

## TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

### TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

Jean Rodrigo Tafarel<sup>1</sup>

#### RESUMO

A Hepatite C crônica é um problema mundial, a qual afeta 2% da população humana. Neste cenário, o tratamento da doença é essencial, pois limita ou impede o desenvolvimento de suas complicações. A aprovação das novas terapias que inibem a replicação viral aumentou dramaticamente a taxa de resposta virológica, com muito menos efeitos adversos. A disponibilidade desses regimes curativos mais seguros é promissora, pois assegura uma rápida adoção na prática clínica. Assim é certo que os regimes terapêuticos livres de Interferon irão dominar o horizonte terapêutico da hepatite C crônica nos próximos anos.

**Palavras-Chaves:** Hepatite C. Farmacoterapia. Revisão.

#### ABSTRACT

Chronic C hepatitis is a worldwide problem, affecting 2% of human population. In this scenario, treating the disease is essential, because it will limit or prevent the development of complications. The approval of new agents that inhibit viral replication has dramatically increased the viral clearance rate, with less adverse events. The availability of these safe curative regimens for hepatitis C virus holds promise for rapid adoption into clinical practice. It is certain that the interferon-free regimens will dominate the therapeutic horizon of chronic hepatitis C in the coming years.

**Keywords:** Hepatitis C. Drug Therapy. Review.

1-Professor Doutor do Departamento de Medicina Interna da PUCPR e UFPR. Fellow em Medicina Interna pelo *American College of Physicians*

Contato do Autor / Mail to:

Jean Tafarel- jeantafarel@hotmail.com

Rua Imaculada Conceição, 1155, Curitiba, Paraná

## INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 170 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C em todo o mundo, sendo que nos Estados Unidos da América (EUA) mais da metade destes não foram ainda diagnosticados<sup>1,2</sup>. No Brasil a situação é semelhante, pois existem entre 1,4 e 1,7 milhão de portadores de Hepatite C, mas apenas 10mil casos são notificados ao ano<sup>3</sup>.

O diagnóstico precoce desta doença é essencial, pois permite a redução da progressão para cirrose e hepatocarcinoma<sup>1</sup>. Com foco neste objetivo, nos EUA, o *Centers for Disease Control and Prevention* e o *U.S. Community Preventive Services Task Force* recomendaram a investigação de hepatite C a todos nascidos entre os anos de 1945 e 1965<sup>1</sup>.

Na contramão desta dificuldade diagnóstica, o tratamento para a hepatite C crônica evoluiu muito nos últimos 10 anos, permitindo que passássemos da era baseada em regimes terapêuticos com Interferon e Ribavirina, evoluíssemos para a associação destes com os inibidores da protease NS3/4A (Boceprevir e Telaprevir) e chegássemos aos tratamentos com maior eficácia e menor número de eventos adversos, utilizando fármacos de elevada barreira genética<sup>4,5</sup>. Neste novo cenário características antes apontadas como de pior resposta terapêutica, como perfil não-CC da IL28B, raça negra, genótipo 1a e elevada carga viral, parecem não atuar como pontos de desvantagem na busca do clareamento viral<sup>5</sup>.

O grande objetivo do tratamento é atingir a resposta virológica sustentada, a qual é definida pela persistência da negatificação do HCV-RNA após 24 semanas do término do tratamento. No entanto, questões a respeito de quem tratar e qual regime terapêutico empregar se tornarão cada vez mais comuns e exigirão especiais considerações dos prescritores<sup>6</sup>.

## REPLICAÇÃO VIRAL

O vírus da hepatite C é um RNA-vírus, da família *Flaviviridae*, cuja transmissão ocorre fundamentalmente por via parenteral<sup>3,6</sup>. O vírus infecta os hepatócitos e seu RNA codifica uma proteína, a qual é clivada em 10 polipeptídeos com funções distintas<sup>6</sup>.

As proteínas estruturais consistem em 2 envelopes glicoproteicos, ambos alvo da resposta imune do hospedeiro, e a proteína do núcleo, a qual interage com o genoma viral para a montagem do vírus<sup>6</sup>. As proteínas não-estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B formam um complexo com o RNA viral para iniciar o processo replicativo em uma estrutura membranosa citoplasmática<sup>6</sup>. Para montagem final do vírus C é necessário a interação com vesículas lipídicas e o

metabolismo de lipoproteínas<sup>6</sup>. Assim, os vírus maduros deixam as células infectadas através de partículas lipovirais<sup>6</sup>.

## OS NOVOS FÁRMACOS

### *Sofosbuvir*

É um análogo nucleotídico inibidor específico da polimerase NS5b do vírus da hepatite C, a qual é importante na formação da membrana citoplasmática do complexo replicativo<sup>1,6</sup>.

Possui ação pangenotípica e elevada barreira genética<sup>2,7</sup>. O fármaco entra nos hepatócitos como pró-droga de uridina monofosfato e é fosforilada dentro das células em sua forma trifosfatada<sup>7</sup>. A defosforilação destas moléculas ativas resulta na formação do seu metabólito (GS-331007), o qual possui ação anti-viral. O GS-331007 é o principal metabólito circulante do Sofosbuvir e possui eliminação renal<sup>7</sup>.

Sua dose é de 400mg e pode ser ingerida em uma única tomada diária, independente da ingestão de alimentos<sup>2</sup>. Nos pacientes com doença renal crônica, Sofosbuvir não possui segurança quando o *clearance* de creatinina encontra-se abaixo de 30mL/min, não sendo recomendado o seu uso<sup>2,7</sup>. Pacientes com cirrose não necessitam de ajustes posológicos<sup>2</sup>.

### *Daclatasvir*

É um potente inibidor do complexo de replicação NS5A do vírus da hepatite C<sup>7</sup>. Sua dose é de 60mg e pode ser ingerida em uma única tomada diária<sup>3</sup>.

O estudo ALLY-3 (apenas pacientes genótipo 3; 152 pacientes estudados) encontrou resposta virológica sustentada em 12 semanas de 90% nos pacientes virgens de tratamento e de 86% nos previamente tratados<sup>8</sup>. Quanto à fibrose, a resposta virológica sustentada foi de 63% (20 de 32) nos cirróticos e 96% (105 de 109) nos não cirróticos<sup>8</sup>.

### *Simeprevir*

É um inibidor de protease NS3/4A de 2ª geração, que atua contra os genótipos 1, 2, 4, 5 e 6<sup>7,9</sup>. Sua dose é de 150mg e pode ser ingerido em uma única tomada diária<sup>3</sup>. Possui metabolização é hepática e sua ligação plasmática ocorre com as proteínas circulantes, como a albumina<sup>10</sup>. O estudo Cosmos incluiu pacientes com genótipo 1 (previamente tratados e virgens de tratamento), os quais foram subdivididos em 4 grupos: tratamentos com 24 semanas (2 grupos: sofosbuvir e simeprevir com e sem ribavirina) ou 12 semanas (2 grupos: sofosbuvir e simeprevir com e sem ribavirina)<sup>11</sup>. Observou-se resposta virológica sustentada de 12 semanas em 92% dos pacientes estudados (154 dos 167)<sup>11</sup>.

### Ledipasvir

É um potente inibidor do complexo de replicação NS5A do vírus da hepatite C com genótipos 1a e 1b<sup>4</sup>. Estudo que avaliou a associação de Ledipasvir com Sofosbuvir (tratamento comparado entre 8 e 12 semanas) encontrou resposta virológica sustentada variando entre 95 e 100%, sendo que regimes terapêuticos de 8 semanas em não-cirróticos não-previamente tratados foram tão eficazes quanto aqueles de 12 semanas<sup>12</sup>.

### ABT450-r + Ombitasvir e Dasabuvir

ABT450 recebeu o nome de Paritaprevir fora do Brasil e de Veruprevir em nosso país. É um inibidor da protease não-estrutural NS3/4A e deve ser administrado com Ritonavir, pois este atua como inibidor da CYP3A4<sup>13</sup>. A dose do ABT450 é de 150mg ao dia<sup>13</sup>. Já o Ritonavir (dose de 100mg/dia) não possui atividade contra o vírus da hepatite C, mas serve como um “potencializador” do ABT450, pois inibe seu metabolismo, permitindo um maior pico sérico, maior exposição do fármaco e assim, uma tomada diária<sup>13</sup>.

Já o Ombitasvir (ABT-267; dose de 25mg ao dia) é um inibidor do complexo de replicação NS5A e o Dasabuvir (ABT-333; dose de 250mg de 12/12 horas) é um inibidor não-nucleotídico da RNA-polimerase NS5B<sup>13</sup>.

O estudo *SAPPHIRE-II* (multicêntrico, randomizado, em pacientes não-cirróticos previamente tratados com alfaferon e Ribavirina) encontrou resposta virológica sustentada na semana 12 após o final do tratamento de 96,3%<sup>14</sup>.

## PROTOCOLO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL – 2015

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções publicado em 2015 tem como objetivo oferecer, no âmbito do Sistema Único de Saúde, um tratamento custo-efetivo para os pacientes portadores de Hepatite C Crônica<sup>3</sup>.

### A. Indicações de Tratamento

As indicações de tratamento autorizadas neste protocolo estão no Quadro 1<sup>3</sup>.

O presente protocolo considerou os seguintes métodos para a definição do grau de acometimento hepático<sup>3</sup>:

- **Biópsia hepática (padrão-ouro)**
  - O tratamento está indicado quando a biópsia hepática demonstra fibrose classificada por METAVIR  $\geq$  F3.
  - O tratamento também está indicado quando o resultado da biópsia hepática demonstra fibrose classificada por METAVIR F2 há mais de 3 anos.

- **Elastografia hepática**

- Exame não-invasivo.
- O tratamento é recomendado quando o resultado da elastografia de onda transitória é  $\geq 9,5$  kPa (corresponde à fibrose de METAVIR  $\geq$  F3).

- **APRI (AST to Platelet Ratio Index)**

[www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri](http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri)

- Escore que considera o valor de AST e das plaquetas.
- O tratamento está indicado para pacientes com APRI  $>1,5$  (corresponde à fibrose de METAVIR  $\geq$  F3).

- **FIB4 (Fibrosis-4)**

- Escore que considera a idade e o valor da AST, ALT e plaquetas.
- O tratamento está indicado para pacientes com FIB4  $>3,25$  (corresponde à fibrose de METAVIR  $\geq$  F3).

APRI e FIB4 devem ser empregados apenas nos casos de monoinfecção pelo vírus da hepatite C<sup>3</sup>. As confecções podem afetar substancialmente o resultado destes escores, superestimando o grau de envolvimento hepático<sup>3</sup>.

### Quadro 1. Indicações de Tratamento da Hepatite C Crônica

Coinfecção com o HIV, independente do grau de fibrose hepática;
Manifestações extra-hepáticas: porfiria cutânea e líquen plano grave com envolvimento de mucosa;
Crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central), Glomerulonefrite, Vasculites e Poliarterite Nodosa;
Sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago e ascite);
Insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular, independente da necessidade de transplante hepático;
Insuficiência renal crônica;
Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI);
Pós-transplante de fígado;
Fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4);
Biópsia hepática com resultado METAVIR F2 há mais de 3 anos.

Os pacientes com sinais clínicos e/ou achados ecográficos de cirrose hepática não necessitam de biópsia

hepática ou outro método de diagnóstico para indicar tratamento<sup>3</sup>.

## B. Tratamento conforme o Genótipo do Vírus da Hepatite C

Em concordância com a terminologia internacional, considera-se<sup>3</sup>:

- Paciente virgem de tratamento (*treatment-naïve*): paciente nunca tratado para hepatite C;
- Paciente experimentado com tratamento (*treatment-experienced*): paciente com histórico de terapia antiviral para hepatite C.

### Genótipo 1a e 1b

As recomendações de tratamento nesse protocolo estão no Quadro 2<sup>3</sup>.

A associação da ribavirina aos regimes terapêuticos (sofosbuvir com simeprevir ou sofosbuvir com daclatasvir) poderá acontecer nos pacientes portadores de cirrose hepática<sup>3</sup>. A dose da ribavirina deve ser de 11mg/kg/dia<sup>3</sup>. Isto é, em geral 1g/dia para pacientes com peso inferior à 75kg e 1,25g/dia para pacientes com peso superior à 75kg<sup>3</sup>.

**Quadro 2. Recomendações Terapêuticas para Genótipo 1a e 1b**

Situação	Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento
Monoinfecção pelo VHC	Sofosbuvir 400mg/dia + Simeprevir 150mg/dia	12 semanas
Monoinfecção pelo VHC (alternativa)	Sofosbuvir 400mg/dia + Daclatasvir 60mg/dia	12 semanas
Pacientes experimentados BOC/TEL ou Coinfecção com HIV	Sofosbuvir 400mg/dia + Daclatasvir 60mg/dia	24 semanas

VHC = vírus da hepatite C; BOC/TEL: Boceprevir/telaprevir

### Genótipo 2

A recomendação terapêutica para os pacientes portadores de hepatite C crônica com genótipo 2 é única, independente da presença de cirrose hepática, experimentação com medicamentos ou coinfecção (Quadro 3)<sup>3</sup>.

A dose da ribavirina nestes casos também deve ser de 11mg/kg/dia: 1g/dia para pacientes com peso inferior à 75kg e 1,25g/dia para pacientes com peso superior à 75kg<sup>3</sup>.

**Quadro 3. Recomendações Terapêuticas para Genótipo 2**

Situação	Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento
Única	Sofosbuvir 400mg/dia + Ribavirina	12 semanas

### Genótipo 3

As recomendações de tratamento neste protocolo estão no Quadro 4<sup>3</sup>.

A administração concomitante de ribavirina poderá ser feita nos pacientes portadores de cirrose hepática ou naqueles experimentados<sup>3</sup>. O objetivo nestes casos é aumentar a taxa de resposta virológica sustentada<sup>3</sup>.

**Quadro 4. Recomendações Terapêuticas para Genótipo 3**

Situação	Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento
PR autorizado	Sofosbuvir 400mg/dia + PR*	12 semanas
PR contraindicado	Sofosbuvir 400mg/dia + Daclatasvir 60mg/dia	12 semanas

PR: alfapeguinterferona e ribavirina.  
\*Alfapeguinterferona 2a 180mcg/semana ou Alfapeguinterferona 2b 1,5mcg/Kg/semana associado à ribavirina (1g/dia para pacientes com peso inferior à 75kg e 1,25g/dia para pacientes com peso superior à 75kg).

### Genótipo 4

As recomendações de tratamento neste protocolo estão no Quadro 5<sup>3</sup>. Pacientes em tratamento com Daclatasvir associado a PR devem ser manejados de acordo com sua resposta virológica<sup>3</sup>:

- HCV-RNA da 4ª semana de tratamento indetectável (<25UI/mL) e HCV-RNA da 10ª semana indetectável (<25UI/mL): recomenda-se interromper o Daclatasvir na 12ª semana e continuar PR até completar as 24 semanas de tratamento.
- HCV-RNA da 4ª semana de tratamento detectável e HCV-RNA da 10ª semana

**Indetectável (<25UI/mL):** recomenda-se manter os 3 fármacos durante todas as 24 semanas de tratamento.

**Quadro 5. Recomendações Terapêuticas para Genótipo 4**

Situação	Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento
PR autorizado	Daclatasvir 60mg/dia + PR*	24 semanas
PR contraindicado	Sofosbuvir 400mg/dia + Daclatasvir 60mg/dia	12 semanas

PR: **alfa peguinterferona e ribavirina.**  
 \*Alfa peguinterferona 2a 180mcg/semana ou Alfa peguinterferona 2b 1,5mcg/Kg/semana associado à ribavirina (1g/dia para pacientes com peso inferior à 75kg e 1,25g/dia para pacientes com peso superior à 75kg).

### C. Realização do HCV-RNA após o tratamento

Recomenda-se a realização do HCV-RNA ao final do tratamento e 12 semanas após o término deste<sup>3</sup>.

Destaca-se que nos pacientes com cirrose hepática, a erradicação do vírus da hepatite C não remove o risco de hepatocarcinoma ou de descompensação clínica, devendo esses pacientes permanecer em vigilância contínua<sup>3</sup>.

### D. Interrupção do tratamento

O tratamento deve ser suspenso, independente do esquema terapêutico utilizado, nas situações abaixo<sup>3</sup>:

- Eventos adversos importantes;
- Ausência de adesão ao tratamento;
- Identificação de situação que contraindiquem o tratamento, como gestação e arritmias cardíacas
- Identificação de situação que demande substituição do tratamento, como insuficiência hepática.

### Situações Especiais

#### Gestação

Durante a gestação o tratamento da hepatite C crônica está contraindicado devido à ausência de estudos que garantam segurança no uso dos novos medicamentos<sup>3</sup>. Em relação ao uso de ribavirina e do alfa peguinterferona o mesmo também se aplica, devido a efeitos teratogênicos<sup>3</sup>.

A gestação também deve ser evitada até 24 semanas após a conclusão do tratamento<sup>3</sup>. Recomenda-se o uso de método contraceptivo eficaz às pacientes do sexo

feminino em idade fértil e aos pacientes do sexo masculino com parceira sexual em idade fértil<sup>3</sup>.

#### Doença Renal Crônica

Pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise e aqueles com chances de um transplante devem ser tratados com um regime sem alfa peguinterferona e, se possível, sem ribavirina<sup>3</sup>. Entretanto essa é uma população na qual o uso de sofosbuvir e daclatasvir deve ser feita com cautela devido aos poucos estudos clínicos<sup>3</sup>.

#### Coinfecção com HIV

Pacientes coinfectados com HIV devem ser priorizados e devem receber esquema terapêutico compatível com sua terapia antirretroviral<sup>3</sup>. Os regimes terapêuticos a serem empregados são aqueles baseados no genótipo do vírus da hepatite C<sup>3</sup>.

#### Coinfecção com o vírus da Hepatite B

Portadores de coinfecção com o vírus da hepatite B devem ser tratados como mono infectados pelo vírus da hepatite C ou ter seu tratamento individualizado para tratar a infecção que causa o maior dano hepático (geralmente a hepatite C crônica)<sup>3</sup>.

### Variantes com Resistência Associada aos Novos Fármacos

O aparecimento de Variantes com Resistência Associada (VRA) em pacientes com hepatite C expostos aos novos tratamentos é inevitável e pode ser uma possível causa de falência terapêutica a estes regimes<sup>2</sup>.

Estudos *in vitro* demonstraram que o vírus da hepatite C exposto ao Sofosbuvir pode desenvolver a mutação S282T, pangenotípica, a qual reduz em 99% a sensibilidade a este fármaco<sup>2</sup>. No entanto, a ocorrência desta mutação se mostrou muito rara nos estudos clínicos<sup>2</sup>. Os estudos mostram que o Ledipasvir é ativo contra o vírus da hepatite C que possui a mutação S282T<sup>12</sup>. No genótipo 3, as mutações V321A e L159F foram encontradas na polimerase do vírus da hepatite C de pacientes não responsivos ao tratamento com Sofosbuvir<sup>2</sup>.

Em relação ao Simeprevir, deve-se atentar para a mutação Q80K, a qual pode ter impacto negativo na resposta virológica sustentada<sup>15</sup>.

### Interações Medicamentosas

O Quadro 6 traz as principais incompatibilidades dos novos medicamentos antivirais, não devendo ser usados de forma concomitante<sup>3</sup>.

Os antiarrítmicos, bloqueadores de canais de cálcio, estatinas, inibidores da fosfodiesterase tipo 5, sedativos/ansiolíticos e varfarina, devem ter suas doses ajustadas quando usados de forma concomitante com o Simeprevir<sup>3</sup>.

Daclatasvir possui interação medicamentosa com antirretrovirais, merecendo ajuste da terapia antirretroviral<sup>3</sup>. É necessário reduzir a dose de daclatasvir para 30mg/dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir ou atazanavir/cobicistate<sup>3</sup>.

**Quadro 6. Interações Medicamentosas**

Sofosbuvir	Daclatasvir	Simeprevir
Fenitoína	Fenitoína	Fenitoína
Fenobarbital	Fenobarbital	Fenobarbital
Carbamazepina	Carbamazepina	Carbamazepina
Oxcarbamazepina	Oxcarbamazepina	Dexametasona
Rifampicina	Rifampicina	Rifampicina
Rifabutina	Rifabutina	Rifabutina
Rifapentina	Rifapentina	
Erva de São João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Erva de São João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Erva de São João ( <i>Hypericum perforatum</i> )
Antiarrítmicos (amiodarona)	Dexametasona	
Tipranavir/Ritonavir		Efavirenz, Nevirapina, Etravirina, Tenofovir e Inibidores de Protease
		Eritromicina, Claritromicina e Telitromicina
		Itraconazol, Cetoconazol, Posaconazol, Fluconazole Voriconazol
		Silimarina ( <i>Silybum marianum</i> )

Em relação ao uso de efavirenz, etravirina ou nevirapina recomenda-se ajuste da dose de daclatasvir para 90mg/dia<sup>3</sup>. No entanto, a apresentação de 90mg do medicamento e respectiva argumentação ainda encontram-se sob apreciação da Anvisa<sup>3</sup>.

Está também contraindicada a coadministração de daclatasvir com fármacos que são fortes indutores de CYP3A4<sup>3</sup>. Deve-se ter cautela na coadministração de daclatasvir com antiarrítmicos (digoxina e outros substratos de P-gp), bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nifedipina, amlodipina e verapamil) e inibidores da HMG-CoA redutase (rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina, pitavastatina e pravastatina)<sup>3</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *NEJM* 2014;370(20):1879-1888.
2. D'Ambrosio R, Aghemo A, Colombo M. Assessing safety and efficacy of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015;14(3):1-12.
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília. 2015.
4. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian M, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *NEJM* 2014;370(20):1889-1898.
5. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, Everson GT, Kwo P, Foster GR, Sulkowski MS, Xie W, Pilot-Matias T, Lioussis G, Larsen L, Khatri A, Podsadecki T, Bernstein B. Phase 2b Trial of Interferon-free Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 1. *NEJM* 2014;370(3):222-232.
6. Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *NEJM* 2013;368(20):1907-1917.
7. Degasperis E, Aghemo A. Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: between current evidence and future perspectives. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2014;6:25-33.
8. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61(4):1127-1135.
9. Cui X, Kong Y, Jia J. Efficacy and safety of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for patients with hepatitis C genotype 1 infection: A meta-analysis of randomized trials. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(10): 591-597.
10. Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Simion S. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin Pharmacokinet.* 2015 (Sep 9).
11. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E,

- Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384(9956):1756-1765.
12. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383:515-523.
13. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *NEJM* 2014;370(21):1973-1982.
14. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *NEJM* 2014; 370(17):1604-14.
15. Qu Y, Li T, Wang L, Liu F, Ye Q. Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;S2210-7401.