

TRATAMIENTOS FUTUROS DE LA INFECCIÓN POR VHC

Raquel Muñoz y Gregorio Castellano.

Servicio de Aparato Digestivo (Sección de Hepatología).
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

La hepatitis crónica C (HCC) es la mayor causa de enfermedad hepática crónica, con potencial progresión a fibrosis hepática hasta llegar a un estadio de cirrosis hepática y sus complicaciones ⁽¹⁾. La Respuesta Viral Sostenida (RVS) que se consigue con el tratamiento erradicada la infección y mejora la histología de la enfermedad hepática ⁽²⁾. En 2011 se aprobaron dos antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la infección por VHC genotipo (G) 1, telaprevir (TPV) y boceprevir (BOC) y esto supuso una nueva era en el tratamiento de esta infección ⁽³⁾. Estos inhibidores de la proteasa NS3/4 (IP) en combinación con interferon pegilado más ribavirina (PR) han mostrado una eficacia de erradicación del 70% en pacientes naïve ^(4, 5,7) y del 50-60% en pacientes con fallo a tratamiento previo ^(6,8) con PR en pacientes con HCC G1. En la infección por G2 y G3 la RVS a tratamiento con PR se obtiene en el 75-85% en pacientes naïve ⁽⁹⁾, con un 20% sin respuesta a tratamiento.

El tratamiento con triple terapia (TT) tiene varias limitaciones ya que presenta una escasa eficacia en algunas poblaciones: 30-40% de RVS en pacientes con respuesta nula (RN) a PR y sólo un 14% en pacientes cirróticos RN ⁽⁶⁾. Además se precisan de nuevos tratamientos para aquellos pacientes con contraindicación o intolerantes al interferon y la ribavirina ya que ambos fármacos están presentes en la TT actual. Otra limitación de la TT es el incremento de los efectos secundarios con respecto al tratamiento estándar de PR. La anemia con BOC ^(7,8) y TPV ^(5,6); y el rash potencialmente grave con TPV ^(5,6). En el estudio CUPIC ⁽¹⁰⁾ se notificaron un 2% de fallecimientos en relación con el tratamiento por infecciones graves. Las pautas de tratamiento en la TT son variables y complejas dependiendo del tipo de paciente y de la respuesta a un tratamiento previo. De otra parte estos AAD de 1ª generación presentan una barrera genética baja por lo que pueden aparecer resistencias y múltiples interacciones medicamentosas.

Por todo ello los nuevos fármacos en investigación persiguen aumentar la tasa de eficacia, tener menos efectos secundarios, disminuir las interacciones con

otros fármacos, presentar alta barrera genética a las mutaciones, un régimen de administración más simple con dosificación fácil, de corta duración, estar libres de interferon y ser activos frente a todos los genotipos. La mayoría de las investigaciones actualmente en marcha están dirigidas a los AAD. Estos fármacos se denominan así porque actúan inhibiendo algún elemento del ciclo replicativo del VHC impidiendo por tanto la replicación de este virus.

CICLO REPLICATIVO DEL VHC

El VHC posee una envoltura con 2 proteínas fundamentales E1 y E2; una cápside, con la proteína C; y un genoma formado por una sola cadena de RNA. Esta cadena tiene un solo marco de lectura abierta con genes estructurales y no estructurales y en sus extremos 2 zonas no codificantes, la 3' y la 5'. Los genes no estructurales dan lugar a proteínas no estructurales, pero que son enzimas necesarios para la síntesis de nuevos virus, como son la proteína NS3/4 que funciona como proteasa (helicasa), y la proteína NS5B que actúa como polimerasa o la NS5A que tiene varias funciones. El ciclo replicativo del VHC ⁽¹¹⁾ se esquematiza en la **Figura 1**. Cada paso del ciclo viral es un objetivo para el desarrollo de fármacos que actúen como dianas potenciales. Los AAD más importantes que están en desarrollo son los inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP), de la polimerasa NS5B, que pueden ser nucleósidos (NIP) o no nucleósidos (NNIP), de NS5A (NS5AI), que actúa en la replicación del RNA como en el ensamblaje e inhibidores del enzima del huésped ciclofilina (**Tabla I**). Las características generales de las diferentes clases de AAD se resumen en la **Tabla II**.

Existen muchos estudios en marcha que investigan diferentes combinaciones, dosis, duración, etc. Se van a dividir para una mejor comprensión en 5 grupos; los cuatro primeros referidos a G-1: regímenes con PR asociado a IP; PR asociado a NIP o NNIP; PR más 2 AAD,

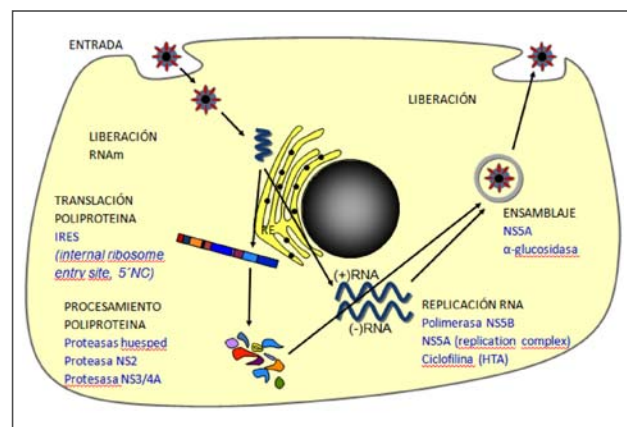


FIGURA 1.- Ciclo replicativo del VHC en el hepatocito.

CORRESPONDENCIA:

Raquel Muñoz
Correo electrónico: rmunozg@salud.madrid.org

TABLA I.-

ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN INVESTIGACIÓN

INHIBIDORES PROTEASA	INHIBIDORES NS5A	INHIBIDORES POLIMERASA NUCLEÓS(T)IDOS	INHIBIDORES POLIMERASA NONUCLEÓSIDOS	INHIBIDORES CICLOFILINA
IP	NS5AI	NIP	NNIP	CI
BOCEPREVIR TELAPREVIR ABT-450 Asunaprevir* Faldeprevir (BI201335) BMS-650052 Danoprevir GS-9256 GS-9451 Simeprevir* Vaniprevir B11335* <i>IP 2ª generacion</i> ACH 2684 MK-5172	ABT-267 Daclatasvir* (BMS-790052) ledipasvir (GS-5885) PPI-668 MK-8742	IDX-184 Mericitabina (R-7128) Sofosbuvir* (GS-7977) BI-207127 Alios-2200 (VX135)	ABT-072 ABT-333 ANA-598 BI-207127 BI-791325 Filibuvir (PF-868554) GS-9190 Setrobuvir Tegobuvir VX-222 GS-9669	Alisporivir SCY-635

*estudios en fase 3

TABLA II.-

**CARACTERÍSTICAS GENERALES
DE LOS DIFERENTES AAD**

	EFICACIA	DEPENDENCIA GENOTÍPICA	BARRERA DE RESISTENCIA
NS3/4A	+++	+++	++
NS5A	+++	+++	++
NS5B (Nucleós(t)idos)	+++	+++	+++
NS5B (No nucleos(t)idos)	++	+	+

regímenes libres de IFN con/sin RB con combinaciones de AAD y por último tratamientos en pacientes con VHC G-no 1. Nos vamos a referir sólo a estudios en fase 2 y 3, y de ellos, a los más importantes.

**INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA
MÁS INHIBIDOR DE LA PROTEASA**

Los nuevos IP presentan algunas ventajas sobre los ya comercializados ya que mejoran la farmacocinética, se administran una vez al día y el perfil de efectos adversos (AE) es más tolerable que los actualmente comercializados. Se han comunicado 3 ensayos con simeprevir (TMC453) en combinación con PR en pacientes G1 naïve. El estudio fase IIb PILLAR⁽¹²⁾ incluyó 368 pacien-

tes. Compararon dosis y duración diferentes (12s vs 24s) de tratamiento con simeprevir. Según la respuesta se prolongaba el tratamiento con PR hasta 24s ó 48s. La RVS fue significativamente mayor con TT y dosis de 150 mg de simeprevir, 85% frente a 65% con PR. El 80% eran elegibles para recibir tratamiento corto a 24s con RVS de 93-96%. La RVS no difería según el subtipo de G1. En el estudio fase III QUEST-1⁽¹³⁾ se incluyeron 391 pacientes randomizados 2:1 y estratificados por subtipo de genotipo y gen de la IL28B. Recibieron simeprevir mas PR o placebo mas PR durante 12s, seguido de PR hasta 24 o 48 semanas en el grupo de simeprevir. La RVS12 fue del 81%. La mayoría de los pacientes (91%) con TT realizaron un tratamiento corto de 24s. Los pacientes con genotipo CC presentaron RVS12 del 96% frente al 80% y 58% de los genotipos CT y TT respectivamente. No hubo diferencias en el subtipo del VHC. Por último el estudio fase III, QUEST-2⁽¹⁴⁾ se incluyeron 394 pacientes con la misma pauta de tratamiento que el ensayo anterior. El 30% de los pacientes presentaba una fibrosis avanzada, el 29% IL28B CC y el 56% G1a. La RVS12 fue similar al estudio anterior y los pacientes con fibrosis avanzada presentaron una RVS12 de 70% vs 83% en pacientes con fibrosis leve. La RVS12 en genotipo CC fue del 94% vs 76% y 65% en genotipo CT y TT respectivamente y hubo diferencias en los subtipos del VHC, RVS12 de 71% en G1a vs 90% G1b. El estudio fase IIb ASPIRE⁽¹⁵⁾ incluyó 462 pacientes sin respuesta a tratamiento previo con PR. Los mejores resultados se obtuvieron con dosis de

150mg de simeprevir con RVS de 85% vs 37% en recidivadores (RR), 75% vs 9% en respondedores parciales (RP) y 51% vs 19% en respondedores nulos (RN) en relación a terapia estándar. Es importante destacar que se consiguió RVS en un 31% de pacientes cirróticos RN tratados con TT con simeprevir. En todos los estudios el simeprevir fue bien tolerado. Se observó una elevación transitoria de la bilirrubina que volvía valores basales tras finalizar el tratamiento.

Se han completado 2 estudios en fase II con faldeprevir (BI201335). El SILEN-C1⁽¹⁶⁾ en pacientes naïve utilizó dosis diferentes de este IP con PR durante 24s y en función de la RVRe se suspendía el tratamiento a las 24s o se añadía PR hasta las 48s. La RVS fue del 83% con dosis de 240mg/día. En el 7,3% se suspendió el fármaco por problemas GI. El segundo estudio realizado en pacientes sin respuesta previa a PR (SILENC-2)⁽¹⁷⁾ la RVS se obtuvo en el 50% en RP y en el 35% de RN. En estos ensayos no se incluyeron pacientes cirróticos. El estudio en fase III⁽¹⁸⁾ en pacientes naïve (STARTVerso1) incluye 652 pacientes con un brazo control con placebo más PR y 2 brazos con dosis de 120 y 240 mg al día de faldeprevir. La RVS12 fue del 80% en ambos brazos, y un 88% de los pacientes tratados realizó tratamiento corto a 24s. En todos los estudios realizados con este fármaco se observaron como EA: rash leve, fotosensibilidad y toxicidad gastrointestinal leve así como una elevación transitoria de bilirrubina.

Marcellin et al⁽¹⁹⁾ asociaron MK-5172 a PR, a dosis de 100-200 mg al día durante 12s y posteriormente PR hasta completar 24s si existía RVRe o 48s. La RVS12 se situó en el 90% en pacientes naïve vs 54% en brazo control con TT con BOC. Un estudio en fase II con Vaniprevir⁽²⁰⁾ realizado en pacientes cirróticos no respondedores aleatorizados a distintos brazos, presentaron una RVS24 del 76% en el brazo de vaniprevir 600 mg mas PR durante 48s. Bronowicki et al⁽²¹⁾ en pacientes naïve G1 y G4 asociaron asunaprevir 200mg dos veces al día o placebo a PR 12s. Los pacientes con RVRe eran randomizados 1:1 a seguir con asunaprevir más PR o placebo más PR hasta la 24s. El 73% de los pacientes consiguieron RVS24 con RVRe, con 12 semanas de triple TT. Los pacientes G4 consiguieron una RVS24 de 89%. Se observó elevación de ALT grado 3-4 en el 10% de los pacientes tratados con asunaprevir. Everson G et al en un ensayo fase 2⁽²²⁾ con danoprevir, presentaron RVS12 el 93% con dosis de 200 mg de danoprevir/100mg de ritonavir dos veces al día. La respuesta fue similar en G1a ó G1b y con independencia de la IL28B. La asociación con ritonavir disminuye la hepatotoxicidad del fármaco.

INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA MÁS INHIBIDOR DE LA POLIMERASA

Se ha suspendido el desarrollo clínico de varios fármacos de este grupo por efectos secundarios GI, neuro-

toxicidad, citopenias y toxicidad hepática, renal y cardiaca.

En el estudio ATOMIC⁽²³⁾ se trataron pacientes naïve (G 1,4 y 6) con 3 regimenes: TT con sofosbuvir (SOF) durante 12s, ó 24s ó 12 semanas seguido de otras 12 con SOF o SOF más RB. La RVS12 en G1 era del 90% en pacientes que recibían 12s con TT. En G4 la RVS fue del 82% y G6 del 100%. En el estudio NEUTRINO⁽²⁴⁾ se administró sofosbuvir 400 mg/día asociado a PR durante 12s en una cohorte de 327 pacientes naïve G1 (89%), G4 (9%), G5 (2%), y G6. La RVS12 fue del 90% en G1 sin diferencias por subtipo y de 96% para G4. En el modelo de regresión logística multivariante la RVS en pacientes cirróticos era del 80% (95% CI, 67 a 89) vs 92% (95% CI, 89 a 95) en pacientes no cirróticos. El 98% de los pacientes IL28CC vs el 87% no-CC presentaron RVS. Los EA fueron similares al grupo control. Este fármaco es activo frente a todos los genotipos y se ha comprobado su alta barrera genética a las resistencias.

CUADRUPLE TERAPIA: INTERFERÓN PEGILADO MAS RIBAVIRINA EN COMBINACIÓN DE 2 AAD

Everson G et al⁽²⁵⁾ trataron 163 pacientes G1 no respondedores no cirróticos con GS-5885 (NS5Ai), GS-9451 (IP) y PR durante 24s si presentaron RVRe y, se añadía PR, hasta completar 48s en los pacientes sin RVRe. 44% eran RR, 32% RN, 17% RP y 7% breakthrough. La SVR12 global fue del 70% (93% en RR, 55% RN, 71% RP y 40% breakthrough). El 71% de los pacientes consiguieron RVRe, y de ellos el 87% SVR12. La tasa de RVS en los pacientes con G1b llegó al 100%. El tratamiento fue bien tolerado. Marcellin et al⁽²⁶⁾ en pacientes naïve asocian GS-5885 sólo o con GS-9451 junto con PR. Los pacientes con Respuesta Viral (RV) a la 2 y 4s y con RV a la 8s fueron randomizados a suspender tratamiento a la 12s o a la 24s. La RVS4 era similar a las 12 o las 24s en los pacientes respondedores muy rápidos (92% vs 95% respectivamente). Thompson et al⁽²⁷⁾ trataron a pacientes naïve, IL28B CC a 6 o 12s con GS-5885, GS9451 y PR. La RVS12 en los tratados 6s fue del 82% vs 100% en los tratados 12s. Feld et al⁽²⁸⁾ en el ensayo MATTERHORN incluyeron pacientes no respondedores a PR (151 RP y 228 RN) con diferentes combinaciones de P, R, danoprevir (IP) y mericitabina (NPI) durante 24s. El brazo con 4 fármacos presenta una RVS12 de 86% RP y un 84% RN, con tasas de RVS menores en G1a. Lok AS et al,⁽²⁹⁾ tratan 101 pacientes G1 no cirróticos RN con diferentes combinaciones de PR, Asunaprevir (IP) y Daclatasvir (NS5Ai) 24s. El régimen que incluye los 4 fármacos (asunaprevir 200 mg 2 veces al día) consigue tasas de RVS de 90 a 95% y con muy buena tolerancia.

En el estudio ZENITH⁽³⁰⁾ pacientes naïve no cirróticos G1a y G1b se trataron en distintos brazos con P, R, TPV y VX-222 (NNPI). Durante las 12s de inicio se administró TPV y VX-222 dos veces al día y R, y 24s más PR en

aquellos enfermos que no presentaron RV a la 2s y 8s. En pacientes G1b si hubo RV en la 2s y 8s es suficiente el tratamiento de 12s, mientras que en G1a es mejor añadir 24s de PR (67% vs 93%).

COMBINACIÓN DE AAD CON/SIN RIBAVIRINA

Sofosbuvir (SOF) es un análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B pendiente de aprobación en 2014. Ha demostrado eficacia contra todos los genotipos y se han realizado numerosos estudios en pacientes naïve y sin respuesta a PR, con distintas combinaciones de AAD con/sin R. Osinusi A, et al⁽³¹⁾ indicaron SOF mas R en pacientes naïve difíciles de tratar (varones, negros, obesos, G1a, IL28B no CC y viremia elevada). Se combinó SOF con R 24s con dosis fija de 600 mg o dosis variable de 1000-1200 mg según el peso. La RVS4 era mejor con dosis altas de R (77%) pero sobre todo era muy buena en estadios precoces de fibrosis con RVS12 del 90%. En el estudio ELECTRON⁽³²⁾ se asoció SOF con R o SOF con R y GS5885 (NS5Ai) en enfermos difíciles de tratar G1 (n: 25) y en RN (n: 9) 12s, con RVS del 100% en el brazo que utiliza los 3 fármacos. Gane et al⁽³³⁾ siguiendo con el estudio anterior añadieron otro brazo en el que se administró GS-9669, SOF y R con una RVR del 100% tanto en naïve como en RN, no se han comunicado resultados de RVS4. Los EA fueron los esperables en los regímenes con R. Sulkowski et al⁽³⁴⁾ exploraron distintas pautas de administración de SOF y daclatasvir con lead-in con SOF; con/ sin R 12 ó 24s. La RVS24 fue del 100% en los tres grupos tratados a 24s incluido el brazo sin R, pero es probable que sea suficiente con solo 12s con ambos fármacos ya que la RVS4 fue del 98% y se mantiene en los pacientes que han llegado a RVS12. El estudio SOUND-C2⁽³⁵⁾ se ensayó triple terapia con faldeprevir (IP), BI-207127 (NIP) con/sin R con 3 duraciones diferentes: 16, 28 y 40s en pacientes naïve. Los resultados finales muestran que más del 85% de G1b vs 43% en G1a consiguen RVS y que el régimen optimo es 28s de faldeprevir una vez al día y el NIP dos veces al día mas R. Los EA más frecuentes fueron cambios en la piel, molestias gastrointestinales y aumento transitorio de la bilirubina, con 8% de suspensión de tratamiento por EA graves. Zeuzem et al⁽³⁶⁾ presentaron los datos de RVS del anterior estudio según el grado de fibrosis. No observaron diferencias en pacientes con fibrosis F1-F2 vs F3-F4. Poordad et al⁽³⁷⁾ en un estudio fase 2a incluyeron 33 pacientes no cirróticos y 17 no respondedores a PR a recibir ABT-333, R y diferentes dosis de ABT-450 durante 12s. En pacientes naïve la RVS12 osciló 79-89% según las dosis utilizadas y 47% en pacientes sin respuesta a tratamiento previo. Los EA más frecuentes incluyeron fatiga, náuseas, cefalea, elevación de las transaminasas, prurito y rash. En el estudio AVIATOR⁽³⁸⁾ trataron pacientes naïve y RN a PR con una combinación de R y 3 fármacos en desarrollo por el laboratorio ABBOT: ABT-450 (IP), ABT-333 (NNIP) y ABT-267 (NS5Ai). El trata-

miento fue variable a 8, 12 y 24 semanas, y la dosis de ABT-450/ritonavir podía ser 100/100- 200/100mg al día. La RVS con los 4 fármacos durante 12s se situó 98% en naïve y 93% en RN. En G1a la RVS12 se conseguía en 96% en naïve vs 89% en RN; mientras que en G1b la tasa de RVS fue del 100% en ambos grupos. Además la TT sin R en pacientes naïve G1b presentó una RVS del 96% vs 83% en G1a. El tratamiento fue bien tolerado y solo discontinuaron el tratamiento. El 1% por EA graves. En el estudio AI443-014⁽³⁹⁾ se asoció Asunaprevir (PI), Daclatasvir (NS5Ai) y BMS-791325 (NNPI) durante 12s ó 24s en pacientes naïve difíciles de tratar (GT1a (75%), media de RNA VHC 6.3 log, varones (53%), negros (25%), IL28B CT/TT (72%). El tratamiento a 24s presentó una RVS4 del 94% (15/16) y en el de 12s la RVS12 fue del 94% (15/16). En este estudio todos los pacientes presentaron RVR. El tratamiento fue bien tolerado y el EA más frecuente fue la cefalea (31%). la RVS a la 12s y a la 24s de este ensayo fue del 94% y se ha comunicado una RVS del 94% a la 12 y a la 24s en ambos grupos en el último congreso europeo⁽⁴⁰⁾. Lok et al⁽⁴¹⁾ asociaron Asunaprevir (IP) a dosis de 200 mg 1 ó 2 veces al día mas Daclatasvir (NS5Ai) en pacientes RN durante 24 semanas. La RV12S con dosis de asunaprevir de 2 veces al día fue de 78% (14/18) y no se comunicaron EA graves. En el estudio Zenith⁽³⁰⁾ se valoró la seguridad y eficacia de la combinación de VX-222 con TPV y R en pacientes naïve, en un ensayo más amplio que incluía brazos con PR. Los pacientes con RVR a las 2s y 8s cumplían 12s de tratamiento y el resto, recibían 24s adicionales de PR. En el brazo de 12s de tratamiento la RVS era de 70% (G1b) y del 73% (G1a). Los EA más frecuentes fueron diarrea, rash, prurito, fatiga y anemia. Por último se ha comunicado en EASL de 2013 un estudio con daclatasvir, SOF ± R 24s en pacientes no respondedores a TPV o BOC⁽⁴²⁾. Se incluyeron 41 pacientes (83% G1a y 98%, IL28 no-CC). La RVS4 y RVS12 fue del 100% tanto con/sin R. Estos datos avalan la eficacia de 2 AAD con diferentes dianas en paciente con fallo a TT con IP más PR.

TRATAMIENTO DE VHC GENOTIPO no 1

El estudio FISSION^(24, 43) incluye 499 pacientes naïve G2 y G3 randomizados a recibir SOF y R 12s o PR durante 24s. La RVS12 global fue no inferior al tratamiento con PR (67% vs 67%). Siendo la RVS en G2 con tratamiento oral del 97% frente al 56% en G3. El estudio FUSION^(44,45) trata a 202 pacientes G2 y 3 sin respuesta a PR con SOF y R a 12 o 16s. La RVS es del 50% en el grupo de 12s (86% G2 y 30% G3), mientras que en el brazo de 16s la RVS12 es un 73% (94% G2 y 62% G3). El estudio POSITRON^(45,46) incluye 207 pacientes no elegibles a tratamiento con interferón, a los que se administra SOF y R 12s con una RVS12 del 78% (93% G2 y 61% G3). En el estudio NEUTRINO^(24,47) se trataron también con SOF y PR un número pequeño de pacientes naïve con G4⁽²⁸⁾,

G5⁽⁵⁾ y G6⁽¹⁾ con una RVS12 del 97%. No hubo en estos estudios EA graves en relación al SOF y no se detectaron tampoco resistencias.

CONCLUSIONES

Los futuros tratamientos van a tener una eficacia muy alta, con una RVS de más del 85% en G1-naïve y más del 80% en no respondedores. En G2/3-naïve la RVS será mayor del 95% y 68% en no respondedores. En G-4 naïve entre el 82-97% y del 100% en G-6. Estos tratamientos van a ser más seguros y mejor tolerados que los actuales. Lo más relevante es que al ser fármacos hepáticos específicos, habrá que vigilar las pruebas de función hepática pues se han registrado elevaciones de la bilirrubina y transaminasas, aunque son generalmente leves y desaparecen cuando finaliza el tratamiento. Existen muchos estudios con regímenes de combinación de varios AAD, libres de IFN o incluso libres de R, con el objetivo de mejorar la seguridad y tolerancia sin disminuir eficacia. Por otro lado la barrera a la resistencia es alta sólo con los NPI, y para evitar la aparición de resistencias una estrategia es usar estos fármacos con alta barrera. Pero lo más importante es inhibir rápidamente la replicación viral, combinándolos con PR, que no produce resistencias, o con otros AAD sin resistencia cruzada. Sólo los IP de 1ª generación y los de 2ª generación, comparten mutaciones que confieren resistencia cruzada, pero esto no sucede con los restantes fármacos. Por tanto la asociación de 2 o más fármacos que actúen sobre dianas diferentes del VHC y que no tengan un patrón de resistencia cruzada, teóricamente disminuye mucho la posibilidad de aparición de resistencias. Se especula que será a partir de 2015 cuando tendremos una explosión de nuevos tratamientos con múltiples posibles combinaciones. Sin embargo hay que ser prudentes ya que es necesario que terminen los grandes ensayos fase 3 y se lleve a cabo el proceso de comercialización, todo lo cual puede llevar varios años, si es que no se interrumpe su desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-56.
2. Maylin S, Martinot M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135:821-9.
3. Ghany MG, Nelson DR, Strader DR, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54:1434-44.
4. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360:1827-38.
5. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
6. McHutchison JG, Mans MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 362:1292-303.
7. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.
8. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-17.
9. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: metaanalyses of randomized controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011; 54:789-800.
10. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple Therapy in treatment experienced patients with HCV-cirrhosis in a multi-centre cohort of The French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC)- NCT0151480. *J Hepatology* 2013; 58:434-41.
11. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, et al. Complete replication of hepatitis C virus in all culture. *Science* 2005; 309:623-6
12. Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013 Aug 2 (Epub ahead of print).
13. Manns M, Marcellin P, Poordad FP, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from quest-2, a phase III trial. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):S568.
14. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from quest-1, a phase III trial. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):S574.
15. Lenz O, Fevery B, Vijgen L, et al. TMC 435 in patients infected with HCV genotype 1 who failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: virologic analysis of the ASPiRE trial. *J Hepatology* 2012; 56(Suppl):S5
16. Sulkowski MS, Asselah T, Ferenci P, et al. Treatment with the 2nd generation HCV PI BI 201335 results in high and consistent SVR rates-results from SILEN-C1 in treatment naïve patients across different baseline factors. *Hepatology* 2011; 54(Suppl):473A.
17. Sulkowski MS, Bourliere M, Bronwicky JP, et al. Sustained viral response and safety of BI201335 combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin (P/R) in chronic HCV genotype 1 patients with non-response to P/R. *J Hepatology* 2011;54(Suppl):S30.
18. Ferenci P, Asselah T, Foster GR, et al. Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: final results from startverso1, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):5569.
19. Marcellin P, Vierling JM, Bacon BR, et al. Safety and Sustained Viral Response of MK-5172 for 12 Weeks in combination with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for 24 weeks in HCV genotype 1 treatment-naïve noncirrhotic patients. *Hepatology* 2012; 56:561A
20. Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Gane E, et al. Sustained viral response and safety of MK-7009 in cirrhotic treatment-experienced patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):547.
21. Bronwicky JP, Ratziu V, Gadano A, et al. Asunaprevir with peginterferon-alfa and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype-1 or -4 chronic hepatitis C: SVR24 results from

- a randomized phase 2b study (A1447016). *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):S571.
22. Everson G, Cooper C, Shiffman ML, et al. Rapid and sustained achievement of undetectable HCV RNA during treatment with ritonavir-boosted danoprevir/PEG-IFN α -2A/RBV in HCV genotype 1 or 4 patients: Dauphine week 36 interim analysis. *J Hepatology* 2012; 56(Suppl):S466.
 23. Hassanein T, Lawitz E, et al. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus PEG/RBV: high early response rates are maintained during post-treatment follow-up in treatment-naïve patients with HCV genotype 1, 4, and 6 infection in the ATOMIC study. *Hepatology* 2012; 56(Suppl):307A.
 24. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for Previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878-87.
 25. Everson GT, Di Bisceglie AM, Vierling JM, et al. Combination of the NS5A inhibitor, GS-5885, the NS3 protease inhibitor, GS-9451, and pegylated interferon plus ribavirin in treatment experienced patients with genotype 1 hepatitis C infection. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):56.
 26. Marcellin P, Manns MP, Janczewska E, et al. Week response-guided treatment with the NS5A inhibitor, GS-5885, the NS3 protease inhibitor, GS-9451, plus pegylated interferon/ribavirin in treatment naïve genotype 1 hepatitis C infected patients. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):S355.
 27. Thompson A, Han S, Shiffman ML, et al. GS-5885 + GS-9451 + Peginterferon and ribavirin (PR) for six or twelve weeks achieves high SVR12 rates in treatment-naïve genotype 1 IL28B CC patients. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl):S29.
 28. Feld J, Jacobson IM, Jensen DM, et al. Up to 100% SVR4 rates with ritonavir-boosted danoprevir (DNVr), mericitabine (MCB) and ribavirin (R) \pm peginterferon alfa-2a (40KD) (P) in HCV genotype 1-infected partial and null responders: results from the MATTER-HORN study. *Hepatology* 2012; 56:231A.
 29. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, et al. Sustained Virologic response in chronic HCV genotype (GT) 1-infected null responders with combination of daclatasvir (DCV; NS5A inhibitor) and asunaprevir (ASV; NS3 Inhibitor) with or without peginterferon alfa-2a/ribavirin (PEG/RBV). *Hepatology* 2012; 56:230A.
 30. Jacobson IM, Sulkowski MS, Gane EJ, et al. VX-222, telaprevir and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: results of the ZENITH study interferon-free regimen. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl):308A.
 31. Osinusi A, et al. High efficacy of GS-7977 in combination with low or full dose ribavirin for 24 weeks in difficult to treat HCV infected genotype 1 patients. *Hepatology* 2012; 56(Suppl):LB4.
 32. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus ribavirin in patients with HCV genotypes 1, 2, and 3: THE ELECTRON trial. *Hepatology* 2012; 56(Suppl):306A.
 33. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. All-oral sofosbuvir-based 12-week regimens for the treatment of chronic HCV infection: the electron study. *J Hepatology* 2013; 56(Suppl):56-7
 34. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2, or 3. *Hepatology* 2012; 56(Suppl):LB2.
 35. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, et al. Interferon (IFN)-free combination treatment with HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335 and the non-nucleoside NS5B inhibitor BI 207127 +/- ribavirin (R): final results of SOUND-C2 and predictors of response. *Hepatology* 2012; 56(Suppl): 308-9A.
 36. Jacobson IM, Sulkowski MS, Gane EJ, et al. VX-222, telaprevir and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: results of the ZENITH study interferon-free regimen. *Hepatology* 2012; 56(Suppl): 308A.
 37. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368:45-53.
 38. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 and ribavirin achieves SVR rates (observed data) of 99% in treatment-naïve patients and 93% in prior null responders with HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2012; 56(Suppl): LB1.
 39. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, et al. An interferon-free, ribavirin-free 12-week regimen of daclatasvir (DCV), asunaprevir (ASV), and BMS-791325 yielded SVR4 of 94% in treatment-naïve patients with genotype (GT) 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Hepatology* 2012; 56(Suppl): LB3.
 40. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, et al. Interim analysis of an interferon (IFN)- and ribavirin (RBV)-free regimen of daclatasvir (DCV), asunaprevir (ASV), and BMS-791325 in treatment-naïve, hepatitis C virus genotype 1-infected patients. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl): S573.
 41. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, et al. Sustained virologic response in chronic HCV genotype (GT) 1-infected null responders with combinations of daclatasvir (DCV; NS5A inhibitor) and asunaprevir (ASV; NS3 inhibitor) with or without peginterferon alfa-2a/ ribavirin (PEG/RBV). *Hepatology* 2012; 56(Suppl): 230A.
 42. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Sustained virologic with daclatasvir plus sofosbuvir \pm ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). *J Hepatology* 2013; 58(Suppl): S570.
 43. Gane E, Lawitz E, Rodriguez Torres M, et al. Phase 3 randomized controlled trial of all-oral treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks compared to 24 weeks of PEG + ribavirin in treatment-naïve GT2/3 HCV-infected patients (FIS-SION). *J Hepatology* 2013; 58(Suppl): S3.
 44. Nelson DR, Feld J, Kowdley KV, et al. All oral therapy with sofosbuvir + ribavirin for 12 or 16 weeks in treatment experienced GT2/3 HCV-infected patients: results of the phase 3 fusion trial. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl): S3.
 45. Jacobson IM, Gordon C, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C Genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368:1867-77.
 46. Jacobson I, Yoshida EM, Sulkowski M, et al. Treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks achieves SVR12 of 78% in GT2/3 interferon-ineligible, intolerant, or -unwilling patients: results of the phase 3 positron trial. *J Hepatology* 2013; 58(Suppl): S28.
 47. Lawitz E, Wyles D, Davis M, et al. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin for 12 weeks achieves 90% SVR12 in genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infected patients: the neutrino study. *J Hepatology* 2013; 58:S567-S577.