВsАg  $<3\,000$  МО/мл через 3 місяці, цифри, виділені жирним шрифтом, були статистично значущими ( $p<0,05$ )

**Таблиця 291: Частота прогностичних факторів за серологічною відповіддю через 24 місяці лікування ЕТВ для НВеАg-позитивних пацієнтів з ХГВ**

Прогностичні фактори	Серологічна відповідь (втрата/сероконверсія НВеАg) через 24 місяці		Значення $p^*$
	Серологічна відповідь (n=18)	Без серологічної відповіді (n=17)	

Прогностичні фактори	Серологічна відповідь (втрата/сероконверсія HBeAg) через 24 місяці		Значення $p^*$
	Серологічна відповідь (n=18)	Без серологічної відповіді (n=17)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 3 місяці</b>			
Негативний рівень ДНК ВГВ	7 (43,8%)	2 (12,5%)	Статистично незначуще в однофакторному аналізі
Позитивний рівень ДНК ВГВ	11 (56,2%)	15 (87,5%)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 6 місяців</b>			
Негативний рівень ДНК ВГВ	7 (38,9%)	3 (17,6%)	Статистично незначуще в однофакторному аналізі
Позитивний рівень ДНК ВГВ	11 (61,1%)	14 (82,4%)	
<b>ДНК ВГВ за результатами ПЛР, n (%) через 12 місяців</b>			
Негативний рівень ДНК ВГВ	11 (61,1%)	5 (29,4%)	Статистично незначуще в однофакторному аналізі
Позитивний рівень ДНК ВГВ	7 (39,1%)	12 (70,6%)	
<b>Середнє HBsAg, <math>\log_{10}</math> МО/мл, середнє (СВ)</b>			
- Вихідний рівень	2,98 (1,19)	4,14 (0,67)	0,046
-3 місяці	2,71 (1,27)	3,60 (0,65)	0,239
-6 місяців	2,85 (1,12)	3,73 (0,47)	0,239
-12 місяців	2,98 (0,93)	3,59 (0,49)	0,438
<b>Рівень HBsAg через 3 місяці, n (%)</b>			
HBsAg <3 000 МО/мл	12 (75%)	6 (37,5%)	Статистично незначуще в однофакторному аналізі
HBsAg $\geq$ 3 000 МО/мл	6 (25%)	11 (62,5%)	

Багатофакторний аналіз показав, що негативний рівень ДНК ВГВ (<2 000 копій/мл) і HBsAg <3 000 МО/мл через 3 місяці були незалежними прогностичними факторами серологічної відповіді (втрата/сероконверсія HBeAg) через 12 місяців.

Друге дослідження (Jung 2010A) представило результати щодо зв'язку між частотою прогностичних факторів (нормалізація АЛТ, негативний рівень ДНК ВГВ, втрата і сероконверсія HBeAg) впродовж одного року прийому ЕТВ та серологічною відповіддю (зниження рівня HBsAg більш ніж на 1  $\log_{10}$  МО/мл порівняно з вихідним рівнем) наприкінці лікування для HBeAg-позитивних раніше нелікованих пацієнтів з ХГВ. Проте, ніякої додаткової інформації щодо частоти вимірювань прогностичних факторів для прогнозування відповіді на лікування не було.

#### 12.1.3.10 Пацієнти, які не проходять лікування

Три дослідження (Wong 2004, Lee 2002, Lee 2003) були визначені для вивчення прогностичної ролі прогностичних факторів на пізню відповідь у пацієнтів з ХГВ без лікування ЛАМ.

#### Вірусологічна відповідь

В одному проспективному когортному дослідженні (Lee 2003) спостерігалися 46 з 49 пацієнтів, які зазнали втрати/сероконверсії HBeAg під час лікування ЛАМ і погодилися

отримувати розширене лікування ЛАМ від 6 до 12 місяців. Це дослідження вивчало роль рівнів ДНК ВГВ в момент припинення прийому ЛАМ для прогнозування вірусологічного рецидиву через 6 і 12 місяців після лікування ЛАМ. Вірусологічний рецидив був визначений як поява (після лікування) сироваткового ДНК ВГВ і/або HBeAg у двох послідовних тестах.

Автори повідомили, що більша частина пацієнтів з рівнем ДНК ВГВ >1 000 копій/мл на момент припинення прийому ЛАМ зазнала вірусологічного рецидиву через 6 і 12 місяців після лікування (67% і 73% відповідно) порівняно з пацієнтами з рівнем ДНК ВГВ <1 000 копій/мл (Таблиця 292, 293).

**Таблиця 292: Значення рівня ДНК ВГВ при припиненні лікування ЛАМ для прогнозування рецидиву через 6 місяців після лікування у 46 пацієнтів, які зазнали сероконверсії HBeAg під час лікування ЛАМ**

	Кумулятивний рівень рецидиву (через 6 місяців) (n=22)	Кумулятивний рівень відсутності рецидиву (через 6 місяців) (n=24)
<b>Рівень ДНК ВГВ на момент припинення прийому ЛАМ (копій/мл)</b>		
<200 (n=19)	5 (26%)	14 (74%)
200–1 000 (n=12)	6 (50%)	6 (50%)
>1 000 (n=15)	11 (67%)	4 (33%)

**Таблиця 293: Значення рівня ДНК ВГВ при припиненні лікування ЛАМ для прогнозування рецидиву через 12 місяців після лікування у 46 пацієнтів, які зазнали сероконверсії HBeAg під час лікування ЛАМ**

	Кумулятивний рівень рецидиву (через 12 місяців) (n=25)	Кумулятивний рівень відсутності рецидиву (через 12 місяців) (n=21)
<b>Рівень ДНК ВГВ на момент припинення прийому ЛАМ (копій/мл)</b>		
<200 (n=19)	7 (37%)	12 (63%)
200–1 000 (n=12)	7 (58%)	5 (42%)
>1 000 (n=15)	11 (73%)	4 (27%)

Був проведений багатофакторний аналіз ризиків Кокса; змінні не були явно зазначені, але включали вік, час до втрати/сероконверсії HBeAg та рівні ДНК ВГВ в момент припинення прийому ЛАМ, цироз печінки, історію попереднього лікування ІФН. Були три незалежні прогностичні фактори рецидиву:

- для «вищого рівня ДНК ВГВ» (не конкретизовано): СШ 1,79 (95% ДІ від 1,10 до 2,91);
- час до втрати/сероконверсії HBeAg: СШ 1,12 (95% ДІ від 1,01 до 1,25) на місяць;
- вік: СШ 1,06 (95% ДІ від 1,01 до 1,10) на рік.

#### 12.1.3.11 Комбінована відповідь

Дослідження Wong (2004) спостерігало 34 з 58 пацієнтів, які мали резистентність до ЛАМ впродовж не менше 2-х років після завершення 5-річного лікування ЛАМ і дослідило роль рівнів АЛТ більш ніж у два рази вищих порівняно з ВМН і позитивним рівнем ДНК ВГВ (>10<sup>6</sup> копій/мл), виміряним в кінці лікування ЛАМ для прогнозування загострення АЛТ. Загострення АЛТ було визначено як рівень АЛТ, що  $\geq 5 \times$  ВМН разом з позитивним рівнем ДНК ВГВ при подальшому спостереженні після припинення прийому ЛАМ.

Автори повідомляють, що загострення АЛТ після припинення лікування ЛАМ було значно пов'язаним з рівнем АЛТ на момент припинення лікування ЛАМ (табл. 60). Авторі відзначили, що, оскільки більшість (5/7) загострень АЛТ сталися впродовж 6-ти місяців після припинення лікування ЛАМ, ретельний моніторинг впродовж перших 6-ти місяців після лікування має важливе значення, особливо якщо рівень АЛТ збільшується, при припиненні прийому ЛАМ. Однак цей аналіз був однофакторним і інші фактори можуть вплинути на результат, до того ж кількість подій була невеликою.

Інше ретроспективне дослідження (Lee 2002) 42 HBeAg-позитивних пацієнтів повідомило про зв'язок між рівнями ДНК ВГВ, виміряними на 2-му місяці лікування і під час сероконверсії з рецидивом впродовж 6-ти місяців після лікування ЛАМ. Рецидив був визначений як повторна поява сироваткового ДНК ВГВ і збільшення АЛТ  $>3 \times \text{ВМН}$  впродовж 6-ти місяців після закінчення лікування ЛАМ. Результати однофакторного аналізу показали, що ДНК ВГВ на 2-му місяці лікування не були пов'язані з рецидивом впродовж 6-ти місяців. Однак, пацієнти з рівнем ДНК ВГВ  $>4,7 \times 10^3$  геномів/мл, виміряним на момент сероконверсії, були майже в два рази [СШ 1,95 (1,42, 2,67)] більш схильні зазнати рецидиву впродовж 6-ти місяців після закінчення лікування ЛАМ порівняно з пацієнтами, рівень ДНК ВГВ яких був менше заданого порогового значення (табл. 42).

**Таблиця 294: Рівень ДНК ВГВ на 2-му місяці лікування і під час сероконверсії для прогнозування рецидиву в 124 HBeAg-позитивних пацієнтів**

ДНК ВГВ, виміряна на 2-му місяці лікування			
	Рецидив впродовж 6 місяців після лікування ЛАМ	СШ (95% ДІ) однофакторне	<i>p</i> *
<b>Рівень ДНК ВГВ (геномів/мл) на другому місяці лікування</b>			
$>4,7 \times 10^3$	10/15 (66,7%)	1,524 (0,79–2,95)	0,2
$<4,7 \times 10^3$	7/16 (43,8%)	1	
$>10 \times 10^3$	7/12 (58,3%)	1,09 (0,58–2,1)	0,76
$<10 \times 10^3$	10/19 (52,6%)	1	
$>20 \times 10^3$	5/9 (55,6%)	1,02 (0,51–2,05)	0,96
$<20 \times 10^3$	12/22 (54,5%)	1	
$>50 \times 10^3$	2/4 (50%)	0,9 (0,51–2,05)	0,84
$<50 \times 10^3$	15/27 (55,6%)	1	
<b>ДНК ВГВ (геномів/мл), виміряна в кінці сероконверсії</b>			
$>4,7 \times 10^3$	5/5 (100%)	1,95 (1,42–2,67)	0,04
$<4,7 \times 10^3$	19/37 (51,4%)	1	

\* Значення *p* були отримані з критеріїв  $\chi^2$ ; цифри, виділені жирним шрифтом, були статистично значущими (*p* < 0,05)

Інше дослідження (Wang 2010A) HBeAg-позитивних пацієнтів, які отримували ЛАМ (N=125) та були серопозитивні до HBsAg і HBeAg впродовж більше 6-ти місяців і відповідали критерію припинення Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD)\*, спостерігалися в середньому впродовж 24 місяців; 62/125 пацієнтів також отримували ІФН $\alpha$  на початку лікування ЛАМ впродовж 6-ти місяців. Популяція була поділена на тих, які досягли сероконверсії (N=82), і тих, які досягли втрати HBeAg (N=43), а потім була досліджена частота подальших рецидивів. Кумулятивна частота рецидивів до 60 місяців після припинення прийому ЛАМ показана в табл. 295, Серед пацієнтів, які досягли сероконверсії, була розрахована 5-річна кумулятивна частота рецидивів, згрупована за загальною тривалістю лікування (<18 проти  $\geq 18$  місяців лікування) (Таблиця 296). Автори припустили, що припинення прийому ЛАМ є розумним вибором для пацієнтів, які підтримували сероконверсію впродовж як мінімум 6-ти місяців і чия загальна тривалість лікування становить не менше 18 місяців.

\*критерії AASLD: отримання  $\geq 6$  місяців додаткового лікування ЛАМ після досягнення HBeAg сероконверсії/втрати з негативними рівнями ДНК ВГВ згідно аналізу ПЛР і нормальним рівнем АЛТ плюс принаймні 12 місяців лікування для пацієнтів, які перенесли сероконверсію або принаймні 18 місяців лікування для тих, хто зазнав втрати HBeAg.



**Таблиця 295: Кумулятивний рівень рецидиву після припинення прийому ЛАМ в різний час спостереження (Wang 2010)**

Спостереження (місяці)	Група А (сероконверсія HBeAg), n (%)	Група В (втрата HBeAg), n (%)
1	0 (0)	0 (0)
2	9 (11)	8 (18,6)
3	12 (14,6)	10 (23,3)
4	13 (15,9)	12 (27,9)
6	17 (20,8)	12 (27,9)
9	18 (22,1)	14 (32,6)
12	19 (23,4)	15 (35)
18	20 (25)	16 (37,7)
24	20 (25)	16 (37,7)
36*	20 (25)	17 (41,1)
48	21 (29,4)	17 (41,1)
60	21 (29,4)	17 (41,1)

**Таблиця 296: Кумулятивний рівень рецидиву, згрупований за загальною тривалістю лікування пацієнтів, які досягли сероконверсії (N=82) (Wang 2010)**

	5-річний кумулятивний рівень рецидиву*
<18 міс. лікування	43/72 (60%)
≥18 міс. лікування	3/10 (25,1%)

\*логарифмічний ранговий критерій  $p=0,002$

### 12.1.3.12 Діти і молоді люди з ХГВ

В одному невеликому ретроспективному дослідженні (Nagata 1999) 22 пацієнтів досліджувалася роль позитивних рівнів ДНК ВГВ в різні моменти часу впродовж лікування ІФН  $\alpha$  для прогнозування вірусологічної відповіді на це лікування (визначається як позитивні рівні ДНК ВГВ і сероконверсія HBeAg впродовж 18 місяців після завершення лікування) серед HBeAg-позитивних дітей (віком 2–14 років). За даними було розраховане нескориговане співвідношення шансів (Таблиця 297).

**Таблиця 297: Частота позитивного рівня ДНК ВГВ (шляхом гібридизації та кількісної ПЛР) за вірусологічною відповіддю у вибірці з 22 HBeAg дітей, які перебувають на лікуванні ІФН  $\alpha$ \***

Позитивний рівень ДНК ВГВ шляхом гібридизації та кількісної ПЛР	Вірусологічна відповідь впродовж 18 місяців після закінчення лікування (n=10)	Відсутність відповіді впродовж 18 місяців після закінчення лікування (n=12)	Нескориговане СШ (95% ДІ)
Позитивний рівень ДНК ВГВ через 4–7 тижні			
- шляхом гібридизації	-8/10	-12/12	3,95 (95% ДІ від 0,14 до 108,09)
- шляхом кількісної ПЛР	-9/10	-12/12	

Позитивний рівень ДНК ВГВ гібридизації кількісної ПЛР шляхом	Вірусологічна відповідь впродовж 18 місяців після закінчення лікування (n=10)	Відсутність відповіді впродовж 18 місяців після закінчення лікування (n=12)	Нескориговане СШ (95% ДІ)
Позитивний рівень ДНК ВГВ через 8–15 тижнів - шляхом гібр - шляхом кількісної ПЛР	-2/10 -9/10	-12/12 -12/12	3,95 (95% ДІ від 0,14 до 108,09)
Позитивний рівень ДНК ВГВ через 16–24 тижні - шляхом гібр - шляхом кількісної ПЛР	-1/10 -5/10	-12/12 -12/12	29,00 (95% ДІ від 1,36 до 616,60)
Позитивний рівень ДНК ВГВ через 16–26 тижнів - шляхом гібр - шляхом кількісної ПЛР	-0/10 -5/10	-11/12 -12/12	29,00 (95% ДІ від 1,36 до 616,60)

\* Статистичний аналіз не був проведений авторами.

Автори дійшли висновку, що моніторинг ДНК ВГВ за допомогою кількісної ПЛР під час лікування ІФН  $\alpha$  може дозволити раннє прогнозування відповіді на ІФН  $\alpha$ , хоча це має бути підтверджено в проспективному дослідженні. Результати слід інтерпретувати з обережністю у зв'язку з невеликим обсягом вибірки дослідження.

#### 12.1.4 Економічні дані

##### Опубліковані джерела

Не було жодних опублікованих досліджень, які розглядали б це питання.

##### Питомі витрати

Витрати на моніторинг представлені нижче на розгляд ГРН.

##### Пегільований інтерферон альфа-2а (Пег-ІФН $\alpha$ -2а)

Таблиця 298: Моніторинг на токсичність через 0, 2, 4, 12, 24 і 32 тижні

Найменування	Вартість	Джерело витрат
Час з медсестрою –медсестра 7-ї категорії впродовж 20 хв	£47,33	PSSRU*
Загальний аналіз крові	£2,49	Shepherd 2006
Визначення печінкової функції	£4,12	Shepherd 2006
АЛТ	£0,59	Думка експертів
Сечовина та електроцити	£0,80	Думка експертів
Визначення функції щитовидної залози (лише на 12-му тижні)	£4,12	Shepherd 2006
<b>Всього</b>	<b>58,86</b>	

\*На основі собівартості у £142 на годину за контакт пацієнта з медсестрою 7-ї категорії, включаючи вартість кваліфікації

**Коментар робочої групи:** медсестри у Великій Британії поділяються на декілька категорій відповідно до посадових обов'язків. Від категорії залежить рівень заробітної плати.

PSSRU (Personal Social Services Research Unit) – Дослідницький відділ персональних соціальних послуг (<http://www.pssru.ac.uk/>).

**Таблиця 299: Моніторинг відповіді на лікування через 24 і 48 тижнів**

Найменування	Вартість	Джерело витрат
Час з лікарем – гепатолог на 20 хв	£176	Референтні ціни NHS**
HBeAg	£8,00	Думка експертів
ДНК ВГВ	£40,00	Думка експертів
АЛТ	£0,59	Думка експертів
HBsAg кількісно	£5,00	Думка експертів
<b>Всього</b>	<b>£230,00</b>	

\*\*На основі середньої національної вартості консультації з гепатологом

### Нуклеоз(т)иди

#### Ентекавір і ламівудин

**Таблиця 300: Моніторинг через 0, 4, 12 і потім кожні 6 місяців**

Найменування	Вартість	Джерело витрат
Час з медсестрою – медсестра 7-ї категорії впродовж 20 хв	£47,33	PSSRU*
Загальний аналіз крові	£2,49	Shepherd 2006
Визначення печінкової функції	£1,03	Думка експертів
Визначення функції нирок	£0,80	Думка експертів
Згортальна здатність крові	£3,80	Shepherd 2006
ДНК ВГВ	£40,00	Думка експертів
HBsAg якісно (окрім на 4-му тижні)	£5,00	Думка експертів
<b>Всього</b>	<b>£100,45</b>	

\*На основі собівартості у £142 на годину за контакт пацієнта з медсестрою 7-ї категорії, включаючи вартість кваліфікації

**Таблиця 301: Річна консультація (на 48-му тижні)**

Найменування	Вартість	Джерело витрат
Час з лікарем – гепатолог на 20 хв.	£176	Референтні ціни NHS**
HBeAg	£8,00	Думка експертів
ДНК ВГВ	£40,00	Думка експертів
АЛТ	£0,59	Думка експертів
HBsAg кількісно	£10,00	Думка експертів
<b>Всього</b>	<b>£235,00</b>	

\*\*На основі середньої національної вартості консультації з гепатологом

### Адефовір і тенофовір

**Таблиця 302: Моніторинг через 0, 4, 12 і потім кожні 6 місяців**

Найменування	Вартість	Джерело витрат
Час з медсестрою – медсестра 7-ї категорії впродовж 20 хв	£47,33	PSSRU*
Загальний аналіз крові	£2,49	Shepherd 2006
Визначення функції печінки	£1,03	Думка експертів
Визначення функції нирок	£0,80	Думка експертів
Згортальна здатність крові	£3,80	Shepherd 2006

Найменування	Вартість	Джерело витрат
Визначення фосфатів	£0,60	Думка експертів
Співвідношення протеїнів до креатиніну (в сечі)	£0,58	Думка експертів
ДНК ВГВ	£40,00	Думка експертів
HBsAg якісно (окрім на 4-му тижні)	£5,00	Думка експертів
<b>Всього</b>	<b>£101,63</b>	

\* На основі собівартості у £142 на годину за контакт пацієнта з медсестрою 7-ї категорії, включаючи вартість кваліфікації

**Таблиця 303: Річні консультації (на 48-му тижні)**

Найменування	Вартість	Джерело витрат
Час з лікарем – гепатолог на 20 хв	£176	Референтні ціни NHS**
НВеAg	£8,00	Думка експертів
ДНК ВГВ	£40,00	Думка експертів
АЛТ	£0,59	Думка експертів
HBsAg кількісно	£5,00	Думка експертів
<b>Всього</b>	<b>£230,00</b>	

\*\* На основі середньої національної вартості консультації з гепатологом

### Спостереження за пацієнтами, які є активними носіями

**Таблиця 304: Моніторинг на 24-му і 48-му тижні**

Найменування	Вартість	
Час з медсестрою – медсестра 7-ї категорії впродовж 20 хв	£47,33	PSSRU*
ДНК ВГВ	£40,00	Думка експертів
АЛТ	£0,59	Думка експертів
НВеAg антитіла	£8,00	Думка експертів
<b>Всього</b>	<b>£95,92</b>	

\* На основі собівартості у £142 на годину за контакт пацієнта з медсестрою 7-ї категорії, включаючи вартість кваліфікації

## 12.1.5 Доказові дані

### 12.1.5.1 Клінічні доказові дані

Для людей у фазі імунологічної толерантності гепатиту В (позитивний рівень ДНК ВГВ і нормальний рівень АЛТ) було два дослідження з вивчення моніторингу для прогнозування майбутньої реактивації. Одне показало у багатофакторному аналізі, що рівень АЛТ  $>5 \times \text{VMH}$  під час цієї фази прогнозував майбутню реактивацію, але не надав вказівок щодо частоти моніторингу (низька якість доказів). Багатофакторний аналіз в іншому невеликому дослідженні не виявив істотних прогностичних факторів щодо часу до майбутнього підвищення рівнів АЛТ, але показав збільшення абсолютних рівнів АЛТ близько 8% впродовж 3-х місяців спостереження (низька якість доказів).

У пацієнтів, які є неактивними носіями (НВеAg-негативні і з нормальним рівнем АЛТ), два дослідження вивчали моніторинг рівня АЛТ для прогнозування майбутніх загострень або підвищень АЛТ. Одне дослідження припустило, що мінімальний період моніторингу у 3 місяці зможе виявити близько 90% пацієнтів із загостреннями, але наявні дані не враховують пацієнтів, які вибули (дуже низька якість). Ще одне невелике дослідження в однофакторному аналізі показало, що рівні ДНК ВГВ  $>10\,000$  копій/мл через 12 місяців можуть передбачити майбутнє підвищення АЛТ; це порогове значення не було значущим через 6 місяців (низька якість). Інші високі порогові значення ДНК передбачали

підвищення АЛТ в більш ранні моменти моніторингу, але за рахунок виключення деяких людей, схильних до ризику (низька якість доказів).

Вісім досліджень вивчали моніторинг у людей з ХГВ, які отримували Пег-ІФН  $\alpha$  (або не Пег-ІФН  $\alpha$ ) (2a або 2b). Існувала варіабельність в рамках досліджень у вимірюванні повідомлених відповідей, втручань, прогностичних факторах і порогових значеннях, які використовуються, в строках моніторингу.

- Чотири дослідження повідомили про результати багатфакторних аналізів: одне невелике дослідження повідомило, що зниження HbSAg на 12-му тижні було прогностичним фактором стійкої відповіді, але це значення не було значущим на 8-му тижні (Пег-ІФН); інше дослідження (не Пег-ІФН) повідомило, що зміни в рівні ДНК не були достовірним прогностичним фактором відповіді на 8-му тижні, але зміна HBeAg через 8 тижнів була значущою; інше невелике дослідження (не Пег-ІФН) показало, що рівень ДНК ВГВ  $>5 \log_{10}$  копій/мл на 12-му тижні було незалежним прогностичним фактором рецидиву (всі докази низької якості). Останнє невелике дослідження (Пег-ІФН) повідомило про значний вплив на зниження ДНК ВГВ через 4, 8 і 12 тижнів і на зниження HbSAg через 12 тижнів, але ніяких СШ або навіть значень  $p$  не було вказано (дуже низька якість доказів).
- Нескоригований аналіз порівняння прогнозів для значень вище порогових значень порівняно з нижче порогових значень дозволив розглянути певні тенденції: доказова база була послідовною і дозволяла припустити, що моніторинг через 8 тижнів був найкоротшим моментом часу, при якому був виявлений істотний прогностичний ефект. Прогностичні фактори включають: зменшення щонайменше 90% рівнів HBeAg на 8-му і 12-му тижні (не Пег-ІФН); рівні HBeAg  $<10$  МО/мл через 24 тижні (Пег-ІФН); рівні ДНК ВГВ  $<5 \log_{10}$  копій/мл через 24 тижні (Пег-ІФН); зниження і рівні HbSAg  $>0,5 \log_{10}$  МО/мл (Пег-ІФН) (всі докази низької якості).
- Одне велике дослідження визначило моделі відповіді на лікування Пег-ІФН і виявило (в не скоригованому аналізі), що раннє (0–4 тижні) зниження більш ніж на  $1 \log_{10}$  копій/мл або затримка (4–32 тижнів) зниження на  $2 \log_{10}$  копій/мл ДНК ВГВ прогнозувало втрату HBeAg впродовж 24 тижнів спостереження після лікування (низька якість доказів).

Дев'ять досліджень вивчали моніторинг у людей з ХГВ, які отримували ЛАМ. Існувала мінливість в рамках досліджень у вимірюванні повідомлених відповідей, предикторах і порогових значеннях, які використовуються, і в часі моніторингу.

- Стосовно відповіді на лікування (сероконверсія HBeAg і негативний рівень ДНК ВГВ), одне велике ретроспективне дослідження визначено три моделі HBeAg на основі моніторингу з 2-місячними інтервалами і використало багатфакторний аналіз для визначення корисності цих моделей у прогнозуванні відповіді. Модель безперервного зменшення HBeAg до більш ніж 90% від вихідного рівня була сильним незалежним предиктором відповіді, порівняно з групою, що мала постійне зниження до 90% рівня з подальшим поступовим збільшенням, або групою без зміни/коливання рівнів HBeAg (середня якість доказів).
- Не скоригований аналіз порівняння прогнозів для значень вище порогових порівняно зі значеннями нижче порогових дозволив розглянути певні тенденції щодо відповіді: доказова база була послідовною і дозволяла припустити, що моніторинг через 6 місяців був найкоротшим моментом часу, при якому був виявлений істотний прогностичний ефект. Прогностичні фактори включають: негативні рівні ДНК ВГВ ( $<2,83 \times 10^5$  копій/мл) через 6 місяців (низька якість доказів); HbSAg  $>3 \log_{10}$  МО/мл через 6 місяців (дуже низька якість доказів).
- Стосовно вірусологічного прориву, не скоригований аналіз порівняння прогнозів для значень вище порогових порівняно зі значеннями нижче порогових дозволив розглянути певні тенденції щодо прориву: доказова база була послідовною і всі дослідження розглядали моніторинг через 6 місяців. Прогностичні фактори включають:

зниження HBsAg  $<0,7 \log_{10}$  МО/мл через 6 місяців (дуже низька якість доказів); постійно негативний рівень ДНК ВГВ  $>2,83 \times 10^5$  копій/мл через 6 місяців (низька якість доказів), але негативний рівень ДНК ВГВ  $>6$  МО/мл через 6 місяців не був значущим предиктором (дуже низька якість доказів).

- Стосовно вірусологічного прориву, одне велике ретроспективне дослідження визначило три моделі HBeAg на основі моніторингу з 2-місячними інтервалами і використало багатофакторний аналіз для дослідження корисності цих моделей в прогнозуванні вірусологічного прориву. Модель безперервного зменшення до 90% рівнів з подальшим поступовим збільшенням була сильним незалежним предиктором, як і була модель без змін або коливання рівня HBeAg, обидві порівняно з моделлю безперервного зменшення рівнів HBeAg до більш ніж 90% від вихідного рівня (середня якість доказів). У пацієнтів з вірусологічним проривом у групі прориву зміна рівня HBeAg почалася близько з 32 тижня лікування.
- Стосовно стійкості (мутації YMDD на секвенуванні), одне невелике дослідження використало багатофакторний аналіз, щоб показати, що позитивні рівні ДНК ВГВ ( $>10^5$  копій/мл) через 6 місяців лікування були незалежними предикторами (низька якість).

Одне невелике ретроспективне дослідження розглянуло моніторинг рівня ДНК ВГВ у пацієнтів, які отримували АДФ. Однофакторний аналіз показав, що зниження на  $1 \log_{10}$  копій/мл через 12 і 24 тижнів, але не через 4 тижні, було значущим предиктором вірусологічної відповіді (дуже низька якість доказів).

Два перспективних дослідження вивчали моніторинг у людей, які отримували лікування ЕТВ, але тільки одне дало порівняльні результати:

- Одне невелике дослідження провело багатофакторний аналіз і показало, що у пацієнтів, які були HBeAg-позитивним, значущими предикторами вірусологічної відповіді в кінці 12 місяців були: негативні рівні ДНК ВГВ  $<50$  копій/мл через 3 місяці, але не 6 місяців (лише значення *p*) і рівні HBsAg  $<3\ 000$  МО/мл через 3 місяці. Через 24 місяці лікування єдиним значущим незалежним предиктором був рівень HBsAg  $<3\ 000$  МО/мл через 3 місяці; негативні рівні ДНК ВГВ не були значущим предиктором. У пацієнтів, які були HBeAg-негативними, рівень ДНК ВГВ був значущим предиктором через 6 місяців, але не через 12 місяців (низька якість доказів) для вірусологічної відповіді через 12 місяців (низька якість доказів), і не було ніяких істотних предикторів результату через 24 місяців.
- Стосовно результату – серологічної відповіді через 12 місяців – негативні рівні ДНК ВГВ  $<2\ 000$  копій/мл були значущим предиктором на 3-му місяці, але не на 6-му місяці, а такими ж були рівні HBsAg  $<3\ 000$  на 3-му місяці. Стосовно результату через 24 місяців, рівні ДНК ВГВ і рівні HBsAg не були незалежними прогностичними факторами в будь-який момент час під час лікування (дуже низька якість доказів).

Три дослідження розглядали пацієнтів без лікування, досліджуючи моніторинг для прогнозування вірусологічного рецидиву через 6 і 12 місяців після припинення лікування ЛАМ у людей, які досягли сероконверсії/втрати: одне невелике дослідження провело багатофакторний аналіз і показало, що «вищі» рівні ДНК ВГВ в момент припинення лікування і час сероконверсії/втрати були значними незалежними прогностичними факторами вірусологічного рецидиву через 6 і 12 місяців після лікування (низька якість доказів). Однофакторний аналіз в невеликому ретроспективному дослідженні припустив, що ДНК ВГВ  $>4,7 \times 10^3$  копій/мл на момент сероконверсії був достовірним предиктором рецидиву (дуже низька якість доказів).

Одне невелике ретроспективне дослідження у дітей показало в не скоригованому аналізі, що позитивні рівні ДНК ВГВ через 16–24 тижні були достовірним предиктором відповіді на лікування ІФН  $\alpha$ , але вимірювання через 4–15 тижнів не були значущими (дуже низька якість доказів).

### 12.1.5.2 Економічні доказові дані

З цього питання не було виявлено економічних оцінок.

### 12.1.6 Рекомендації та посилання на докази

Рекомендації	<p><b>Моніторинг пацієнтів, які не відповідають критеріям противірусного лікування</b>  <b>Дорослі з НВеАg-позитивною хворобою в імунологічно толерантній фазі і фазі імунологічного кліренсу</b></p> <p>74. Здійснюйте моніторинг рівня АЛТ кожні 24 тижні у дорослих пацієнтів з НВеАg-позитивною хворобою, які знаходяться у фазі імунологічної толерантності [визначається активною реплікацією вірусу і нормальним рівнем АЛТ (менше 30 МО/мл у чоловіків і менше 19 МО/мл у жінок)].</p> <p>75. Здійснюйте моніторинг рівня АЛТ кожні 12 тижнів, принаймні три рази поспіль, якщо є збільшення рівня АЛТ.</p>
Відносні значення різних результатів	ГРН вирішила, що моніторинг АЛТ і ДНК ВГВ рівною мірою важливі для оцінки того, коли має бути розпочате лікування.
Компромiс між клінічними перевагами і шкодою	<p>Стосовно пацієнтів у фазі імунологічної толерантності ВГВ (позитивні рівні ДНК ВГВ і нормальний рівень АЛТ), було два дослідження з вивчення моніторингу для прогнозування майбутньої реактивації.</p> <p>Одне дослідження показало в багатофакторному аналізі, що рівень АЛТ &gt;5×ВМН на цьому етапі прогнозує майбутню реактивацію, але не надало рекомендацій щодо частоти моніторингу (низька якість доказів). Багатофакторний аналіз в іншому невеликому дослідженні не виявив істотних прогностичних факторів щодо часу до майбутнього зростання АЛТ, але показав збільшення абсолютних рівнів АЛТ близько 8% впродовж 3-х місяців спостереження.</p> <p>На думку ГРН, якщо після 12-ти тижнів моніторингу все ще підвищений рівень АЛТ без нормалізації рівня ДНК ВГВ, необхідно розпочати лікування.</p>
Економічні аспекти	ГРН оцінила вартість серологічних тестів на різних проміжках. Моніторинг пацієнтів кожні 24 тижні був визначений як менш затратний та не менш ефективний ніж моніторинг кожні 12 тижнів у пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ. Моніторинг кожні 12 тижнів вважається виправданим у пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ, для яких необхідно розпочинати лікування.
Якість доказів	Вважалося, що дані для прогнозування реактивації були низької якості. Обидва дослідження мали обмеження: одне проспективне дослідження (Chu 2007) використовувало багатофакторний аналіз регресійної моделі ризиків Кокса, але мало співвідношення подія/змінна менш ніж 10. Через те, що воно не досліджувало частоту моніторингу, дослідження вважалося лише частково застосовним. Друге дослідження було проаналізовано відповідним чином, але дані повинні були бути вилучені з однофакторних графіків Каплана-Мейєра.

Інші аспекти	<p>Рекомендація була заснована на обмежених клінічних даних і точках зору експертів ГРН.</p> <p>Було відзначено, що те, що буде вважатися за нормальний рівень АЛТ, буде відрізнятися між лабораторіями, що проводять дослідження, і, отже, не було можливості надати конкретний рівень формулюванню рекомендації.</p>
Рекомендації	<p><b>Дорослі з неактивним хронічним гепатитом В (фаза імунологічного контролю)</b></p> <p>76. Здійснюйте моніторинг рівнів АЛТ і ДНК ВГВ кожні 48 тижнів у дорослих пацієнтів з неактивним ХГВ [визначається як HBeAg-негативні у 2-х послідовних тестах з нормальним рівнем АЛТ (&lt;30 МО/мл у чоловіків і &lt;19 МО/мл у жінок) і ДНК ВГВ &lt;2 000 МО/мл].</p> <p>Розгляньте можливість частішого моніторингу (наприклад, кожні 12–24 тижнів) у пацієнтів з цирозом,<sup>xx</sup> в яких не виявляється ДНК ВГВ.</p> <p><b>Діти і молоді люди</b></p> <p>77. Здійснюйте моніторинг рівня АЛТ кожні 24 тижні у дітей та молодих людей з HBeAg-позитивною хворобою, які мають нормальний рівень АЛТ (&lt;30 МО/мл для чоловіків і &lt;19 МО/мл для жінок) без ознак вираженого фіброзу (стадія METAVIR &lt;F2 або стадія Ishak &lt;3).</p> <p>78. Щорічно оглядайте дітей і молодих людей з HBeAg-негативним гепатитом, які мають нормальний рівень АЛТ (&lt;30 МО/мл для чоловіків і &lt;19 МО/мл для жінок), не мають ознак вираженого фіброзу (стадія METAVIR &lt;F2 або стадія Ishak &lt;3) і мають рівень ДНК ВГВ &lt;2 000 МО/мл.</p> <p>79. Оглядайте кожні 12 тижнів дітей і молодих людей з HBeAg-негативним гепатитом, які мають аномальні рівні АЛТ (<math>\geq 30</math> МО/мл для чоловіків і <math>\geq 19</math> МО/мл для жінок) і рівень ДНК ВГВ &gt;2 000 МО/мл.</p>
Відносні значення різних результатів	ГРН вирішила, що моніторинг рівнів АЛТ і ДНК ВГВ рівною мірою важливі в якості результатів для людей, які є неактивними носіями.

<sup>xx</sup> Як визначено в рекомендації 17.



Компромiс між клінічними перевагами і шкодою	<p>У людей, які є неактивними носіями (HBeAg-негативні і нормальний рівень АЛТ), два дослідження вивчало моніторинг рівня АЛТ для прогнозування майбутніх загострень або збільшень рівня АЛТ. Одне дослідження припустило, що мінімальний період моніторингу у 3 місяці зможе виявити близько 90% пацієнтів із загостреннями, але наявні дані не враховують виключених пацієнтів.</p> <p>Тим не менш, ГРН відзначила, що популяція дослідження включала частину пацієнтів зі значним фіброзом печінки, і що пацієнти, які страждали на загострення АЛТ, були більш схильні мати 2 або 3 стадію фіброзу. ГРН вважала, що якщо було продемонстровано, що пацієнти не мають істотного фіброзу, то рівні АЛТ можна контролювати рідше.</p> <p>Ще одне невелике дослідження показало в одновимірному аналізі, що рівні ДНК ВГВ &gt;10 000 копій/мл через 12 місяців можуть передбачити майбутнє зростання АЛТ; це порогове значення не було значущим через 6 місяців (низька якість доказів). Нижче 10 000 копій/мл лише 2,9% пацієнтів зазнали підвищення рівня АЛТ через 1 рік і через 6 місяців.</p> <p>Інші порогові значення (30 000 і 50 000 копій/мл) були менш дискримінантними (мали менше не скориговане СШ) і мали більшу частку пацієнтів нижче порогового значення з підвищеним рівнем АЛТ (обидва рівні мали близько 20% на 1 рік). Порогове значення у 100 000 копій/мл було найбільш дискримінантним навіть на 6-му місяці, причому 41% пацієнтів вище порогового значення мали підвищений рівень АЛТ, але кількість пацієнтів вище цього порогового значення була низькою.</p> <p>ГРН заявила, що в даний час більшість клінік у Великій Британії в цій групі пацієнтів проводять тестування ДНК ВГВ щорічно після біопсії печінки або неінвазивного тесту, що підтверджують мінімальний фіброз і рівень ДНК ВГВ &lt;10 000 копій/мл (&lt;2000 МО/мл). Меншість (приблизно 1 на 20) HBeAg-негативних пацієнтів буде мати активну форму цирозу, незважаючи на низькі рівні ДНК ВГВ.</p> <p>ГРН заявила, що для того, щоб класифікувати пацієнтів на тих, хто має нормальний рівень АЛТ, і тих, хто має низьку концентрацію ДНК ВГВ, ці тести повинні бути проведені принаймні двічі (впродовж 6 місяців) після першого звернення, щоб зрозуміти перебіг хвороби.</p>
Економічні аспекти	<p>ГРН розглянула витрати на виконання серологічних тестів у різні проміжки часу. Моніторинг пацієнтів також, як було вирішено, не підлягає обговоренню, зокрема, на Пег-ІФН. Моніторинг пацієнтів кожні 48 тижнів вважався менш дорогими і настільки ж ефективним, як і моніторинг кожні 12 тижнів.</p>

Якість доказів	<p>До огляду доказів увійшли два дослідження: одне проспективне дослідження розглядало лише 43 пацієнтів, які мали загострення, і зробило з цього висновки; воно не взяло до уваги будь-які виключення пацієнтів. Окрім того, ГРН вважала це дослідження щонайменш частковим непрямим доказом через наявність певного числа пацієнтів зі значним фіброзом печінки; дані вважалися дуже низької якості.</p> <p>Інше досить невелике проспективне дослідження (Feld 2007) повідомило дані щодо часу до настання події і розробило однофакторні графіки Каплана-Мейєра, не беручи до уваги інші предиктори, визначені за результатами багатофакторного аналізу. Ми розрахували не скориговане СШ для порівняння ефекту вище порогового значення порівняно з нижче порогового значення, так що вони, можливо, були спотворені. Це, однак, було належним чином проведено дослідження, і воно було належним чином проаналізованим, приймаючи відповідні точки зору щодо коливання протікання HBeAg-негативної хвороби; дані вважалися низької якості.</p>
Інші аспекти	<p>Рекомендація була заснована на клінічних даних та експертних оцінках ГРН.</p> <p>ГРН не вважала, що була необхідність стежити за більшістю пацієнтів частіше, ніж раз на рік, але зазначила, що якби рівень АЛТ був підвищений, пацієнта слід було контролювати частіше. Це враховує характер коливання негативної хвороби.</p> <p>ГРН також розглянула інший окремий випадок людей, які мали високі перехідні рівні еластографії (<math>\geq 11</math> кПа, що вказує на цироз печінки), але які також мали негативні рівні ДНК ВГВ (див. Посилання на рівні доказовості рекомендацій у розділі 8). Цим пацієнтам не буде пропонуватися противірусне лікування, поки їх концентрація ДНК ВГВ не почне виявлятися, але ГРН була стурбована тим, що зростання рівнів до можливості виявлення повинне бути виявлене швидко через ризик декомпенсації у пацієнтів з цирозом печінки. Тому ГРН рекомендує більш частий контроль у цій групі і запропонувала 12–24 тижнів.</p>

Рекомендації	<p><b>Моніторинг пацієнтів, що приймають протівірусне лікування Діти, молодь і дорослі, які приймають Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a</b></p> <p>80. Здійснюйте моніторинг техніки ін'єкцій і побічних ефектів щотижня впродовж першого місяця лікування Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a.<sup>yy</sup></p> <p>81. Здійснюйте моніторинг повного аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електроліту) і функції щитовидної залози (і у дітей маси тіла і зросту), перш ніж почати лікування Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a і через 2, 4, 12, 24, 36 і 48 тижнів після початку лікування для виявлення побічних ефектів.<sup>zz</sup></p> <p>82. Здійснюйте моніторинг рівня ДНК ВГВ, кількісного рівня HBsAg і статусу HBeAg перед початком лікування Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, щоб визначити відповідь на лікування.<sup>aaa</sup></p> <p><b>Припинення лікування Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a</b></p> <p><b>Діти та молодь</b></p> <p>83. Розгляньте можливість припинення лікування Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a через 24 тижні після початку лікування, якщо рівень ДНК ВГВ знизився менш ніж на <math>2 \log_{10}</math> МО/мл і/або якщо рівень HBsAg <math>&gt;20\,000</math> МО/мл.</p> <p><b>Дорослі з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом і компенсованою хворобою печінки – див. рекомендацію 42</b></p> <p><b>Дорослі з HBeAg-негативним хронічним гепатитом і компенсованою хворобою печінки</b></p> <p>84. Розгляньте можливість припинення лікування Пег-ІФН <math>\alpha</math>-2a через 24 тижнів після початку лікування, якщо рівень ДНК ВГВ знизився менш ніж на <math>2 \log_{10}</math> МО/мл і рівень HBsAg не зменшився, і розгляньте можливість терапії другої лінії відповідно до рекомендації 48.</p>
--------------	---

<sup>yy</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>zz</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>aaa</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

Відносні значення різних результатів	<p>ГРН вважає, що моніторинг рівня ДНК ВГВ і статусу HBsAg при лікуванні Пег-ІФН були найбільш значущими факторами того, чи продовжувати лікування Пег-ІФН.</p> <p>Результати повинні вимірюватися не менше ніж через 6 місяців після припинення лікування; вірусологічна відповідь, серологічна відповідь і їх поєднання вважалися важливими, але втрата HBeAg і HBsAg були найкращими оцінками. ГРН використовувала графіки, щоб подивитися на тенденції результатів.</p> <p>При розгляді правила припинення лікування (через відсутність відповіді) ГРН розглянула, чи правило дозволило виокремлення серед пацієнтів в прогнозуванні відповіді на лікування (це означає наявність статистично значущого співвідношення шансів наявності порівняно з відсутністю предикторів). ГРН також вирішила, що негативна прогностична цінність (НПЦ) повинна бути щонайменше 95%, щоб уникнути припинення лікування пацієнтами, які могли легко досягти відповіді; ГРН враховувала довірчий інтервал співвідношення шансів і НПЦ.</p>
Компроміс між клінічними перевагами і шкодою	<p>Кілька досліджень розглядали моніторинг у пацієнтів з ХГВ, які отримували пегільований (або неpegільований) ІФН <math>\alpha(2a</math> або <math>2b)</math>. Існувала мінливість в рамках досліджень у вимірюванні наведених відповідей, втручаннях, предикторах і порогових значеннях, які використовуються, і в часі моніторингу. Тим не менш, доказова база постійно демонструвала позитивний вплив спостереження за пацієнтами, які перебували на лікуванні ІФН.</p> <p>Більшість аналізів були нескориговані на фактори або були багатофакторними аналізами з обмеженнями, але в цілому вони показали, що вимірювання через 12 тижнів було таким же прогностичним фактором, що і вимірювання через 24 тижнів, але вимірювання через 8 тижнів менш імовірно було предиктором відповіді на лікування. Дослідження показали, що моніторинг HBsAg, ДНК ВГВ і HBeAg був значущим прогностичним фактором.</p> <p>У HBeAg-позитивних пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дані з одного великого дослідження показали, що рівень HBsAg <math>&lt;1\ 500</math> МО/мл через 12 або 24 тижні не такий хороший показник, як рівень HBsAg <math>&lt;20\ 000</math> МО/мл при прогнозуванні вірусологічної відповіді після лікування, але нижче порогове значення краще для прогнозування кліренсу HBsAg (більш високе порогове значення не було статистично достовірним при виділенні пацієнтів з високим і низьким ризиком). Для сероконверсії HBeAg через 24 тижні після процедури не було великої різниці між пороговими значеннями, і НПЦ становило лише 73%.</li> <li>• Суттєвої різниці між генотипами В і С для сероконверсії HBeAg в даному дослідженні не було.</li> <li>• Дані з двох досліджень показали, що рівень ДНК ВГВ є досить хорошим предиктором відповіді, при чому зниження на <math>2\ \log_{10}</math> або більше дає обґрунтовану дискримінацію, хоча НПЦ значно менша, ніж 95% для сероконверсії.</li> </ul> <p>Одне велике дослідження HBeAg-позитивних пацієнтів досліджувало щомісячні періодичні вимірювання рівнів ДНК ВГВ з метою виявлення моделей поведінки та здатності передбачити відповідь. П'ять моделей відповіді на лікування Пег-ІФН визначили (в нескоригованому аналізі), що раннє (0–4 тижні) зниження більш ніж на <math>1\ \log_{10}</math> копій/мл або</p>

	<p>затримка (4–32 тижнів) зниження на <math>2 \log_{10}</math> копій/мл ДНК ВГВ передбачали втрату HBeAg на 24-му тижні спостереження після лікування порівняно з пізньою відповіддю через 32–52 тижнів або відповідь після лікування чи відсутність відповіді. Аналіз показує, що найкращий предиктор включає раннє зниження і затримку [раннє зниження <math>&gt;1 \log_{10}</math> (до 4-х тижнів) і затримка зниження <math>&gt;2 \log_{10}</math> (до 32 тижнів)]. Для прогнозування втрат HBeAg через 6 місяців після лікування модель ранньої відповіді (до 4-х тижнів) не дає достатньої дискримінації, і НПЦ також не була достатньо високою. Це значно покращилося, коли була включена затримка відповіді.</p> <p>У HBeAg-негативних пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У трьох дослідженнях зміна рівня HBeAg між вихідним і на 12-му тижні, сама по собі, не відповідала вимогам статистично значущого співвідношення шансів для НПЦ більш ніж 95% з вузьким довірчим інтервалом. Були певні дані, що підтверджують кращу прогностичність вимірювань через 24 тижні, але щодо цього було багато невизначеності. Оптимальний рівень HBeAg був неясним і повинен бути досліджений.</li> <li>• Зміна на <math>2 \log_{10}</math> або більше рівня ДНК ВГВ через 12 тижнів мала відносно невисоку прогностичну цінність у валідаційних дослідженнях (статистично недостовірно і НПЦ 75%).</li> <li>• В одному невеликому дослідженні (Rijckborst 2010) були отримані правила припинення лікування для пацієнтів, які не мали зниження HBeAg і зниження менше <math>2 \log_{10}</math> копій/мл рівня ДНК ВГВ через 12 тижнів. Це правило припинення лікування не було підтвержене як високоефективне в оціночному дослідженні того ж автора (Rijckborst 2012), і навіть оригінальне дослідження мало широкий довірчий інтервал для НПЦ (від 83 до 100%).</li> <li>• Може існувати вплив генотипу на правило припинення лікування, але доказів занадто мало, щоб бути впевненими у цьому. Цілком можливо, що гірша дискримінація правила у пацієнтів з не-D генотипом є наслідком меншого розміру вибірки.</li> </ul> <p>Ще одне дослідження (Lampertico 2012) провело багатофакторний аналіз з низьким числом подій на змінну і показало, що рівень HBeAg через 24 тижні (як безперервний предиктор) є єдиним маркером моніторингу значущості для прогнозування вірусологічної відповіді; проте він не був значущим предиктором через 12 тижнів. ГРН взяла до уваги відомі побічні ефекти Пег-ІФН при розгляді того, коли слід припинити лікування, якщо пацієнт не відповів.</p>
Економічні аспекти	<p>ГРН дослідила витрати на виконання серологічних тестів у різні проміжки часу. Моніторинг пацієнтів кожні 24 тижні вважався менш дорогим і настільки ж ефективним, як і моніторинг кожні 12 тижнів. ГРН відзначила, що кількісні аналізи HBeAg в даний час відносно недорогі.</p>

Якість доказів	<p>Якість доказів була переважно низька. Чотири дослідження включали багатофакторний аналіз, але часто було надто мало подій для числа змінних. Інші дослідження предоставили достатньо інформації для розрахунку відносного ефекту значень вище порогового порівняно зі значеннями нижче порогового, однак ці нескориговані аналізи не брали до уваги інші фактори впливу і тому були розцінені як докази низької якості. Проте, в цілому, докази були досить послідовні, що переважило деякі обмеження окремих досліджень.</p> <p>Одне велике дослідження на основі РКД провело серію вимірювань для визначення моделей, але аналіз був нескоригований на фактори впливу, тому порівняльний аналіз вважався низької якості.</p> <p>При розгляді правила припинення лікування ГРН вважала за доцільне подивитися на асиметричний довірчий інтервал для НПЦ: в одному випадку 95% довірчий інтервал становив від 80 до 100% для НПЦ у розмірі 100%.</p>
----------------	---

Інші аспекти	<p>Рекомендації були засновані на клінічних даних і думці експертів ГРН. ГРН усвідомлювала, що рекомендації першої лінії щодо Пег-ІФН мають супроводжуватися точним правилом припинення лікування, яке відповідатиме цьому лікуванню. Це було особливо пов'язано з побічними ефектами від ІФН. Це було б неприйнятно піддавати пацієнта ризику несприятливих наслідків, за відсутності будь-якої користі. Продовжувати лікування Пег-ІФН, коли існує мало шансів на успіх, також несе ризик прогресування хвороби печінки, який можна було б запобігти, переключившись на другу лінію нуклеоз(т)идів. З іншого боку, ГРН хотіла максимізувати імовірність того, що пацієнти зможуть досягти імунологічного контролю за допомогою одного курсу ІФН, замість того, щоб бути на нуклеоз(т)идах до кінця їх життя.</p> <p>Тому ГРН уважно розглянула дані про існуючі правила припинення лікування, які були розроблені спеціально для людей на Пег-ІФН, на додаток до правил припинення лікування протівірусного лікування в цілому. Перші були зосереджені на рівнях HBsAg в процесі лікування в якості предикторів відповіді, разом зі зміною рівнів ДНК ВГВ під час лікування.</p> <p>ГРН визнала, що доказова база була відносно слабкою для правила припинення лікування та те, що існувало обмеження на докази, зокрема, відносно небагато подій, відсутність багатофакторного аналізу та відбору пацієнтів у дослідженнях (тільки ті, хто мав вимірювані рівні HBsAg у відповідний час і пацієнти з 24 тижнями спостереження після лікування). Ці обмеження, однак, застосовуються для всіх можливих предикторів для припинення лікування.</p> <p>Незважаючи на ці обмеження, ГРН зазначила, що докази були на користь включення HBsAg в правила припинення лікування.</p> <p><b><i>HBsAg-негативні пацієнти</i></b></p> <p>У HBsAg-негативних пацієнтів, ГРН вирішила, що рівні HBsAg не повинні використовуватися самостійно для прийняття рішень, хоча і відзначила можливість зміни у 1,0 МО/мл через 24 тижні бути правилом припинення лікування в одному невеликому дослідженні. Рівні ДНК ВГВ в якості самостійного предиктора також не були оптимальними, з відсутністю статистичної значущості і відносно низькою НПЦ в одному валідаційному дослідженні.</p> <p>У валідаційному дослідженні Rijckborst 2012, ані зниження ДНК ВГВ на <math>2 \log_{10}</math> або більше, ані будь-яке зниження HBsAg не були хорошими предикторами відповіді поодиночі: для обох, співвідношення шансів через 12 тижнів не було статистично значущим (тобто не було предиктором) і НПЦ була відносно низькою. З іншого боку, дослідження запропонованого комбінованого правила припинення лікування (Rijckborst 2012) при зниженні рівня ДНК ВГВ на <math>2 \log_{10}</math> або більше разом з будь-яким зниженням рівня HBsAg через 12 тижнів надало значне співвідношення шансів і НПЦ 95% (хоча довірчий інтервал для НПЦ коливався від 75 до 100%), тому існувала невизначеність.</p> <p>ГРН визнала обмеження цих досліджень, але прагнула використовувати правило припинення лікування, яке надає найкращий прогноз. Поєднання зниження рівня HBsAg і зниження ДНК ВГВ на <math>2 \log_{10}</math> або більше через 12 тижнів було кращим предиктором, ніж будь-яке значення поодиночі, але НПЦ у валідаційному дослідженні склала 95% і ГРН мала деяку невпевненість щодо використання значень на 12-му тижні. Вона також відзначила, що рівні через 24 тижнів були таким же</p>
--------------	---

	<p>хорошим предиктором, як і через 12 тижнів, і взяла до уваги вартість більш частого моніторингу. Окрім того, дані спиралися на докази низької якості з багатофакторного аналізу Lampertico, для якого HBsAg лише через 24 тижнів було статистично значущим, а через 12 тижнів – статистично незначущим. З іншого боку, ГРН все ще прагнула до можливості прийняття рішень через 12 тижнів і сподівалася, що, як будуть проведені подальші дослідження, 12-тижневий строк стане більш вигідним. Таким чином, ГРН надала рекомендації з досліджень більш детально дослідити правила припинення лікування і рекомендувала, аби лікарі розглядали правило припинення лікування через 24 тижні і щоб пацієнти спостерігалися через 12 і 24 тижнів. Таке поєднання рекомендацій не виключає прийняття рішення через 12 тижнів на розсуд лікаря.</p> <p>ГРН не була впевнена, що існує вплив генотипу D в комбінованому правилі припинення лікування, навіть якщо СШ не було значущим для пацієнтів не-генотипу D і було значущим для пацієнтів генотипу D; ця різниця була з такою ж імовірною через розмір вибірки, як і через вплив генотипу. ГРН також взяла до уваги той факт, що аналіз ефективності витрат на лікування виключив генотипування.</p> <p>У HBeAg-позитивних пацієнтів є свідчення на користь використання рівнів HBsAg у процесі лікування як предикторів відповіді. Рівні HBsAg краще передбачали відповідь, ніж ДНК ВГВ, в основному через більш високу НПЦ у першому.</p> <p>ГРН зацікавилася різними моделями зниження ДНК ВГВ у дослідженні Borg 2006 і дійшла висновку, що використання вимірювання через 12 тижнів в якості предикторів припинення лікування може означати, що деякі пацієнти не будуть мати можливості для затримки відповіді. Тому ГРН вирішила, що правила припинення лікування слід застосовувати через 24, а не через 12 тижнів.</p> <p>ГРН вирішила, що, беручи до уваги обмежені дані, правила припинення лікування, які включають одне або обидва значення HBsAg і ДНК ВГВ, означали найбільш консервативний підхід. Порогове значення у 20 000 МО/мл, а не 1 500 МО/мл, було обране для HBsAg через більш високу НПЦ для першого. Порогове значення ДНК ВГВ полягало у зниженні на 2 log<sub>10</sub> або більше.</p> <p>ГРН усвідомлювала, що правила припинення лікування слід розглядати в поєднанні з інформацією про пацієнтів з різними видами лікування ХГВ, в тому числі щодо можливості короткотривалого (одноразового) використання Пег-ІФН проти можливості позитивного лікування нуклеоз(т)идами, і побічні ефекти лікарських засобів, включаючи стійкість, і з посиланням на індивідуальний план лікування пацієнта (Розділ 6).</p>
--	--



Рекомендації	<p><b>Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які приймають ентекавір або ламівудин</b></p> <p>85. Здійснюйте моніторинг повного аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ) і функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електроліту) у пацієнтів з компенсованою хворобою печінки перед початком лікування ЕТВ або ЛАМ, через 4 тижні після початку лікування і потім кожні 3 місяці для виявлення побічних ефектів.<sup>bbb</sup></p> <p>86. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня НВsAg і статусу НВеAg перед початком лікування ЕТВ або ЛАМ, через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування і потім кожні 6 місяців, щоб визначити відповідь на лікування та дотриманням лікування.<sup>ccc</sup></p> <p>87. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ кожні 12 тижнів у пацієнтів з НВеAg-негативним гепатитом, які приймали ЛАМ впродовж 5 років або довше.<sup>ddd</sup></p> <p><b>Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які приймають тенофовір</b></p> <p>88. Здійснюйте моніторинг повного аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електроліту і білка/креатиніну в сечі) і рівень фосфатів у людей з компенсованою хворобою печінки перед початком лікування ТНФ, через 4 тижні після початку лікування і потім кожні 3 місяці для виявлення побічних реакцій.</p> <p>89. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня НВsAg і статусу НВеAg перед початком ТНФ, через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, а потім кожні 6 місяців, щоб визначити відповідь на лікування та дотриманням лікування.</p> <p><b>Припинення лікування нуклеоз(т)идними аналогами (НА) в НВеAg-позитивних дорослих пацієнтів з компенсованою хворобою печінки</b></p> <p>90. Розгляньте можливість припинення лікування нуклеоз(т)идами або НА через 12 місяців після сероконверсії у людей без цирозу.</p> <p><b>Припинення лікування нуклеоз(т)идними аналогами (НА) в НВеAg-негативних дорослих пацієнтів з компенсованою хворобою печінки</b></p> <p>91. Розгляньте можливість припинення лікування нуклеоз(т)идами або НА через 12 місяців після досягнення негативного рівня ДНК ВГВ і сероконверсії НВsAg у пацієнтів без цирозу.</p>
--------------	--

<sup>bbb</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>ccc</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>ddd</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

	<p><b>Діти, молодь та дорослі з сероконверсією HBeAg або HBsAg після противірусного лікування</b></p> <p>92. Здійснюйте моніторинг HBeAg, анти-HBe, рівня ДНК ВГВ і функції печінки у людей з сероконверсією після противірусного лікування через 4, 12 і 24 тижні після сероконверсії, а потім кожні 6 місяців.</p> <p>93. Здійснюйте моніторинг HBsAg і анти-HBs щорічно у людей з сероконверсією HBsAg після противірусного лікування та виписуйте пацієнтів, які є анти-HBs-позитивними на 2-х послідовних тестах.</p> <p><b>Діти, молодь та дорослі з декомпенсованою хворобою печінки, які приймають ЕТВ або ЛАМ</b></p> <p>94. Здійснюйте моніторинг повного аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів і білка/креатиніна в сечі), порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і статусу HBeAg у людей з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування ЕТВ або ЛАМ і щотижня після початку лікування для оцінки відповіді на лікування і побічних реакцій. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтесь рекомендацій настанови «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, що приймають ентекавір або ЛАМ».<sup>eee</sup></p> <p><b>Діти, молодь та дорослі з декомпенсованою хворобою печінки, які приймають тенофовір</b></p> <p>95. Здійснюйте моніторинг загального аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів і білка/креатиніна в сечі), фосфатів, порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і статусу HBeAg у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування ТНФ і щотижня після початку лікування для оцінки відповіді на лікування і побічних реакцій. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтесь рекомендацій настанови «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які приймають ТНФ».<sup>fff</sup></p>
Відносні значення різних результатів	ГРН вважає, що моніторинг рівня ДНК ВГВ і статусу HBsAg під час лікування нуклеоз(т)идами були найбільш значущими факторами того, чи продовжувати лікування. Для людей, які отримували ЛАМ, зокрема, ГРН також була зацікавлена у вірусологічному прориві.
Компромiс між клінічними перевагами і шкодою	Дев'ять досліджень вивчали моніторинг у пацієнтів з ХГВ, які отримували ЛАМ. Існувала мінливість в рамках досліджень у вимірюванні повідомлених відповідей, предикторах і порогових значеннях, які використовуються, і в часі моніторингу. Однак всі дослідження, які вивчали прогностичну здатність різних вимірювань, показали аналогічні тенденції, як для прогнозування відповіді на лікування, так і для

<sup>eee</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

<sup>fff</sup> На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

	<p>прогнозування вірусологічного прориву.</p> <p>Щодо відповіді на лікування, докази були представлені в основному нескоригованими аналізами порівняння прогностичної здатності вимірювань вище і нижче конкретних порогових значень; всі дослідження вивчали моніторинг через 6 місяців. Доказова база була послідовною і дозволяла припустити, що моніторинг може мати хороший ефект у прогнозуванні вірогідної відповіді лікування.</p> <p>Одне велике ретроспективне дослідження визначило три часові моделі HBeAg на основі моніторингу з 2-місячними інтервалами і використало багатофакторний аналіз аби дослідити корисність цих моделей для прогнозування відповіді. Модель постійного зниження HBeAg до більш ніж 90% від рівня до лікування була сильним незалежним предиктором відповіді, порівняно з групою, яка мала постійне зниження до 90% рівня з подальшим поступовим зростанням, або групою без зміни/коливання рівнів HBeAg (середня якість доказів).</p> <p>Вірусологічний прорив – це збільшення концентрації ДНК ВГВ у пацієнтів, які вже домоглися відповіді на лікування. Його можна розглядати як один з перших проявів медикаментозної стійкості. Більшість доказів було з нескоригованого аналізу різних предикторів, але знову існував стійкий ефект для прогнозування вірусологічного прориву.</p> <p>Щодо вірусологічного прориву, те ж саме велике ретроспективне дослідження визначило три моделі HBeAg на основі моніторингу з 2-місячними інтервалами і використало багатофакторний аналіз, аби дослідити корисність цих моделей для прогнозування вірусологічного прориву. Модель постійного зниження рівнів до 90% з подальшим поступовим збільшенням була сильним незалежним предиктором, як і модель без змін або коливання рівня HBeAg, обидві порівняно з моделлю постійного зменшення рівнів HBeAg до більш ніж 90% від рівня до лікування (середня якість доказів). Часова залежність HBeAg у групі пацієнтів з вірусологічним проривом показала, що збільшення рівня HBeAg почало відбуватися через близько 32 тижні лікування.</p> <p>Докази були отримані з одного невеликого проспективного дослідження, проведеного серед пацієнтів, які приймають ЕТВ. Воно провело окремо багатовимірні аналізи серед пацієнтів, які були HBeAg-позитивним і негативним і для вірусологічних і серологічних відповідей через 12 і 24 місяці лікування. Значущими предикторами були рівні ДНК ВГВ нижче 50 копій/мл через 3 або 6 місяців і рівні HBsAg нижче 3 000 МО/мл через 3 місяці.</p> <p>Три дослідження розглядали пацієнтів без лікування, досліджуючи моніторинг для прогнозування вірусологічних рецидивів у пацієнтів, які досягли сероконверсії/втрати після припинення лікування ЛАМ: одне невелике дослідження провело багатофакторний аналіз і показало, що «вищі» рівні ДНК ВГВ на момент припинення лікування і час до сероконверсії/втрати були значними незалежними предикторами. Однофакторний аналіз у невеликому ретроспективному дослідженні припустив, що рівень ДНК ВГВ <math>&gt;4,7 \times 10^3</math> копій/мл на момент сероконверсії був достовірним предиктором рецидиву через 6 і 12 місяців.</p>
Економічні аспекти	Доказова база для дітей та молодих людей не була наявною, однак ГРН вважала, що збільшення частоти моніторингу у дітей обумовлене різною фізіологією і підвищеною ефективністю лікування у дітей. Тому побічні реакції та ефективність лікування є менш визначеними, що вимагає посиленого моніторингу.

Якість доказів	<p>Стосовно досліджень ЛАМ, якість доказів, в основному, була низькою або дуже низькою і велика частина інформації надійшла з невеликих досліджень, які не вели багатофакторного аналізу. Винятком з цього було велике ретроспективного дослідження, яке вивчало вплив залежних від часу моделей вимірювання HBeAg; воно вважалося дослідженням середньої якості. Однак, існували стійкі тенденції в різних дослідженнях, які дають більше впевненості в доказах. Що стосується інших досліджень, якість доказів була низькою або дуже низькою: дослідження ЕТВ, проте, провело багатофакторний аналіз і мало низьке співвідношення подій/змінн, а дослідження АДФ було занадто малим, щоб бути надійним.</p>
Інші аспекти	<p>Рекомендації були засновані на клінічних даних, досвіді ГРН та думці експертів.</p> <p>ГРН не рекомендувала ЛАМ в якості опції для лікування пацієнтів з ХГВ через ранній розвиток резистентності, який видно у секвенуванні (Thompson, Hsieh) і через перехресну резистентність до ЕТВ. Проте, через відсутність ранніх правил припинення лікування для ЕТВ, можуть бути інформативними правила, визначені для ЛАМ.</p> <p>Для HBeAg-негативних пацієнтів немає корисних даних, які б інформували, коли слід припинити протівірусне лікування, що свідчить про те, що потрібні подальші дослідження.</p> <p>ГРН також було відомо про інші дослідження, які припускали, що близько 10% HBeAg-позитивних пацієнтів втратили HBsAg після 5 років лікування НА. ГРН вважає, що у цих пацієнтів лікування може бути припинене, оскільки випадки повторного надбання HBsAg після втрати HBsAg рідкісні. Однак оптимальна тривалість лікування нуклеотидами після втрати HBsAg невідома.</p> <p>У зв'язку із припиненням нуклеоз(т)идного лікування через сероконверсію HBeAg, ГРН вирішила, що 6 місяців – занадто короткий період часу через відносно високу швидкість повернення, і рекомендувала, що лікування повинно бути продовжене впродовж принаймні 12 місяців після сероконверсії HBeAg. Пацієнти повинні потім спостерігатися кожні 6 місяців щодо ознак повернення (підвищений HBeAg, ДНК ВГВ і АЛТ). Якщо ДНК ВГВ і АЛТ відповідають вимогам лікування (рекомендації 27 та 28), застосовуються рекомендації з лікування.</p> <p>ГРН відзначила відсутність даних про моніторинг у дітей і людей з декомпенсованою хворобою і вирішила прийняти аналогічні рекомендації, засновані на непрямих доказах, для дорослих з декомпенсованою хворобою.</p>

## 12.2 Спостережне дослідження на ГЦК

### 12.2.1 Вступ

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є найбільш поширеною формою раку печінки. Основні причини розвитку ГЦК залежать від країни та населення, але гепатити В і С є важливими причинами в усьому світі. У країнах, де є ендемія ВГВ, він зазвичай стає основною причиною ГЦК.<sup>91</sup> ВГВ-асоційований цироз є сильним фактором ризику для ГЦК, але 30–50% випадків ГЦК, пов'язаної з ВГВ, мають місце за відсутності цирозу.<sup>5</sup> До факторів ризику розвитку ГЦК відносяться чоловіча стать, тривалий ХГВ, попередня серореверсія з анти-НВе до НВеAg, мутації основного стимулятора і супутні інфекції, особливо гепатит С і гепатит D.<sup>29,71</sup> Зокрема, високий рівень реплікації ВГВ, що триває від 3 до 4 десятиліть, значно збільшує ризик розвитку ГЦК.

Для періодичного моніторингу за ГЦК зазвичай використовуються два тести;  $\alpha$ -фетопротейн та УЗД були розглянуті в рандомізованих дослідженнях, які порівнювали спостереження з відсутністю спостереження (в якому є вплив спостереження разом з подальшим лікуванням на летальність).<sup>16,111</sup> Носіями вірусу гепатиту В з високим ризиком розвитку ГЦК, швидше за все, будуть потребувати періодичного скринінгу одним або обома цими тестами.

### 12.2.2 Питання для обговорення:

**Коли і як часто слід проводити спостережні дослідження раннього виявлення гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з ХГВ?**

Для більш повної інформації див. протокол в Додатку С.

**Таблиця 305: ПВПР-характеристики питань для розгляду**

Протокол	
Популяція	Діти, молоді люди і дорослі з ХГВ (зокрема ті, хто мають цироз)
Втручання	УЗД та/або аналіз сироваткового $\alpha$ -фетопротейну через: - 12 місяців - 6 місяців - 3 місяці
Порівняння	УЗД та/або аналіз сироваткового $\alpha$ -фетопротейну через: - 12 місяців - 6 місяців - 3 місяці
Результати	1. Ураження або ГЦК $\leq 1, 2$ і 3 см в діаметрі 2. Рівень виживаності 3. Летальність від усіх причин 4. Стадіювання раку печінки 5. Гепатоцелюлярна карцинома 6. воровливість (печінкова недостатність термінальної стадії)

### 12.2.3 Клінічні дані

Ми провели пошук рандомізованих та обсерваційних досліджень, які порівнювали різну частоту спостережних тестів [УЗД та/або  $\alpha$ -фетопротейн сироватки (АФП)] для виявлення ранньої гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у пацієнтів з ХГВ. Неявним в дослідженні частоти спостереження є те, що пацієнтів, які виявлені на ранніх стадіях ГЦК, можна лікувати раніше з потенційно кращими шансами на виживаність. Проте настанова не охоплює лікування пацієнтів з ГЦК.

Ми мали намір дослідити питання трьома способами: кращий тип дизайну дослідження є той, який включає в себе тестування і підхід до лікування, порівнюючи дві

стратегії в рандомізованому дизайні: так, що пацієнти рандомізовані щодо частоти спостереження 1 плюс відповідне лікування проти частоти спостереження 2 плюс відповідне лікування, разом з чим досліджується вплив на результати лікування пацієнтів.

За відсутності РКД цього типу, ми досліджували прогностичну здатність спостереження з різною частотою на результатах лікування пацієнтів, використовуючи багатофакторний аналіз, скоригований на інші змінні. Цей тип дослідження може включати лікування в якості фактора впливу.

Нарешті, ми розглянули порівняння різної частоти спостереження з метою виявлення уражень ГЦК різних розмірів.

У цілому чотири дослідження (два були у вигляді резюме) були виявлені і включені в цей огляд, два з яких були рандомізованими дослідженнями, а інші два ретроспективними когортними дослідженнями.

Одне РКД порівнювало інтервали у 3 місяці з інтервалами у 6 місяців спостереження ГЦК, і друге РКД порівнювало інтервали у 4 місяці з інтервалами у 12 місяців спостереження ГЦК; обидва РКД включали пацієнтів, які не мали ГЦК. Два дослідження порівнювали інтервалами у 6 місяців з інтервалами у 12 місяців спостереження ГЦК; обидва були ретроспективними дослідженнями у пацієнтів, які мали ГЦК. Оскільки дані про пацієнтів з виключно ХГВ були обмежені, були включені дослідження, які містили змішані популяції. Всі чотири дослідження включають змішані популяції, у тому числі гепатит В, гепатит С й інші не-ВГВ або ВГС-стани (наприклад безалкогольний стеатогепатит, первинний біліарний цироз і аутоімунний гепатит). Пацієнти з цирозом мають дуже високий ризик розвитку ГЦК. Два дослідження включали пацієнтів з цирозом, а цирозний статус пацієнтів в останніх двох дослідженнях був неясний. Оскільки метою даного огляду є розгляд оптимальних строків/частоти спостереження ГЦК і спостереження ГЦК широко застосовується в клінічній практиці, дослідження, які порівнюють спостереження з відсутністю спостереження, були виключені.

Був проведений метааналіз доказів та оцінювання за GRADE, де це можливо. В іншому випадку, результати були зведені в описовій формі. Форест-діаграми можна знайти в Додатку G.

### 12.2.3.1 Резюме характеристик включених досліджень

#### Дорослі з інфекцією ХГВ

**Таблиця 306: Резюме характеристик включених досліджень**

Включені дослідження Установа	N	Характеристика пацієнтів	1 група	2 група	Тривалість спостереження	Результати
Trinchet JC та ін. 2011  РКД (багатоцентрове)  Франція і Бельгія	1278	12,5% пацієнтів із ВГВ  (44% ВГС, 39% алкоголь, 2% гемахроматоз)  Пацієнти з компенсованим цирозом і без ГЦК	Ультразвукове дослідження (УЗД) з або без АФП через 6 міс.  (n=638)	УЗД з або без АФП через 3 міс.  (n=640)	В середньому 47 місяців	1. Кумулятивна поширеність осередкового ураження $\leq 1$ см впродовж 5 років. 2. Кумулятивна поширеність ГЦК через 2 і 5 років. 3. Вживання через 2 і 5 років. 4. Летальність (від усіх причин та окремих причин)

Включені дослідження Установа	N	Характеристика пацієнтів	1 група	2 група	Тривалість спостереження	Результати
Kim DY та ін. 2007  Ретроспективне дослідження (абстракт)  Південна Корея	400	В основному пацієнти з ВГВ (72,3%) з ГЦК  Цирозний статус невідомий	УЗД з АФП через 6 міс.  (n=219)	УЗД з АФП через 12 міс.  (n=181)	Немає даних	1. Частота одичної ГЦК $\leq 3$ см  2. Виживаність через 5 років
Santi V та ін. 2010  Ретроспективне дослідження Італія	649	Пацієнти з ГЦК (Чайлд-П'ю клас А або В)  9,1% пацієнтів з ВГВ  41,8% з цирозом	УЗД з або без АФП через 6 міс.  (n=510)	УЗД з або без АФП через 12 міс.  (n=139)	Немає даних	1. Медіана виживаності. 2. Виживаність через 1, 3 і 5 років
Wang JH та ін. 2011  Кластерне РКД Тайвань	744	Пацієнти з ВГВ або ВГС, без ГЦК  (% пацієнтів з цирозом невідомий; % пацієнтів з ВГВ невідомий)	УЗД з АФП через 4 міс.  (n=387)	УЗД з АФП через 12 міс.  (n=357)	Максимально 4 роки	8. Частота ГЦК $\leq 2$ см. 9. Кумулятивна поширеність ГЦК через 3 роки. 10. Кумулятивна виживаність через 4 роки. 11. Відсоток ГЦК

### Діти з інфекцією ХГВ

Відповідних досліджень виявлено не було.

### 12.2.3.2 Різні інтервали спостереження гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) з метою виявлення ранньої ГЦК в дорослих з ХГВ

#### Інтервали у 6 місяць проти 12 місяців у спостереженні ГЦК

Два ретроспективні дослідження (одне з яких – резюме) порівняли спостереження тестування ГЦК з метою виявлення ранньої ГЦК кожні 6 міс. порівняно з кожними 12 місяцями, однак, тільки в одному з цих досліджень більшість пацієнтів були інфіковані ХГВ (72%) (Kim та ін. 2007), а інше дослідження мало непряму популяцію з лише 9,1% пацієнтів, інфікованих ХГВ (в основному пацієнти з гепатитом С, близько 60%) (Santi та ін. 2010). Близько 42% популяції в дослідженні Santi та ін. мали цироз печінки. Kim та ін. діагностував ГЦК обома способами: за допомогою УЗД та вимірювання  $\alpha$ -фетопротейну, а Santi та ін. діагностував ГЦК за допомогою УЗД з або без вимірювання  $\alpha$ -фетопротейну. Обидва дослідження включали пацієнтів з ГЦК. Лише дослідження Santi та ін. наводило багатofакторний аналіз прогностичної здатності різної частоти спостереження.

Таблиця 307 показує рівні виживаності впродовж 1, 3 і 5 років на основі даних досліджень.

**Таблиця 307: Рівні виживаності на основі даних досліджень**

Дослідження	Виживання	n	6 місяців	n	12 місяців	p
Kim та ін. 2007	5 років	219	25%	181	16%	<b>0,006</b>
Santi та ін. 2010	1 рік	510	85,4%	139	40,1%	-
	3 роки		80,6%		37,5%	-
	5 роки		57,2%		21,1%	-

Santi та ін. також наводять середню виживаність 45 місяців (95% ДІ 40–50) у групі спостереження з 6-місячними інтервалами і 30 місяців (95% ДІ 24–36) у групі спостереження з 12-місячними інтервалами ( $p=0,001$ ).

Таблиця 308 показує результати порівняння інтервалів у 6 місяців та 12 місяців у спостереженні ГЦК, про які йдеться в дослідженні Santi та ін.

**Таблиця 308: Порівняння результатів спостереження ГЦК з 6-місячними інтервалами порівняно з 12-місячними (Santi та ін., 2010)**

	n	Група 1 6 міс. спостереження	n	Група 2 12 міс. спостереження	p
Одинична ГЦК $\leq 2$ см	497	120 (24,1%)	137	7 (5,1%)	-
Одинична ГЦК $\leq 3$ см		214 (43%)		29 (21,2%)	-
Середній розмір пухлини (діапазон), см (N=622)		2,5 (0,2–18)		3,3 (0,8–11)	<b>&lt;0,001</b>

\* Медіана виживаності з урахуванням строків ведення (проміжок між виявленням хвороби та її звичайним клінічним проявом і діагностикою) наводиться у групі спостереження ГЦК з інтервалами у 6 міс., але не наводиться для 12 міс.

Багатофакторні аналізи показали, що інтервали у 12 місяців були пов'язані зі статистично значущим збільшенням ризику ГЦК за межами найбільш ранньої стадії (Таблиця 309) і летальності (Таблиця 310), порівняно з інтервалами у 6 місяців.

**Таблиця 309: Однофакторний і багатофакторний аналіз ГЦК за межами найбільш ранньої стадії (визначається як солітарний вузлик  $>2$  см або багато вузлова пухлина з або без судинної інвазії і/або метастазів) у пацієнтів з ГЦК і 9% ВГВ (Santi та ін. 2010)**

	Однофакторний аналіз Значення p	Багатофакторний* аналіз СШ (95% ДІ)
Спостереження Щопівроку (6 міс.) Щороку (12 міс.)	<b>&lt;0,001</b>	1,0 5,99 (2,57–13,98)
A-фетопротеїн $\leq 20$ нг/мл 21–200 нг/мл $>200$ нг/мл	0,091	1 0,91 (0,59–1,41) 2,58 (1,17–5,69)

\* З поправкою на вік, кількість тромбоцитів,  $\alpha$ -фетопротеїн, клас Чайлд-П'ю і варикозне розширення вен стравоходу

**Таблиця 310: Однофакторний і багатофакторний аналіз летальності (Santi та ін. 2010)**

	Одно факторний аналіз Значення p	Багатофакторний* аналіз Рівень ризику (95% ДІ)
Спостереження Щопівроку (6 міс.) Щороку (12 міс.)	<b>0,028</b>	1 1,39 (1,05–1,82)
$\alpha$ фетопротеїн $\leq 20$ нг/мл 21–200 нг/мл $>200$ нг/мл	<b>&lt;0,001</b>	1 1,32 (1,03–1,70) 1,77 (1,27–2,46)

\* З поправкою на вік, кількість тромбоцитів,  $\alpha$ -фетопротеїн, клас Чайлд-П'ю, стадію раку і всі види лікування, окрім ОПТ лікування.



**Таблиця 311: Порівняння інтервалів у 6 місяців проти 12 місяців у спостереженні ГЦК – клінічні характеристики дослідження та клінічне резюме висновків**

Оцінка якості						Резюме результатів				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Спостереження ГЦК раз на 6 міс. Частота (%)	Спостереження ГЦК раз на 12 міс. Частота (%)	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютне вираження	Якість
<b>Відсоток пацієнтів з одиночною ГЦК ≤3 см</b>										
2 Kim 2007 Santi 2010	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a,b)	Дуже серйозна невідповідність (c)	Серйозна опосередкованість (d)	Серйозна (e)	350/716 (48,9%)	122/318 (38,4%)	ВР 1,46 (1,24 - 1,73)	176 і більше на 1000 (з 92 і більше до 280 і більше)	Дуже низька
<b>Відсоток пацієнтів з одиночною ГЦК ≤3 см (аналіз чутливості, включаючи дослідження з більшістю пацієнтів з ВГВ)</b>										
1 Kim 2007	Обсерваційне дослідження	Дуже серйозний (a,b)	Немає серйозної невідповідності	Немає серйозної опосередкованості	Серйозна (e)	136/219 (62,1%)	93/181 (51,4%)	ВР 1,21 (1,01–1,44)	108 і більше на 1000 (з 5 і більше до 226 і більше)	Дуже низька
<b>Відсоток пацієнтів з одиночною ГЦК ≤3 см (аналіз чутливості, включаючи дослідження з невеликою часткою пацієнтів з ВГВ)</b>										
1 Santi 2010	Обсерваційне дослідження	Серйозний (a)	Немає серйозної невідповідності	Серйозна опосередкованість (d)	Несерйозна	214/497 (43,1%)	29/137 (21,2%)	ВР 2,03 (1,45–2,85)	218 і більше на 1000 (з 95 і більше до 392 і більше)	Дуже низька

(a) Ретроспективний дизайн, можливі систематичні помилки відбору, часу виконання і тривалості.

(b) Недостатня інформація про пацієнтів і неясний діагностичний метод ГЦК в одному дослідженні (Kim, 2007). Додаткова інформація про дослідження може бути отримана у авторів (пізніше).

(c) Істотна неоднорідність,  $I^2 = 88\%$  ( $p=0,004$ ).

(d) В основному пацієнти з гепатитом В (>70%) в одному дослідженні та 9,1% пацієнти з гепатитом В в іншому дослідженні.

(e) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; без помітного користі чи шкоди.

### Інтервали у 6 місяць проти 3 місяців у спостереженні ГЦК

Одне багатоцентрове проспективне рандомізоване дослідження (Trinchet і співавт. 2011) 1 278 пацієнтів з гістологічно підтвердженим компенсованим цирозом (100%); пацієнти були рандомізовані на дві групи: інтервали у 6 місяців і 3 місяці у спостереженні ГЦК. 12,5% популяції мали ХГВ, інші мали гепатит С (44,1%) та інші причини цирозу (у тому числі, пов'язані з алкоголем, аутоімунний гепатит тощо).

**Помилка! Недійсне самопосилання** показує, що виживаність в обох групах була дуже схожою через 2 і 5 років. Таблиця 313 показує різні результати, пов'язані зі спостереженням ГЦК з інтервалами у 6 місяців і 3 місяці. Спостерігалось збільшення числа вогнищевих уражень  $\leq 1$  см в діаметрі у групі з інтервалом 3 місяці порівняно з 6 місяцями після 5 років (5-річна кумулятивна частота 41% порівняно з 28%, відповідно,  $p=0,002$ ).

**Таблиця 312: Виживаність через 2 і 5 років після спостереження в середньому впродовж 47 місяців**

	Група 1 (n=638) УЗД через 6 міс.	Група 2 (n=640) УЗД через 3 міс.	<i>P</i>
Виживаність			
24 міс.	93,5%	95,8%	-
60 міс.	85,8%	84,9%	-

**Таблиця 313: Порівняння результатів спостереження ГЦК з інтервалами у 6 місяців і 3 місяці після спостереження в середньому впродовж 47 місяців**

	Група 1 (n=638) УЗД через 6 міс.	Група 2 (n=640) УЗД через 3 міс.	Значення <i>P</i>
Кумулятивна поширеність першого осередкового ураження			
24 міс.	13,2%	20,4%	-
60 міс.	32,8%	35,5%	-
Кумулятивна поширеність ГЦК			
24 міс.	2,7%	4%	-
60 міс.	12,3%	10%	-
Поширеність ГЦК $\leq 3$ см	70% (95% ДІ 59–81%)	79% (95% ДІ 69–90%)	-
Кумулятивна поширеність ГЦК $\leq 3$ см	9,1%	7,8%	0,48
Діаметр першого осередкового ураження (мм)	N=156	N=178	
$\leq 10$	43 (28%)	73 (41%)	
11–20	78 (50%)	71 (40%)	
21–30	23 (15%)	23 (13%)	
31–50	7 (4%)	7 (4%)	
$\geq 51$	5 (3%)	4 (2%)	
Кумулятивна поширеність осередкового ураження $\leq 10$ мм у діаметрі, 60 міс.	28%	41%	<b>0,002</b>

**Таблиця 314: Порівняння інтервалів у 6 місяців проти 3 місяців у спостереженні ГЦК – клінічні характеристики дослідження та клінічне резюме висновків**

Оцінка якості						Резюме результатів				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Спостереження ГЦК раз на 6 міс. Частота (%)	Спостереження ГЦК раз на 3 міс. Частота (%)	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютне вираження	Якість
<b>Відсоток пацієнтів з ГЦК (в середньому зі спостереженням 47 місяців)</b>										
1 Trinchet 2010	Рандомізоване дослідження	Немає серйозного ризику (а)	Немає серйозної невідповідності	Дуже серйозна опосередкованість (b)	Серйозна (с)	70/638 (11%)	53/640 (8,3%)	ВР 1,32 (0,94 - 1,86)	27 і більше на 1000 (з 5 і менше до 71 і більше)	Дуже низька
<b>Летальність (в середньому зі спостереженням 47 місяців)</b>										
1 Trinchet 2010	Рандомізоване дослідження	Немає серйозного ризику (а)	Немає серйозної невідповідності	Дуже серйозна опосередкованість (b)	Серйозна (с)	82/638 (12,9%)	72/640 (11,3%)	ВР 1,14 (0,85 - 1,54)	16 і більше на 1000 (з 17 і менше до 61 і більше)	Дуже низька
<b>Летальність від печінкової недостатності (в середньому зі спостереженням 47 місяців)</b>										
1 Trinchet 2010	Рандомізоване дослідження	Немає серйозного ризику (а)	Немає серйозної невідповідності	Дуже серйозна опосередкованість (b)	Серйозна (с)	34/638 (5,3%)	24/640 (3,8%)	ВР 1,42 (0,85 - 2,37)	16 і більше на 1000 (з 6 і менше до 51 і більше)	Дуже низька
<b>Летальність від ГЦК (в середньому зі спостереженням 47 місяців)</b>										
1 Trinchet 2010	Рандомізоване дослідження	Немає серйозного ризику (а)	Немає серйозної невідповідності	Дуже серйозна опосередкованість (b)	Серйозна (d)	12/638 (1,9%)	17/640 (2,7%)	ВР 0,71 (0,34 - 1,47)	8 і менше на 1000 (з 18 і менше до 12 і більше)	Дуже низька

(a) Адекватна процедура рандомізації і приховування розподілу. Не вказані причини випадіння із спостереження (невеликий відсоток випадіння із спостереження).

(b) Змішана популяція з невеликою часткою пацієнтів з хронічним гепатитом В (12,5%).

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; без помітної користі чи шкоди.

(d) Довірчий інтервал узгоджується з трьома клінічними рішеннями: помітна користь; без помітної користі чи шкода; помітна шкода.

### Інтервали у 4 місяці проти 12 місяців у спостереженні ГЦК

Одне кластерне РКД (резюме) (Wang та ін. 2011) 744 пацієнтів (змішаної популяції з ВГВ і ВГС, невідоме співвідношення) порівняло спостереження ГЦК кожні 4 місяці та кожні 12 місяців. Для ГЦК спостереження були використані методи УЗД й  $\alpha$ -фетопротеїну. Таблиця 315 показує відсутність статистичної різниці між 4-річною виживаністю в обох групах; зі співвідношенням ризику (без урахування ефектів кластера) 1,06 (95% ДІ від 0,90 до 1,25). Порівняно з 12-місячними інтервалами спостереження ГЦК, у групі 4-місячного інтервалу було значно більше пацієнтів з розміром пухлини  $\leq 2$  см ( $p=0,003$ ) (Таблиця 316). Не було ніякого істотного розходження в сукупній 3-річній поширеності ГЦК між двома групами ( $p=0,198$ ). Значно більша частина пацієнтів у групі 4-місячного інтервалу спостереження мала пухлини розміром  $\leq 2$  см, порівняно з 12-місячними інтервалами спостереження (Таблиця 316).

**Таблиця 315: Сукупна виживаність через 4 роки**

	Група 1 4 міс. спостереження (n=387)	Група 1 12 міс. спостереження (n=357)	<i>P</i>
Вживаність через 4 роки	45,3%	42,7%	0,38

**Таблиця 316: Порівняння результатів 4-місячних і 12-місячних інтервалів спостереження ГЦК (виміряно через 4 роки спостереження, якщо не вказано інше)**

	Група 1 4 міс. спостереження (n=387)	Група 1 12 міс. спостереження (n=357)	<i>P</i>
ГЦК, n	24	15	-
Кумулятивна поширеність ГЦК через 3 роки	11,7%	9,7%	0,198
Розмір пухлини $\leq 2$ см	-	-	<b>0,003</b>
Середній розмір пухлини (СВ), см	1,9 (0,7)	2,9 (1,5)	<b>0,006</b>

**Таблиця 317: Порівняння 4-місячних і 12-місячних інтервалів спостереження ГЦК – клінічні характеристики досліджень та клінічне резюме висновків**

Оцінка якості						Резюме результатів				
Автори	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	ВКДР	Спостереження ГЦК раз на 4 міс. Частота (%)	Спостереження ГЦК раз на 12 міс. Частота (%)	Ефект		Якість
								Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний	
<b>Відсоток пацієнтів з ГЦК (4 роки спостереження)</b>										
1 Wang 2011	Кластерне рандомізоване дослідження	Серйозний (a)	Немає серйозної невідповідності	Серйозна опосередкованість (b)	Серйозна (c)	24/387 (6,2%)	15/357 (4,2%)	ВР 1,48 (0,79 - 2,77)	20 і більше на 1000 (з 9 і менше до 74 і більше)	Дуже низька
<b>Відсоток виживших пацієнтів (4 роки спостереження)</b>										
1 Wang 2011	Кластерне рандомізоване дослідження	Серйозний (a)	Немає серйозної невідповідності	Серйозна опосередкованість (b)	Серйозна (c)	175/387 (45,3%)	152/357 (42,7%)	ВР 1,06 (0,90 - 1,25)	26 і більше на 1000 (з 43 і менше до 107 і більше)	Дуже низька

(a) Недостатня інформація про пацієнтів і неясний діагностичний метод ГЦК в одному дослідженні (Kit, 2007). Додаткова інформація про дослідження може бути отримана в авторів (пізніше).

(b) Змішана популяція пацієнтів з гепатитами В і С (пропорції неясні). Додаткова інформація про дослідження може бути отримана у авторів (пізніше).

(c) Довірчий інтервал узгоджується з двома клінічними рішеннями: помітна користь; без помітної користі чи шкоди.



Дослідження	Застосовність	Обмеження	Інші коментарі	Додаткові витрати порівняно з попередньою стратегією	Додаткова ефективність	Економічна ефективність (£ за QALY)	Невизначеність
Thompson 2007 92	Часткова застосовність (a)	Незначні обмеження (b)	<p>Дослідження було добре організованим аналізом спостереження ГЦК у пацієнтів з цирозом.</p> <p><b>Втручання 1:</b> Без спостереження</p> <p><b>Втручання 2:</b> Щорічне спостереження за допомогою АФП-сортування (АФП тест в якості тесту сортування, що веде до більш чутливих тестів.)</p> <p><b>Втручання 3:</b> Лише річне УЗД</p> <p><b>Втручання 4:</b> Щорічне спостереження з використанням УЗД та АФП</p> <p><b>Втручання 5:</b> Спостереження раз на 6 міс. за допомогою АФП-сортування</p> <p><b>Втручання 6:</b> Спостереження раз на 6 міс. за допомогою УЗД</p> <p><b>Втручання 7:</b> Спостереження раз на 6 міс. за допомогою УЗД та АФП.</p>	<p>Втручання 2 порівняно з 1: £2 100</p> <p>Втручання 3 порівняно з 2: £2 500</p> <p>Втручання 4 порівняно з 3: £3 100</p> <p>Втручання 5 порівняно з 4: £3 400</p> <p>Втручання 6 порівняно з 5: £4 000</p> <p>Втручання 7 порівняно з 6: £4 700</p>	<p>Втручання 2 порівняно з 1: 0,211</p> <p>Втручання 3 порівняно з 2: 0,208</p> <p>Втручання 4 порівняно з 3: 0,261</p> <p>Втручання 5 порівняно з 4: 0,310</p> <p>Втручання 6 порівняно з 5: 0,306</p> <p>Втручання 7 порівняно з 6: 0,358</p>	<p>Втручання 2 порівняно з 1: 10,200</p> <p>Втручання 3 порівняно з 2: домінує</p> <p>Втручання 4 порівняно з 2: подовжено домінує</p> <p>Втручання 5 порівняно з 2: 12,700</p> <p>Втручання 6 порівняно з 5: домінує</p> <p>Втручання 7 порівняно з 5: 26,800</p>	<p>Крива прийнятності економічної ефективності показує, що спостереження раз на 6 міс. за допомогою УЗД і АФП є економічно ефективним в 10% випадків при використанні порогу в £ 20 000 за QALY. Стратегія АФП-сортування раз на 6 міс. є економічно ефективною стратегією при прозі в £ 20 000 за QALY. Аналіз показав аналогічні результати в САП і детермінованих результатах.</p>

(a) Дослідження не розглядало можливість 3-х місячного спостереження у пацієнтів з цирозом; популяція була лише частково придатна.

(b) Існувала нестача проаналізованих у метааналізі даних, порогове значення становило £30 000, що вище звичайного порогового значення економічної ефективності, що застосовувалося в настанові NICE.

**Питомі витрати**

Метод спостереження	Вартість (з 2007 ОМТ) 92
Ультразвук	£50 (£26 до £100)
α-фетопротеїн	£4 (£2 до £8)

Джерело/Примітка: Середні значення ґрунтуються на витратах, представлених лікарнями, де проводилося дослідження гепатиту С.<sup>102</sup>

**12.2.5 Доказові дані****12.2.5.1 Клінічні доказові дані****Інтервали у 6 місяць проти 12 місяців у спостереженні ГЦК**

Одне обсерваційне дослідження 400 пацієнтів (72% з гепатитом В; цирозний статус невідомий) припустило, що спостереження ГЦК раз на 6 місяців (ультразвук +/- АФП) може бути корисним для виявлення більшої частки пацієнтів з солітарною ГЦК  $\leq 3$  см порівняно з 12-місячним інтервалом (дуже низька якість доказів).

Одне обсерваційне дослідження 634 пацієнтів (9,1% з гепатитом В, 42% пацієнтів з цирозом печінки) показало, що спостереження ГЦК раз на 6 місяців (ультразвук +/- АФП) є корисним для виявлення більшої частки пацієнтів з солітарною ГЦК  $\leq 3$  см порівняно з 12-місячним інтервалом (дуже низька якість доказів).

**Інтервали у 3 місяці проти 6 місяців у спостереженні ГЦК**

Одне рандомізоване дослідження 1 278 пацієнтів з компенсованим цирозом (12,5% з гепатитом В) припустило, що 3-місячні інтервали спостереження ГЦК (УЗД +/- АФП) не можуть бути ані корисними, ані шкідливими при наступних результатах, порівняно з 6-місячним інтервалом з медіаною спостереження 47 місяців:

- частка пацієнтів з ГЦК (дуже низька якість доказів);
- летальність (дуже низька якість доказів);
- летальність від печінкової недостатності (дуже низька якість доказів);
- летальність від ГЦК (дуже низька якість доказів).

**Інтервали у 4 місяці проти 12 місяців у спостереженні ГЦК**

Одне кластерне рандомізоване дослідження 744 пацієнтів (змішаної популяції гепатитів В і гепатит С, співвідношення невідоме; цирозний статус невідомий) припустило, що 4-місячні інтервали спостереження ГЦК (УЗД і АФП) не можуть бути ані корисними, ані шкідливими для зниження частки пацієнтів з ГЦК, порівняно з 12-місячним інтервалом через 4 роки спостереження (дуже низька якість доказів).

**12.2.6 Рекомендації та посилання на докази**

<b>Рекомендації</b>	<p>96. Здійснюйте спостереження ГЦК раз на 6 місяців методом УЗД печінки і тестування на АФП у пацієнтів зі значним фіброзом (стадія METAVIR <math>\geq</math>F2 або стадія Ishak <math>\geq</math>3) або цирозом печінки.</p> <p>97. У людей без вираженого фіброзу або цирозу печінки (стадія METAVIR &lt;F2 або стадія Ishak &lt;3) розгляньте спостереження ГЦК раз на 6 місяців, якщо людина старше 40 років і має в сімейному анамнезі ГЦК і ДНК ВГВ <math>\geq</math>20 000 МО/мл.</p> <p>98. Не пропонуйте спостереження ГЦК для людей без вираженого фіброзу або цирозу печінки (стадія METAVIR &lt;F2 або стадія Ishak &lt;3), які мають ДНК ВГВ &lt;20 000 МО/мл або мають вік до 40 років.</p>
---------------------	--



Відносні значення різних результатів	<p>ГРН має три підходи до цього питання: (1) порівняння тестів і стратегій лікування та їх вплив на результати лікування пацієнтів, (2) прогностична здатність спостереження з різною частотою щодо результатів лікування пацієнтів, і (3) вплив частот на виявлення уражень ГЦК різного розміру (діагноз). ГРН відзначила, що другий підхід може бути заплутаним в залежності від застосованого лікування. Вона визначила наступні результати як критичні для прийняття рішень:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• летальність з усіх причин;</li> <li>• загальна виживаність;</li> <li>• ураження або ГЦК &lt;1, 2 і 3 см в діаметрі.</li> </ul> <p>ГРН відзначила, що третій підхід до питання спирався на результати УЗД обстеження і/або рівні АФП, які є точними діагностичними тестами на ГЦК, і зробила висновок, що невеликі ураження переростуть у великі ураження ГЦК, що призведе до несприятливого прогнозу. З іншого боку, очікувалося, що точність досліджень не відобразатиметься безпосередньо на впливі частоти на результати лікування пацієнтів: якщо тести не є достатньо точними, дискримінації між частотою будуть скорочені. Таким чином, ГРН приділила більше уваги результатам лікування пацієнтів.</p>
--------------------------------------	---

<p>Компромiс мiж клiнiчними перевагами i шкодою</p>	<p>Виконання спостереження ГЦК у відповідні часові інтервали серед пацієнтів з високим ризиком розвитку ХГВ, особливо тих, хто має цироз печінки, може дозволити виявити ранні вузлики певного розміру або діаметру. Це дозволяє лікарям виконувати подальші діагностичні тести на ГЦК і виявляти ГЦК на ранніх стадіях. Це призводить до більш раннього лікування і може покращити загальну виживаність. ГРН відзначила, що ця форма раку розвивається швидко і може протікати безсимптомно аж до пізніх стадій, після чого прогноз вже поганий. Таким чином, важливо виявляти вузлики, поки вони малі, аби лікування було ефективним. Існують певні проблеми при розгляді відповідних інтервалів для спостереження ГЦК. Якщо інтервали занадто широкі, це може призвести до затримки діагностики ГЦК і впливати на виживаність. Якщо спостереження ГЦК часте, відбуватиметься збільшення вартості. Окрім того, невеликі ураження більш складно виявити за допомогою УЗД і вони можуть перерости у злоякісну ГЦК. Таким чином, занадто часте спостереження може бути неточним.</p> <p>Дані в одному РКД серед популяції з (компенсованим) цирозом з 12,5% ХГВ не показали клінічно значущої різниці з точки зору загальної летальності або летальності від ГЦК, але було більше уражень <math>\leq 1</math> см діаметром, виявлених у групі спостереження з 3-місячним інтервалом. В РКД другого кластеру серед пацієнтів у групі з 12-місячним інтервалом спостереження мали більший середній розмір пухлини (і менше пацієнтів з розміром пухлини <math>\leq 2</math> см) порівняно з 4-місячним інтервалом. Існував потенціал для клінічно значущої відмінності у виживаності через 4 роки на користь спостереження з 4-місячним інтервалом.</p> <p>Дані, отримані в одному ретроспективному когортному дослідженні пацієнтів з ГЦК, припустили, що спостереження з 6-місячним інтервалом може виявити більшу частину пацієнтів з ГЦК <math>\leq 3</math> см діаметром [кандидати які можуть підлягати лікувальним процедурам/трансплантації печінки, відповідно до Барселонської системи стадіювання раку печінки (Barcelona Clinical Liver Cancer) та Міланського критерію]. У тому ж дослідженні з використанням багатофакторного аналізу 12-місячний інтервал спостереження ГЦК був пов'язаний з 39% збільшенням ризику летальності порівняно з 6-місячним інтервалом спостереження.</p> <p>Окрім того, ГРН погодилася, що пацієнтам з ХГВ зі значним фіброзом або цирозом слід запропонувати спостереження ГЦК незалежно від віку та інших факторів ризику, оскільки значний фіброз або цироз є істотним чинником ризику розвитку ГЦК. ГЦК також може розвинутися в пацієнтів з гепатитом В без цирозу, проте поширеність відносно невисока. Таким чином, спостереження ГЦК не повинне розглядатися в цій групі пацієнтів, якщо у них немає інших факторів ризику.</p>
---	---

Економічні аспекти	<p>Більш короткі інтервали спостереження повинні оцінюватися з точки зору вартості тестування і ризику розвитку хвороби для деяких груп. Є два методи спостереження ГЦК: візуалізація і серологічний метод. В Англії та Уельсі УЗД і АФП є основними методами спостереження ГЦК.</p> <p>На підставі клінічних даних ГРН погодилася, що спостереження з 6-місячним інтервалом може призвести до поліпшення результатів порівняно із спостереження кожні 12 місяців. За даними економічних досліджень, спостереження з 6-місячним інтервалом також, імовірно, є більш економічно ефективним, ніж спостереження кожні 12 місяців, з пороговим значенням £20 000 за QALY. На основі думки експертів ГРН погодилася, що спостереження, імовірно, буде найбільш економічно ефективним в популяції з підвищеним ризиком розвитку ГЦК. У популяції з нижчим ризиком, це буде неефективним використанням ресурсів NHS.</p> <p>На підставі клінічних даних ГРН вирішила, що більш короткий інтервал спостереження (наприклад, 3 місяці) подвоїть витрати без поліпшення результатів, і тому не повинен бути рекомендований.</p>
Якість доказів	<p>Дані більшості включених досліджень засновані на змішаних (непрямих) популяціях, з невеликою пропорцією пацієнтів з гепатитом В, за винятком одного дослідження (Kim 2007), в яке увійшли понад 70% пацієнтів з гепатитом В. В одному рандомізованому дослідженні (Trinchet та ін. 2011) порівнювалися інтервали у 3 місяці та 6 місяців, і одне кластерне рандомізоване дослідження (Wang 2011) порівнювало інтервали у 4 місяці та 12 місяців. Решта досліджень були обсерваційні дослідження дуже низької якості (Kim 2007; Santi 2010 року). Дослідження, особливо ретроспективного дизайну, схильні до систематичних помилок відбору і систематичних помилок, пов'язаних з різними строками латентних періодів на яких відбувалось входження пацієнтів в дослідження. Два дослідження врахували систематичні помилки, пов'язані з різними строками латентних періодів на яких відбувалось входження пацієнтів в дослідження при статистичному аналізі (Santi 2010 і Trinchet 2011). Існують обмежені дані з вивчення оптимального інтервалу спостереження ГЦК серед пацієнтів з гепатитом В. З авторами також зв'язувалися для отримання додаткової інформації (наприклад, загальної інформації про дослідження, підгрупі) з приводу опублікованих статей/тез.</p>

Інші аспекти	<p>Досліджень серед дітей виявлено не було.</p> <p>Два дослідження вивчали спостереження ГЦК з використанням УЗД та <math>\alpha</math>-фетопротеїну, а інші два дослідження вивчали спостереження ГЦК з використанням УЗД з або без АФП. ГРН зазначила, що УЗД та АФП в даний час застосовуються в клінічній практиці. Точність УЗД сильно залежить від оператора, а рівень АФП сильно коливається, отже, їх комбінація могла б підвищити точність виявлення ранньої ГЦК.</p> <p>ГРН також взяла до уваги додаткову інформацію з РКД Trinchet 2011 відносно дуже невеликих уражень ГЦК: їх іноді важко ідентифікувати (наприклад, при наявності фіброзу і жирової інфільтрації), і вони не завжди розвиваються в більш пізні стадії раку. Таким чином ГРН більше покладалася на вплив частоти на летальність у визначенні відповідних інтервалів спостереження. З цієї причини вона не хотіла рекомендувати частоту менше 6 місяців, тому що вона вважала, що зростання летальності на ГЦК в короткі проміжки часу, з переважанням уражень менше 10 мм, може бути ненадійним.</p> <p>Тим не менше, ГРН виіршила, що 6-місячний інтервал є адекватним і що докази дуже низької якості, що показують значущий вплив на летальність 6 місяців порівняно з 12, відповідали їх досвіду. ГРН висловила думку, що розвиток уражень ГЦК від дуже маленьких до некурабельних може відбутися впродовж 12 місяців, і вона хотіла уникнути цієї можливості, рекомендуючи спостереження кожні 6 місяців. Нарешті, настанова не робить рекомендацій з подальшого лікування виявлених уражень ГЦК, але цілком імовірно, що подальший моніторинг/тестування мають проходити до початку лікування.</p> <p>ГРН розглянула стійку високу реплікацію ДНК ВГВ, вік і сімейний анамнез ГЦК як відносно важливі фактори ризику, які можуть потребувати спостереження ГЦК. Вік є важливим фактором, оскільки він свідчить про період розвитку інфекції і ступінь накопиченого ураження печінки. Рішення розглянути спостереження для тих, хто не має вираженого фіброзу або цирозу печінки у віці старше 40, було засноване на клінічній думці експертів ГРН. Було вирішено, що хоча ГЦК може виникнути в більш молодих пацієнтів, ефективність пропонування спостереження ГЦК всім пацієнтам менше 40 років, імовірно, буде низькою. Стійке високе вірусне навантаження ДНК ВГВ вказує на активну хворобу і прогресивне ураження печінки, через що ризик розвитку ГЦК підвищується. ГРН вважала, що сімейний анамнез ГЦК є хорошим прогностичним фактором ризику розвитку ГЦК.</p> <p>ГРН розглянула й інші фактори, які повинні бути прийняті до уваги при оцінці окремих пацієнтів, оскільки вони також впливають на ризик розвитку ГЦК. Вони включають етнічність (ризик ГЦК більший у пацієнтів африканського або азійського походження) і тривалість інфекції (ризик більший при неонатальних та дитячих інфекціях). ГРН також визнала, що є деякі групи ризику, для яких рекомендації можуть відрізнятися, тому при оцінці окремих пацієнтів слід спиратися на клінічну думку лікарів.</p>
--------------	--

### 13. ГЛОСАРІЙ

<b>EQ-5D (EuroQol-5D)</b>	Стандартизований інструмент, який використовується для вимірювання результатів для здоров'я. Він забезпечує єдине задане значення для стану здоров'я.
<b>GRADE/профіль GRADE</b>	Система, розроблена робочою групою GRADE для усунення недоліків нинішніх систем класифікації в галузі охорони здоров'я. Система GRADE використовує загальний, раціональний і прозорий підхід до класифікації якості доказів. Результати застосування системи GRADE до даних клінічних досліджень відображаються в таблиці, відомі як профіль GRADE
<b>НВеАg-негативний</b>	НВеАg-негативний гепатит В спричинюється однією з форм вірусу, який не викликає того, що інфіковані клітини секретують НВеАg. Люди можуть бути інфіковані НВеАg-негативною формою вірусу з самого початку або мутація вірусу може з'явитися пізніше під час перебігу інфекції у людей, інфікованих спочатку НВеАg-позитивною формою вірусу.
<b>P-значення</b>	Імовірність того, що спостережувана різниця може статися випадково за умови, що немає насправді ніякої основної відмінності між способами спостережень. Якщо імовірність менше 1 з 20, то величина <b>P</b> складає $<0,05$ . $P < 0,05$ умовно вважається «статистично значущим»
<b>ROC-крива</b>	Графічний метод оцінки точності діагностичного тесту. Чутливість розміщується на графіку проти 1-специфічності. Ідеальний тест повинен мати позитивний вертикальний лінійний нахил, починаючи з початку координат. Хороший тест буде десь близько до цього ідеалу
<b>Алгоритм (в настанові)</b>	Блок-схема прийняття клінічних рішень, описаних в настанові, де точки прийняття рішень представлені прямокутниками, які пов'язані між собою стрілками.
<b>АЛТ</b>	Аланінамінотрансфераза, печінковий фермент, який з'являється в крові після пошкодження печінки. Тест на АЛТ використовується для моніторингу та оцінки ступеня ушкодження печінки у пацієнтів, інфікованих хронічним гепатитом В
<b>Альбумін</b>	Основний білок крові людини, що синтезується в печінці. Низький рівень альбуміну є маркером ушкодження печінки.
<b>Аналіз «Вартість-вигода»</b>	Тип економічної оцінки, де і витрати, і користь лікування вимірюються в одних і тих же грошових одиницях. Якщо користь переважає витрати, оцінка буде рекомендувати надання лікування.
<b>Аналіз «вартість-дієвість» (CEA)</b>	Економічний дизайн дослідження, в якому наслідки різного аналізу втручань оцінюються за допомогою одного результату, як правило, в «природних» одиницях (наприклад, отримані роки життя, уникнення смерті або серцевих нападів, виявлених випадків). Альтернативні втручання

потім порівнюються з точки зору витрат на одиницю дієвості.

**Аналіз «Витрат-наслідків» (ССА)**

Тип економічної оцінки, де різні результати щодо здоров'я представлені на додаток до вартості кожного втручання, але немає загальної міри покращення здоров'я.

**Аналіз за наміром лікування (ІТТ)**

Стратегія аналізу даних з РКД. При цьому всі учасники включаються в групи, в які їх відібрали, незалежно від того, чи отримували вони втручання (або завершили), призначене цій групі. Аналіз за наміром лікування запобігає систематичній помилці, викликаній втратою учасників, які можуть порушити базовий еквівалент, встановлений рандомізацією і, що може відображати недотримання протоколу.

**Аналіз корисності витрат (CUA)**

Різновид аналізу корисності витрат, при якому одиницями дієвості є роки життя з урахуванням їх якості (QALYs).

**Аналіз рішень**

Ясний кількісний підхід до прийняття рішень в умовах невизначеності на основі доказів наукових досліджень. Ці докази переведено у імовірності, а потім у діаграми або дерева рішень, які направляють лікаря через послідовність можливих сценаріїв, дій і результатів.

**Аналіз чутливості**

Спосіб представлення невизначеності в результатах економічних оцінок. Невизначеність може виникати з недостатніх даних, неточних оцінок чи методологічної розбіжності. Аналіз чутливості дозволяє вивчати узагальненість результатів в інших місцях. Аналіз повторюють, використовуючи різні припущення для вивчення впливу на результати.

Односторонній простий аналіз чутливості (однофакторний аналіз): кожен параметр змінюється індивідуально для того, щоб ізолювати наслідки кожного параметра на результати дослідження.

Багатосторонній простий аналіз чутливості (аналіз сценаріїв): два або більше параметрів змінюються одночасно і оцінюється загальний ефект на результати.

Аналіз порогу чутливості: визначаються критичні значення параметрів, вище або нижче яких висновки дослідження будуть змінюватися.

Імовірнісний аналіз чутливості: імовірнісний розподіл визначається невизначеним параметром, які включені в оціночну модель на підставі рішення аналітичних методів (наприклад, методом Монте-Карло).

**Антиген**

Субстанція (може бути частинкою вірусу), яка розпізнається імунною системою як чужорідна та на яку імунна система може реагувати, виробляючи антитіла

**Антитіло**

Специфічний імуноглобулін (білок), що виробляється організмом; є складовою системи захисту організму проти чужорідних речовин (антигенів).

**Асоціація (зв'язок)**

Статистичне співвідношення між двома або більше подіями,

	характеристиками чи іншими варіантами; може мати або не мати причинно-наслідкового зв'язку
<b>АСТ</b>	Аспартатамінотрансфераза – печінковий фермент; для печінки менш специфічний ніж АЛТ
<b>Асцит</b>	Накопичення рідини в порожнині, яка оточує кишечник, і призводить до збільшення, набряку і болю в животі
<b>Аутоімунна хвороба</b>	Різновид хвороб, при яких імунна система організму вражає органи чи тканини власного організму
<b>Базовий рівень</b>	Початковий набір вимірів на початку дослідження (після періоду набору, де це можливо) з якими порівнюються наступні виміри
<b>Білірубін</b>	Продукт розпаду гемоглобіну. Збільшення білірубину в крові може вказувати на захворювання печінки, особливо при захворюваннях жовччовивідних протоків
<b>Варикоз</b>	Розширення і випинання кровоносних судини, які розташовані під слизовою оболонкою верхньої частини шлунка і нижньої частини стравоходу.
<b>Вартість альтернативи</b>	Втрата інших медичних програм, зміщених в результаті інвестицій у інше втручання або впровадження іншого втручання. Це можна найкраще виміряти користю для здоров'я, яку можна було б отримати, якщо б гроші були витрачені на наступне найкраще альтернативне втручання охорони здоров'я.
<b>ВГА</b>	Вірус гепатиту А; вірусний гепатит А
<b>ВГВ</b>	Вірус гепатиту В; вірусний гепатит В
<b>ВГС</b>	Вірус гепатиту С; вірусний гепатит С
<b>Вибування</b>	Учасник, який виходить із дослідження до його завершення.
<b>Випадок-контроль (дизайн дослідження)</b>	Порівняльне обсерваційне дослідження, при якому дослідник відбирає людей, котрі пережили подію (наприклад, хворобу) та тих, які її не пережили (група контролю), а після цього збирає дані, щоб оцінити можливі причини, що призвели до даної події
<b>Відносний ризик (ВР)</b>	У скільки разів частіше або рідше подія відбудеться в одній групі порівняно з іншою (розраховується як ризик події у групі А/ ризик події у групі В)
<b>Вірус</b>	Мікроскопічний організм, який інфікує живі клітини, потрапляючи в них і розмножуючись. Віруси не можуть відтворюватись самі по собі, а можуть розмножуватись тільки всередині клітин живого хазяїна.
<b>Вірусне навантаження</b>	Кількість вірусу в крові.
<b>Вплив ресурсів</b>	Імовірний вплив фінансів, робочої сили або інших ресурсів NHS.

<b>Вторинний результат</b>	Результат, використовуваний для оцінки додаткових ефектів втручання, які априорі вважаються менш важливими, ніж первинні результати.
<b>Втручання</b>	Медичні дії, спрямовані на благо пацієнта, наприклад, медикаментозне лікування, хірургічна процедура, психологічна терапія.
<b>Гастроентеролог</b>	Лікар, який спеціалізується на лікуванні хворобах органів травлення
<b>Гепатит</b>	Будь-яке запалення печінки, відоме як гепатит, незалежно від того, що є його причиною – вірус чи щось інше. Раптове запалення печінки називається гострим гепатитом. Хронічний гепатит – запалення печінки, що триває довше, ніж шість місяців
<b>Гепатолог</b>	Лікар, який спеціалізується в хворобах печінки
<b>Гепатоцити</b>	Клітини печінки
<b>Глікоген</b>	Глікоген міститься в печінці і м'язах. Глікоген – це спосіб організму зберігати вуглеводи. Він легко переходить назад в глюкозу, коли організм швидко потребує енергії
<b>Гострий</b>	Гостре захворювання, яке може мати тяжкий перебіг, але від якого більшість людей можуть одужати впродовж декількох тижнів без наслідків для здоров'я.
<b>Група (клінічного дослідження)</b>	Група (рука) осіб, що бере участь у клінічному дослідженні; отримуює конкретний вид втручання (наприклад, плацебо).
<b>ГЦК</b>	Гепатоцелюлярна карцинома або гепатома. ГЦК та рак біліарного дерева є одними з двох основних типів первинного раку печінки
<b>Дисконтування</b>	Понесені витрати і, можливо, отримана користь сьогодні мають більш високу вартість, ніж витрати і вигода, які можуть бути в майбутньому. Дисконтування користі для здоров'я відображає індивідуальну перевагу щодо користі, яка може бути сьогодні, а не в майбутньому. Дисконтування витрат відображає індивідуальні переваги щодо витрат, які можуть бути в майбутньому, а не зараз.
<b>Дієвість ДНК ВГВ</b>	Див. «Клінічна дієвість». Рівень ДНК ВГВ, або «вірусне навантаження», є показником вірусної реплікації. Високі рівні ДНК ВГВ зазвичай пов'язані з підвищеним ризиком ураження печінки і ризиком гепатоцелюлярної карциноми. Рівень ДНК ВГВ, як правило, знижується у відповідь на ефективне противірусне лікування.
<b>Довготривала допомога</b>	Допомога на дому, яка може включати кваліфіковану



сестринську медичну допомогу, а також допомогу в повсякденній активності. Може надаватися в домах для інвалідів та в закладах для людей літнього віку

<b>Довірчий інтервал (ДІ)</b>	Діапазон значень параметра з невідомої популяції з заявленою «довірою» (умовно 95%), що містить істинне значення. Інтервал розраховується на підставі вибіркових даних і, як правило, коливається. Значення «довірчий» означає, що якщо метод, що використовується для розрахунку інтервалу повторюється багаторазово, то цей діапазон інтервалів буде насправді містити справжнє значення.
<b>Додаткові витрати</b>	Середня вартість на одного пацієнта, пов'язана з втручанням, мінус середня вартість одного пацієнта, пов'язана з втручанням у контрольного пацієнта.
<b>Докази</b>	Інформація, на якій засновується рішення або рекомендація. Докази отримуються з різних джерел, включаючи РКД, обсерваційні дослідження, думки експертів (клінічних фахівців і/або пацієнтів).
<b>Домінуюче</b>	Втручання вважається домінуючим, якщо є альтернативне втручання, яке одночасно дешевше і більш ефективне.
<b>Дослідження «До-після»</b>	Дослідження, яке досліджує наслідки втручання шляхом вимірювання конкретних характеристик популяції як до, так і після втручання і оцінює будь-які зміни, що відбуваються.
<b>Достовірний інтервал</b>	Байєсовий еквівалент довірчого інтервалу.
<b>Е антиген вірусу гепатиту В (HBeAg)</b>	Е антиген вірусу гепатиту В (HBeAg) є показником вірусної реплікації, хоча деякі варіанти форми вірусу не експресують HBeAg (див «HBeAg-негативний хронічний гепатит В» нижче). Активна інфекція може бути описана як HBeAg-позитивна чи HBeAg-негативна відповідно до того, чи секретується HBeAg.
<b>Економічна оцінка</b>	Порівняльний аналіз альтернативних медичних стратегій (втручання або програм) з точки зору їх вартості і наслідків
<b>Екстраполяція</b>	В аналізі даних, прогнозування значення параметра поза діапазоном спостережуваних значень.
<b>Ензим</b>	Субстанція, зазвичай білок, яка синтезується організмом, щоб допомогти прискорити хімічні реакції (яка можуть вимірюватися функціональними тестами печінки).
<b>Енцефалопатія</b>	Порушення функціонування мозку, яке призводить до сплутаності свідомості і втрати пам'яті.
<b>Епідеміологічні дослідження</b>	Дослідження хвороби в популяції, яке визначає частоту нових випадків та поширеність і вивчає роль зовнішніх

впливів (наприклад, інфекції, дієти) і втручань.

<b>Ефект (розмір ефекту, ефекту лікування, оцінці ефекту, величина ефекту)</b>	Спостережувана асоціація між втручаннями та результатами або статистиками щодо узагальнення сили спостережуваної асоціації.
<b>Ефективність</b>	Див. «Клінічна ефективність».
<b>Жовтуха</b>	Стан, при якому склери очей жовті, у в більш тяжких випадках також жовтіє шкіра. Це спричинено накопиченням білірубину (містить жовтий пігмент), який зазвичай знаходиться в печінці
<b>Жовч</b>	Рідина жовтого/зеленого кольору, яка утворюється печінкою; допомагає в перетравленні продуктів, що містять жири і холестерин
<b>Запалення</b>	Перша реакція імунної системи на інфекцію. Зазвичай характеризується підвищеною температурою, набряком, болем і слабкістю
<b>Засліплення</b>	Спосіб захисту учасників дослідження (тих, хто здійснює догляд, дослідників та тих, хто здійснює оцінку результатів) від інформації щодо того, хто з пацієнтів яке отримує втручання
<b>Застосовність</b>	Ступінь, в якому результати спостереження, дослідження або огляду, швидше за все, будуть справедливі щодо конкретної клінічної ситуації.
<b>Зацікавлена сторона</b>	Зацікавлені сторони включають в себе виробників, спонсорів, фахівців охорони здоров'я та пацієнтів і осіб, які здійснюють допомогу групі.
<b>Значущість (статистична)</b>	Результат вважається статистично значущим, якщо імовірність того, що результат отримано випадково, становить менше 1 з 20 ( $p < 0,05$ ).
<b>Золотий стандарт</b>	Див. «Референтний стандарт»
<b>Імуноглобуліни</b>	Великі білки, які містяться в рідинах організму і клітинах тканин. Імуноглобуліни зв'язуються з мікроорганізмами, які уражають макроорганізм, такими як бактерії або віруси, щоб знищити їх.
<b>Інкрементальна чиста користь (ІЧК)</b>	Чиста вартість (як правило, у грошовому вираженні) втручання порівняно з втручанням компаратора. ІЧК може бути розрахована для даного порогу економічної ефективності (готовність платити). Якщо поріг £ 20 000 за отриманий QALY, тоді ІЧК розраховується як: (£ 20 000 × отримані QALY) – інкрементальна вартість.

<b>Інкрементальний аналіз</b>	Аналіз додаткових витрат і додаткових клінічних результатів при різних втручаннях.
<b>Інтраопераційний</b>	Період часу операції.
<b>Каппа-статистика</b>	Статистична міра узгодження між оцінювачем, який бере до уваги узгодження, що відбувається випадково.
<b>Кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати</b>	Кількість пацієнтів, яких в середньому необхідно пролікувати, щоб запобігти виникненню одного результату, який представляє інтерес.
<b>Клініцист</b>	Професіонал системи охорони здоров'я, який безпосередньо надає медичну допомогу. Наприклад, лікар, медсестра або фізіотерапевт.
<b>Клінічна дієвість</b>	Ступінь, в якому втручання є корисним для загального стану здоров'я, при його застосуванні в повсякденній (рутинній) клінічній практиці.
<b>Клінічна ефективність</b>	Ступінь ефективності втручання, що визначається в умовах контрольованих досліджень.
<b>Когортне дослідження</b>	Ретроспективне чи проспективне дослідження. Групи осіб, які повинні бути під спостереженням, визначаються на основі наявності або відсутності впливу на підозрюваний фактор ризику або втручання. Когортне дослідження може бути порівняльним, при цьому вибираються дві або більше груп на основі відмінностей щодо впливу на них досліджуваного засобу.
<b>Коефіцієнт вірогідності (відношення правдоподібності)</b>	Коефіцієнт вірогідності включає інформацію про чутливість і специфічність. Він показує, наскільки позитивний чи негативний результат змінює вірогідність того, що пацієнт матиме хворобу. Коефіцієнт вірогідності позитивного результату тесту (LR +) – це чутливість поділена на 1 мінус специфічність.
<b>Коефіцієнт ефективності додаткових витрат (ICER)</b>	Різниця середніх витратах в цільовій популяції поділена на різницю середніх результатах в популяції інтересу на один метод лікування порівняно з іншим.
<b>Ко-інфекція</b>	Інфікування більш, ніж одним вірусом одночасно.
<b>Кокранівський огляд</b>	Кокранівська бібліотека складається з регулярно оновлюваного збору баз даних доказової медицини, включаючи <i>Кокранівську базу даних систематичних оглядів</i> (огляди рандомізованих контрольованих досліджень, підготовлених в співробітництві з Кокранівською бібліотекою).
<b>Коморбідність</b>	Наявність у людини більш, ніж однієї хвороби або

додаткової хвороби (крім тих, що вивчається або лікується).

<b>Компенсована хвороба</b>	Стан, при якому медичне лікування врівноважує (компенсує) функції ураженої печінки. Декомпенсована хвороба – це, коли лікування не може більше врівноважувати (компенсувати) функції ураженої печінки, що призводить до печінкової недостатності.
<b>Контрольна група</b>	Група пацієнтів, включених в дослідження, яка не отримує ніякого лікування. Лікування з відомим ефектом або плацебо (фіктивне лікування) необхідне для того, щоб забезпечити порівняння для груп, які отримували експериментальне лікування, наприклад, новим лікарським препаратом.
<b>Корисність</b>	Міра сили переваги індивіда щодо конкретного стану здоров'я у зв'язку з альтернативними станами здоров'я. Шкала корисності має числові значення від 0 (смерть) до 1 (оптимальний або «відмінний» стан здоров'я). Стан здоров'я може бути гірше смерті і, отже, мати негативне значення.
<b>Коротка версія настанови</b>	Скорочена версія настанови NICE, яка представляє ключові пріоритети для впровадження та узагальнені рекомендації для клінічної аудиторії.
<b>Короткий огляд (абстракт)</b>	Резюме дослідження, яке може бути опубліковане окремо або в якості введення до повної наукової статті.
<b>Критерії виключення (клінічне дослідження)</b>	Критерії, що визначають, хто не має права на участь у клінічному дослідженні.
<b>Критерії виключення (огляд літератури)</b>	Чіткі стандарти, що використовуються для того, щоб вирішити, які дослідження повинні бути виключені з розгляду як потенційні джерела доказів.
<b>Критерії включення (огляд літератури)</b>	Чіткі критерії, які використовуються для вирішення, які дослідження слід розглядати в якості потенційних джерел доказів.
<b>Ліцензія</b>	Див. «Ліцензія на продукт».
<b>Ліцензія на продукт</b>	Дозвіл від MHRA на медичний продукт на ринку.
<b>Метааналіз</b>	Статистичний метод об'єднання (пулу) результатів низки досліджень з одного й того ж питання і повідомлення про однакові результати, щоб представити остаточний результат. Метою є отримання більш точної і чіткої інформації з великого пулу даних. Загалом, більш надійне підтвердження або спростування гіпотези, ніж індивідуальне дослідження.
<b>Методи консенсусу</b>	Методи, спрямовані на досягнення узгодження з певного питання. Методи консенсусу можуть використовуватися, коли є недостатньо переконливих доказів з конкретної теми.

<b>Модель «Вартість-дієвість»</b>	Математична база, яка використовує для представлення проблем клінічного рішення і включає докази з різних джерел; використовується для оцінки витрат та клінічних результатів.
<b>Модель Маркова</b>	Метод оцінки довгострокових витрат і їх наслідків на рецидиви або хронічні хвороби на основі стану здоров'я та імовірності переходу між ними в межах даного періоду часу (циклу).
<b>Мультиваріантна модель</b>	Статистична модель для аналізу взаємозв'язку між двома або більше предикторами змінних (незалежних) і змінних результату (залежних).
<b>Негативне прогностичне значення (НПЗ) [В скринінгових/діагностичних тестах]</b>	Міра корисності скринінгового/діагностичного тесту. Це пропорція тих з негативним результатом тесту, які не мають хвороби. Може інтерпретуватися як імовірність того, що негативний результат тесту є правильним.
<b>Неоднорідність або відсутність однорідності</b>	Цей термін використовується в метааналізах і систематичних оглядах, коли результати або оцінки ефектів лікування окремих досліджень здаються дуже різним щодо величини ефектів лікування або навіть в тому, що деякі вказують на користь, а інші показують несприятливі ефекти лікування. Такі результати можуть виникнути в результаті відмінностей між дослідженнями в плані популяцій, вимірів результатів, визначення змінних або тривалості спостереження.
<b>Неточність</b>	Результати є неточними, коли дослідження включають відносно мало пацієнтів і мало подій, таким чином, мають широкі довірчі інтервали навколо оцінки ефекту.
<b>Обсерваційне дослідження</b>	Ретроспективне або проспективне дослідження, в якому дослідник спостерігає за природним перебігом подій з або без контрольною групою; наприклад, когортне досліджень та дослідження з дизайном випадок-контроль.
<b>Одноваріантний</b>	Аналіз, який досліджує окремо кожну змінну (варіанту) в наборі даних.
<b>Опосередкованість</b>	Наявні докази відрізняються від питання огляду, яке розглядається щодо RICO (популяція, втручання, порівняння і результат).
<b>Особа, яка здійснює догляд</b>	Будь-хто (не медичний персонал), хто бере участь в догляді (за медичними показаннями) за людиною.
<b>Отримані роки життя</b>	Середня кількість років, отриманих на особу в результаті втручання, порівняно з альтернативним втручанням.
<b>Первинна медична</b>	Медична допомога, що надається пацієнтам за межами

<b>допомога</b>	лікарень (стаціонарів). Первинна медична допомога охоплює послуги, які надаються лікарями загальної практики, медичними сестрами, стоматологами, фармацевтами, оптиками та іншими працівниками охорони здоров'я.
<b>Первинний результат</b>	Результат найбільшого значення; як правило, на підставі нього розраховується сила дослідження.
<b>Передопераційний</b>	Період, що передує початку операції.
<b>Періопераційний</b>	Період, що включає періоди госпіталізації, операції та виписки; охоплює передопераційний і післяопераційний періоди.
<b>Печінкова артерія</b>	Артерія, що несе кров до печінки, підшлункової залози, жовчного міхура, шлунка і дванадцятипалої кишки.
<b>Печінковий</b>	Будь-що пов'язане з печінкою.
<b>Питання огляду</b>	При розробці настанови цей термін відноситься до питань лікування і догляду, які сформульовані, щоб направити розробку науково обґрунтованих рекомендацій.
<b>Післяопераційний</b>	Період після того, як пацієнт залишив операційну після операції.
<b>Післятестова імовірність</b>	Для діагностичних тестів. Пропорція пацієнтів з конкретним результатом тесту, які мають цільові розлади [післятестові шанси/(1+післятестові шанси)].
<b>Плацебо</b>	Неактивне, але фізично ідентичне лікування або процедури, що використовуються в якості порівняння в контрольованих клінічних дослідженнях.
<b>Поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg)</b>	Поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) – це вірусний білок, що виявляється в крові при гострій і хронічній інфекції гепатиту.
<b>Позитивне прогностичне значення (ППЗ)</b>	В скринінгових/діагностичних тестах: міра корисності діагностичного/скринінгового тесту. Це пропорція пацієнтів з позитивним результатом тесту, які дійсно хворі; може інтерпретуватися як імовірність того, що позитивний результат тесту є правильним.
<b>Поліпрагмазія</b>	Застосування або призначення багатьох препаратів.
<b>Порівнянність</b>	Подібність груп в характеристиках, здатних вплинути на результати дослідження (наприклад, стан здоров'я або вік).
<b>Претестова імовірність</b>	Для діагностичних тестів. Кількість з досліджуваною хворобою в популяції з ризиком в певний момент часу або в певний проміжок часу. Поширеність може залежати від того,

як діагностується порушення.

<b>Прихований порядок розподілу</b>	Процес, який використовується для запобігання обізнаності щодо розподілу групи в РКД. Процес розподілу повинен бути захищеним від будь-якого впливу з боку людини, яка проводить розподіл, шляхом контролю тими, хто не відповідає за залучення учасників.
<b>Прогноз</b>	Імовірний перебіг або кінцевий результат хвороби. Прогностичними факторами є характеристики пацієнта або хвороби, які впливають на перебіг. Хороший прогноз асоціюється з низьким рівнем небажаних результатів; поганий прогноз асоціюється з високим показником небажаних результатів.
<b>Проспективне дослідження</b>	Дослідження, в якому люди увійшли в дослідження та спостерігаються певний період часу з реєстрацією подій, які відбуваються. Це контрастує з дослідженнями, які є ретроспективними.
<b>Рандомізація</b>	Розподіл учасників в дослідженні на дві або більше альтернативних груп, використовуючи випадковість, наприклад, комп'ютерні випадкові числа. Цей підхід використовується в спробі забезпечити рівномірний розподіл учасників з різними характеристиками між групами і тим самим зменшуються імовірність систематичної помилки.
<b>Рандомізоване контрольне дослідження (РКД)</b>	Порівняльне дослідження, в якому учасники випадковим чином розподілені на експериментальну та контрольну групи і спостерігаються з метою виявлення відмінностей між групами.
<b>Результат</b>	Вимір можливих результатів, які можуть впливати з профілактичного або терапевтичного втручання. Критеріями оцінки можуть бути проміжні кінцеві точки, або вони можуть бути остаточними кінцевими точками.
<b>Ретроспективне дослідження</b>	Ретроспективне дослідження має справу з нинішніми і минулими подіями і не пов'язане з вивченням майбутніх подій. Це контрастує з проспективними дослідженнями.
<b>Референтний стандарт</b>	Тест, який вважається найкращим доступним методом для встановлення наявності чи відсутності результату – він не може рутинно використовуватися на практиці.
<b>РКД</b>	Див. «Рандомізовані контрольовані дослідження».
<b>Розподіл лікування</b>	Розподіл учасників до відповідних груп дослідження.
<b>Розширене домінування</b>	Якщо варіант А є більш клінічно ефективним, ніж варіант В, і має нижчу вартість на одиницю ефекту при їх порівнянні з відсутністю втручання, то кажуть, що варіант А має

розширене домінування над варіантом В. Варіант А, отже, більш ефективний, і йому слід віддавати перевагу, при інших рівних умовах.

<b>Роки життя, скориговані за якістю (QALY)</b>	Індекс виживаності скоригований за якістю життя пацієнта впродовж цього часу. QALYs мають перевагу включення змін як в кількості (довговічність/летальність), так і якості (хворобливість, психологічні, функціональні, соціальні та інші фактори) життя. Використовується для вимірювання користі у аналізі корисності витрат. Отримані QALY – це середні QALY, пов’язані з одним методом лікування мінус середні QALY, пов’язані з альтернативним лікуванням.
<b>Серія випадків</b>	Повідомлення про ряд випадків даної хвороби, як правило включаючи перебіг хвороби та відповідь на лікування. При цьому група хворих не порівнюється з групою контролю.
<b>Сероконверсія</b>	Зміна в аналізі крові, при якому в крові з’являється щось пов’язане з вірусом. Це може бути антиген, антитіло або сам вірус.
<b>Сероконверсія HBeAg</b>	Сероконверсія HBeAg відбувається, коли люди, інфіковані HBeAg-позитивною формою вірусу, синтезують антитіла проти Е-антигену. Хворобу з сероконверсією називають як «неактивний стан носіння вірусу гепатиту», коли HBeAg очищено, анти-HBe присутній і ДНК ВГВ виявляється або <2000 МО/мл. Після того, як сероконверсія відбулася, більшість людей залишаються неактивними носіями ВГВ (фаза імунного контролю). Проте, підвищення ДНК ВГВ і рецидив гепатиту після сероконверсії вказують на появу HBeAg-негативного штаму вірусу (фаза уникнення імунного контролю).
<b>Сероконверсія HBsAg</b>	Утворення антитіл проти HBsAg відоме як сероконверсія HBsAg. Це означає кліренс HBsAg і ліквідацію хронічної інфекції.
<b>Сила (статистична)</b>	Здатність продемонструвати зв’язок, якщо він існує. Сила пов’язана з величиною вибірки; чим більше розмір вибірки, тим більше сила і тим нижчий ризик, що можливий зв’язок може бути помилковим.
<b>Систематична помилка</b>	Систематичне (на відміну від випадкового) відхилення результатів дослідження від «справжніх» результатів, що є наслідком дизайну дослідження або способу його проведення.
<b>Систематична помилка відбору</b>	Систематична помилка у відборі учасників в групі дослідження з тим, що групи мають відмінності у прогнозі та/або терапевтичній чутливості на початку. Рандомізація (з прихованим розподілом) пацієнтів захищає від такої систематичної помилки.



<b>Систематична помилка повідомлення</b> <b>Систематична помилка публікації</b>	Див. «Систематична помилка публікації».  Також відоме як систематична помилка повідомлення. Систематична помилка спричинена тільки підмножиною всіх доступних релевантних даних. Публікація дослідження може залежати від характеру і напрямку результатів дослідження. Дослідження, в яких не було виявлено ефективності втручання, іноді не публікуються. Через це систематичні огляди, які не включають неопубліковані дослідження, можуть переоцінювати справжній ефект втручання. Окрім того, опублікований звіт може представляти необ'єктивний набір результатів (наприклад, тільки результати або підгрупи, де було знайдено статистично значущу різницю).
<b>Систематичний огляд</b>	Дослідження, яке узагальнює докази з чітко сформульованого питання відповідно до заздалегідь визначеного протоколу, використовуючи систематичні і чіткі методи визначення, відбору та оцінки відповідних досліджень, а також отримання, зіставлення і представлення своїх даних. Він може використовувати або не використовувати статистичний метааналіз.
<b>Специфічність</b>	Пропорція істинно негативних правильно ідентифікованих як такі. Наприклад, в діагностичному тестуванні специфічність – це пропорція осіб, які не представляють досліджуваній випадок, а діагностуються як випадки. Див. схожий термін «чутливість». З погляду пошуку літератури високоспецифічний пошук, як правило, є вузьким і спрямованим на збирання ключових документів в області та уникнення широкого спектру документів.
<b>Співвідношення шансів</b>	Це міра ефективності лікування. Шанс виникнення події у групі лікування, виражена у відсотках від шансу, що це трапиться в контрольній групі. «Шанс» це співвідношення подій, які відбуваються, до подій, які не відбуваються.
<b>Спостереження</b>	Спостереження впродовж часу особистості, групи або спочатку певної популяції чиї характеристики доцільно були оцінені для того, щоб спостерігати зміни в стані здоров'я або змінних, пов'язаних зі здоров'ям.
<b>Спотворюючий (той, який втручається) фактор</b>	Спотворення у дослідженні відбувається, коли вплив втручання на результат спотворюється в результаті асоціації між популяцією або втручанням або результатом й іншим фактором («спотворення змінної»), який може вплинути на результат, незалежно від досліджуваного втручання.
<b>Стравохід</b>	Важлива частина травної системи; представляє собою

трубку, через яку їжа і рідина проходять з рота в шлунок.

<b>Тривалість госпіталізації</b>	Кількість днів перебування пацієнта у лікарні.
<b>Узагальненість</b>	Ступінь, в якому результати дослідження, заснованого на вимірюванні в певній популяції пацієнтів та/або конкретному контексті справедлива і для іншої популяції та/або в іншому контексті. У цьому випадку – це ступінь, в якому ця рекомендація настанови може застосовуватися як в географічних, так і в контекстуальних умовах. Наприклад, настанова, яка пропонує заміну однієї форми праці на іншу, повинна визнати, що ці витрати можуть варіюватися по країні.
<b>Узгодження</b>	Це останній термін, значення якого змінилося. Спочатку він застосовувався в процесі консультацій, коли лікар і пацієнт узгоджували терапевтичні рішення, які включають їхні точки зору, але тепер включає підтримку пацієнта в прийомі ліків, а також комунікацію щодо призначень. Узгодження відображає соціальні цінності, але не вирішує питання прийому ліків і не може призвести до покращення дотримання.
<b>Фармакоеконіміка</b>	Дослідження розподілу дефіцитних ресурсів серед альтернативних методів лікування. Фармакоеконімісти стурбовані як збільшенням середнього рівня здоров'я в популяції, так і покращенням розподілу здоров'я.
<b>Фіброз</b>	Місце утворення рубцевої тканини в печінці при запаленні. Для розвитку фіброзу потрібен деякий час; навіть з рубцевою тканиною печінка продовжує функціонувати досить добре. Проте, продовження рубцювання тканини може призвести до цирозу печінки.
<b>Фульмінантний</b>	Тип хвороби із швидким початком і коротким тяжким перебігом.
<b>Хронічний</b>	Стан, що триває довгий час (більше шести місяців), можливо, все життя людини.
<b>Цироз</b>	Стан, при якому запалення і фіброз поширилися і змінили форму і функцію печінки. Навіть без будь-яких ознак або симптомів хвороби печінки, функціональна потужність клітин печінки знижена і вони не в змозі відновити печінку. Це постійне ураження клітин може спричинити печінкову недостатність або рак печінки.
<b>Часовий горизонт</b>	Тривалість часу, протягом якого витрати і медичні результати розглядаються в аналізі рішень або економічної оцінки.

<b>Чутливість</b>	Це частка справжніх (істинних) позитивних результатів тесту, які правильно визначили випадки. Наприклад, в діагностичному тестуванні це пропорція вірних випадків, визначених тестом.
<b>Шкода</b>	Побічні ефекти втручання.
<b>Якість життя</b>	Див. «Якість життя, пов'язана зі здоров'ям».
<b>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL)</b>	Поєднання фізичного, психічного і соціального благополуччя індивіда, а не просто відсутність хвороби.

## 14. БІБЛІОГРАФІЯ

### **NICE CG 165 «HEPATITIS B (CHRONIC) DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS», 2013**

1. Arnold E, Yuan Y, Iloeje U, Cook G. Cost-effectiveness analysis of entecavir versus lamivudine in the first-line treatment of Australian patients with chronic hepatitis B. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2008; 6(4):231-246/
2. Ballard AL, Boxall EH. Epidemiology of precore mutants of hepatitis B in the United Kingdom. *Journal of Medical Virology*. 2000; 62(4):463-470.
3. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology*. 1977; 105(2):94-98.
4. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 24(2):289-293.
5. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinics in Liver Disease*. 2005; 9(2):191-211.
6. Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2009; 51(4):640-646.
7. Buti M, Casado MA, Calleja JL, Salmeron J, Aguilar J, Rueda M et al. Cost-effectiveness analysis of lamivudine and adefovir dipivoxil in the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 23(3):409-419.
8. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology*. 2000; 32(3):477-481.
9. Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(46):5761-5769.
10. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*. 1989; 2(8663):588-591.
11. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999; 30(6):1529-1530.
12. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet*. 2010; 375(9724):1419-1420.
13. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1001-1010.
14. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52(3):886-893.
15. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Journal of the American Medical Association*. 2006; 295(1):65-73.
16. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *Journal of Medical Screening*. 2003; 10(4):204-209.
17. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Problems in Clinical Surgery*. 1964; 1:1-85.
18. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology*. 2003; 39(2):239-244.

19. Cooksley WG. Do we need to determine viral genotype in treating chronic hepatitis B? *Journal of Viral Hepatitis*. 2010; 17(9):601-610.
20. Costa AM, L'Italien G, Nita ME, Araujo ES. Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B patients in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2008; 12(5):368-373.
21. Dakin H, Bentley A, Dusheiko G. Cost-utility analysis of tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Value in Health*. 2010; 13(8):922-933.
22. Dakin H, Fidler C, Harper C. Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Value in Health*. 2010; 13(8):934-945.
23. Department of Health. Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme: best practice guidance. London. Department of Health, 2011.
24. Department of Health. NHS reference costs 2010-11. 2012. Available from: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_131140](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_131140) [Last accessed: 27 March 2012].
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2009; 50(2):227-242.
26. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Annals of Oncology*. 2011; 22(5):1170-1180.
27. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*. 2003; 23(1):47-58.
28. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2003; 39(Suppl 1):S50-S58.
29. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology*. 1995; 21(1):77-82.
30. Fries L, Rodger A, Ijaz S, Moreea S, Bathgate A, Wong T et al. Chronic hepatitis B virus infection in the UK: a multicentre study of clinical and virological characteristics. *Gut*. 2010; 59:A11.
31. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2006; 44(2):283-290.
32. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*. 2004; 40(4):790-792.
33. Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Jake LT et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 35(11):1317-1325.
34. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins R, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995; 36:437-441.
35. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(26):2673-2681.
36. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006; 131(6):1743-1751.
37. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(9):800-807.

38. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011; 57(5):773-780.
39. Hung HF, Chen HH. Cost-effectiveness analysis of prophylactic Lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(12):1063-1073.
40. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De GJ, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1995; 22(6):696-699.
41. Joint Formulary Committee. *British National Formulary BNF 62*. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2011.
42. Jones J, Colquitt J, Shepherd J, Harris P, Cooper K. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Health Technology Assessment*. 2010; 14(Suppl.1):23-29.
43. Jones J, Shepherd J, Baxter L, Gospodarevskaya E, Hartwell D, Harris P et al. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2009; 13(35):1-172.
44. Kanwal F, Farid M, Martin P. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(9):2076-2089.
45. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BM. Treatment alternatives for chronic hepatitis B viral infection: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142(10):821-831.
46. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002; 17(6):643-650.
47. Kao JH. Appropriate use of interferon for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology Research*. 2007; 37(s1):S47-S54.
48. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed)*. 2004; 328(7446):983.
49. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology Research*. 2010; 40(1):14-30.
50. Lacey L, Chien RN, Chuang WL, Pwu RF. Economic evaluation of chronic hepatitis B treatments in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23(4):571-579.
51. Lacey LF, Gane E. The cost-effectiveness of long-term antiviral therapy in the management of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B in Singapore. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007; 14(11):751-766.
52. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(25):2576-2588.
53. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1011-1020.
54. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(26):2682-2695.
55. Lavanchy D. Epidemiology of hepatitis B. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman A (eds), *Viral hepatitis*, 3rd edition. Oxford: Blackwell, 2007.
56. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed)*. 2006; 332(7537):328-336.

57. Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology*. 2010; 51(5):1577-1583.
58. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World Journal of Gastroenterology*. 2003; 9(7):1501-1503.
59. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International*. 2008; 2(3):263-283.
60. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(15):1521-1531.
61. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2):507-539.
62. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007; 46(1):254-265.
63. Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Alexandria, Virginia. American Association for the Study of Liver Diseases, 2009.
64. Lui YY, Tsoi KK, Wong VW, Kao JH, Hou JL, Teo EK et al. Cost-effectiveness analysis of roadmap models in chronic hepatitis B using tenofovir as the rescue therapy. *Antiviral Therapy*. 2010; 15(2):145-155.
65. Maggiore G, De GC, Marzani D, Sessa F, Scotta MS. Chronic viral hepatitis B in infancy. *Journal of Pediatrics*. 1983; 103(5):749-752.
66. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; 31(4):864-871.
67. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(9):808-816.
68. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(23):2442-2455.
69. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(12):1206-1217.
70. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2009; 3(2):334-342.
71. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 135(9):759-768.
72. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
73. National Institute for Health and Clinical Excellence. Social value judgements: principles for the development of NICE guidance. 2nd edition. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
74. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
75. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996; 93(9):4398-4402.

76. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan KH, Carrilho FJ et al. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: a study by in vitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology*. 1999; 29(3):939-945.
77. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Purchasing power parities (PPP). 2012. Available from: <http://www.oecd.org/std/ppp> [Last accessed: 7 June 2012].
78. Orlewska E, Zammit D, Yuan Y, Kutikova L, Berak H, Halota W et al. The cost-effectiveness analysis of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients in Poland. *Experimental and Clinical Hepatology*. 2008; 4(3-4):20-28.
79. Papamichalis P, Alexiou A, Boulbou M, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after immunosuppression: is it time to adopt pre-emptive therapy? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012; 36(1):84-93.
80. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005; 42(1):121-129.
81. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):81-90.
82. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 1995; 109(3):908-916.
83. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):91-101.
84. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 137(1):1-10.
85. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*. 1973; 60(8):646-649.
86. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2010; 139(2):491-498.
87. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2006; 10(28):1-183.
88. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2011; 165(9):837-846.
89. Spackman DE, Veenstra DL. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(11):937-949.
90. Sullivan SD, Veenstra DL, Chen PJ, Chang TT, Chuang WL, Tsai C et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared to lamivudine treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(9):1494-1499.
91. Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures. *Journal of Epidemiology*. 2011; 21(6):401-416.
92. Thompson CJ, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment*. 2007; 11(34):1-206.



93. van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut*. 2003; 52(3):420-424.
94. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2003; 10(4):294-297.
95. Veenstra DL, Spackman DE, Bisceglie A, Kowdley K, V, Gish RG. Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a cost-effectiveness analysis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 27(12):1240-1252.
96. Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di BA et al. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(11):963-977.
97. Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, Jacobs M, Aledort JE, Lewis G et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 19(8):631-638.
98. Veenstra DL, Sullivan SD, Lai MY, Lee CM, Tsai CM, Patel KK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value in Health*. 2008; 11(2):131-138.
99. Wang Z, Zhang J, Yang H, Li X, Wen S, Guo Y et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *Journal of Medical Virology*. 2003; 71(3):360-366.
100. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Medical Journal of Australia*. 2009; 190(9):489-492.
101. World Health Organization. *Hepatitis B and breastfeeding*, 1996.
102. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assessment*. 2006; 10(21):1-113.
103. Wu B, Li T, Chen H, Shen J. Cost-effectiveness of nucleoside analog therapy for hepatitis B in China: a Markov analysis. *Value in Health*. 2010; 13(5):592-600.
104. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009; 16(2):94-103.
105. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(3):168-174.
106. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology*. 2006; 44(3):703-712.
107. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97(4):265-272.
108. Нгфт Нб Шдщюу Гб Дш Рб Рфн Об Нфщ ПИю Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese Social Security program. *Value in Health*. 2008; 11(Suppl.1):S11-S22.
109. Yuan Y, Iloeje UH, Hay J, Saab S. Evaluation of the cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine in hepatitis BeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2008; 14(1):21-33.

110. Yuzhu Y, Lingling W, Jun Z, Li MW, Wo JE, Lu LW et al. Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus. *Journal of Infection*. 2012; 66(5):447-452.
  111. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2004; 130(7):417-422.
  112. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. 2009; 137:1593-1608.
  113. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2012; 56(Suppl 1):S112-S122.
- Додатки А–О можна знайти в окремих файлах.

## **EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION, 2012**

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
- [2] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
- [3] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:17-21.
- [4] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B - natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130- 141.
- [5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
- [6] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
- [7] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40-47.
- [8] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
- [9] Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006;45:343-346.
- [10] Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg- negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.
- [11] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.
- [12] Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90.
- [13] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
- [14] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012, in press.
- [15] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-548.
- [16] Manesis E, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261-2267.
- [17] Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48:1451-1459.

- [18] de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-194.
- [19] Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859-1867.
- [20] Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M, Liaw Y-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012;19:138-146.
- [21] Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008;15:434-441.
- [22] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-490.
- [23] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
- [24] Brunetto MR, Giarin M, Oliveri F, Saracco G, Barbera C, Parella T, et al. 'e' Antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection. *J Hepatol* 1991;13:S82-S86.
- [25] Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270.
- [26] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-657.
- [27] Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631-1633.
- [28] Marcellin P, Giostra E, Martinotpeignoux M, Lorient MA, Jaegle ML, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis-B surface-antigen after renal-transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432-1434.
- [29] Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231-236.
- [30] Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-1089.
- [31] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531-1537.
- [32] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-1051.
- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-998.
- [34] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- [35] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.

- [36] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a744>.
- [37] Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- [38] Stelzl E, Muller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:2445-2449.
- [39] Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007;45:3948-3953.
- [40] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716-1723.
- [41] Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405-415.
- [42] Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001;80:63-71.
- [43] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
- [44] Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-230.
- [45] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- [46] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De LV, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-247.
- [47] Castera L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300-314.
- [48] Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455-465.
- [49] Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:S25-S31.
- [50] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759-764.
- [51] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612-621.
- [52] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-384.
- [53] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-659.
- [54] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
- [55] Brechot C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M, Potet F, Vyas GN, et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3906-3910.

- [56] Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001;34:194-203.
- [57] Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56-S61.
- [58] Bonilla GR, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:760-777.
- [59] Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122-1132.
- [60] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
- [61] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
- [62] Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
- [63] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
- [64] Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
- [65] Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
- [66] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
- [67] Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
- [68] Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
- [69] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiftman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
- [70] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
- [71] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591-1599.
- [72] Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804-810.
- [73] Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-180.
- [74] Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiffer, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.

- [75] Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ni YH, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
- [76] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.
- [77] Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
- [78] Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
- [79] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491-498.
- [80] van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pre-treatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420-424.
- [81] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-467.
- [82] Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945-1953.
- [83] Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264-1271.
- [84] Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A.
- [85] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143.
- [86] Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2449-2457.
- [87] Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50:1084-1092.
- [88] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:102-110.
- [89] Gish RG, Chang TT, Lai CL, de MR, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010;17:16-22.
- [90] Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-896.

- [91] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
- [92] Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
- [93] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
- [94] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
- [95] Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009;50:289-295.
- [96] Shouval D, Lai C-L, Chang T-T, Gadano A, Wu S-S, Halota W, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg(-) ETV patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008;48:722A.
- [97] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169-2179.
- [98] Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GKK, Farci P, et al. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alfa-2a ± lamivudine: results of 5-year post-treatment follow up. *J Hepatol* 2009;50:S336.
- [99] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121-129.
- [100] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
- [101] Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2B alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis-B. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
- [102] Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
- [103] Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
- [104] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137:2002-2009.
- [105] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-434.
- [106] Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van ZM, de Man RA, Schalm SW, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604-1609.
- [107] Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].

- [108] Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Chuang WL, et al. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 2011;54:S31.
- [109] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251-1257.
- [110] Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
- [111] Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454-461.
- [112] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006-1011.
- [113] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
- [114] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
- [115] Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183-1188.
- [116] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-194.
- [117] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13:211-220.
- [118] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-791.
- [119] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.
- [120] Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611-1620.
- [121] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486-1493.
- [122] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, de Man RA, et al. HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54:S297.
- [123] Marcellin P, Heathcote EJ, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg- chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2011;54:480A.
- [124] Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145-1153.



- [125] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-851.
- [126] Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg- negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219-226.
- [127] Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-891.
- [128] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676-684.
- [129] Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, Chuang WL, Lau GK, Peng CY, et al. Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B - very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010;52:S6-S7.
- [130] Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415-421.
- [131] Song B-C, Suh DJ, Lee HC, Chung Y-H, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-806.
- [132] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748-755.
- [133] Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-349.
- [134] Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Lok D, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [135] Lok AS, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [136] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
- [137] Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443-451.
- [138] Lampertico P, Vigano P, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-1419.
- [139] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-1608.
- [140] Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.

- [141] Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493-500.
- [142] Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207-1217.
- [143] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-109.
- [144] Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011;54:1044A.
- [145] Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727-734.
- [146] Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-916.
- [147] Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388-394.
- [148] Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776-2783.
- [149] Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S33.
- [150] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
- [151] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t) ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348-356.
- [152] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Vourli G, Raptopoulou-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg- negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011;60:1109-1116.
- [153] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-2006.
- [154] Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719- 727.
- [155] Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1294-1305.
- [156] Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212-1215.
- [157] Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis* 2004;24:55-62.

- [158] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349-360.
- [159] Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212-1219.
- [160] Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpapong S, et al. Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010;52: S12-S13.
- [161] Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812-1822.
- [162] Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:402-409.
- [163] Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65-S70.
- [164] Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006;44:S25-S27.
- [165] Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *Aids* 2005;19:221-240.
- [166] Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353-367.
- [167] Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-1310.
- [168] Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010;15:881-886.
- [169] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.
- [170] Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82-88.
- [171] de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaier HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934-1941.
- [172] Piroth L, Pol S, Lacombe K, Mialhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010;53:1006-1012.
- [173] Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749-756.
- [174] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.
- [175] Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48:2022-2029.
- [176] Romeo R, Del NE, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De FR, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629-1638.
- [177] Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53:834-840.

- [178] Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44:536-539.
- [179] Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van EP, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94.
- [180] Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-720.
- [181] Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalcin K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812-816.
- [182] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-331.
- [183] Castelnau C, Le GF, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-735.
- [184] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-1749.
- [185] Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100-107.
- [186] Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Taberner D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658-664.
- [187] Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-520.
- [188] Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep* 2010;9:260-269.
- [189] Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
- [190] Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46-55.
- [191] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688-694.
- [192] Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568-576.
- [193] Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA. Hepatitis B and C virus coinfection in the TREAT Asia HIV observational database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1510-1518.
- [194] Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfecting patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2006;11:931-934.
- [195] Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844-1850.

- [196] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-263.
- [197] Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-1415.
- [198] Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774-780.
- [199] Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52:2192-2205.
- [200] Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863-1871.
- [201] Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20-27.
- [202] Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008;48:512-517.
- [203] Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213-230.
- [204] Anonymous. FDA pregnancy class definitions. <[http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy\\_category/](http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category/)>; 2010 [accessed 08.10].
- [205] Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. <<http://www.apregistry.com/>>; 2010 [accessed 08.10].
- [206] Bzowej NH. Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.
- [207] del CR, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-1630.
- [208] Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
- [209] Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215-1221.
- [210] Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321-4333.
- [211] van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-297.
- [212] Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910-912.
- [213] Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147-159.
- [214] Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991;337:364.

- [215] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
- [216] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1- infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315-1317.
- [217] Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
- [218] Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076-1081.
- [219] Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-1365.
- [220] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-1180.
- [221] Hsu C, Hsiung CA, Su LJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-853.
- [222] Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.
- [223] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
- [224] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397-408.
- [225] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011;49:871-930.
- [226] Vigano M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125-131.
- [227] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-279.