

REVIEW ARTICLE

2015년 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정, 무엇이 달라졌는가? – 유전자 1형 만성 C형간염의 치료

박상훈

한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교 강남성심병원 소화기내과

Renewed 2015 Clinical Practice Guidelines for Management of Hepatitis C by Korean Association for the Study of the Liver; What Has Been Changed? – Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1

Sang Hoon Park

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

The introduction of direct-acting antiviral agents (DAAs) has markedly improved the sustained virological response (SVR) rates in patients with chronic hepatitis C. Currently, four classes of DAAs targeting three HCV proteins (NS3, NS5A, and NS5B) have been approved for treatment in many countries. Since drugs show advantages and disadvantages, use of a combination of two or more DAAs with different targets or addition of ribavirin in a difficult-to-treat patient shows an SVR rate of ~90% after 12 weeks of treatment or expanded treatment for 24 weeks. Various types of DAA are awaiting approval which will improve the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. However, high costs, drug resistance and interactions between various drugs remain to be overcome. With further advances in the development of antiviral agents, it could be expected that in the near future, there will be DAAs that are affordable and cost effective, require shorter treatment duration, effective in a broad range of patients, and have less side effects and drug-drug interactions. (Korean J Gastroenterol 2016;67:127-131)

Key Words: Chronic hepatitis C; Treatment; Genotype 1

서 론

C형간염 바이러스(HCV)에 직접 작용하는 direct-acting antiviral agents (DAA)가 개발되면서, 불과 얼마 전까지 만성 C형간염의 표준 치료였던 peginterferon alfa와 ribavirin 병합 투여는 우리나라를 포함한 각국의 만성 C형간염 진료 가이드라인에서 사라질 정도로 패러다임이 급격하게 변하고 있다. DAA는 HCV 비구조(non-structural, NS) 단백질의 특정 부위에 직접 작용하여 HCV 증식을 차단시켜 치료효과를 나타내며, 작용기전과 표적 부위를 기준으로 NS3/4A protease

inhibitor (PI), NS5A 억제제, NS5B 중합효소 억제제 등으로 분류된다. 약제들은 작용 부위마다 각각 특징적인 장점과 단점을 가지고 있어, 주로 작용 부위가 다른 2가지 이상의 DAA를 병합하여 투여하며, 치료가 어려운 환자에서는 ribavirin을 추가로 투여하여 12주 치료하거나 또는 ribavirin 없이 기간을 24주로 연장하여 90% 이상의 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)률을 보인다. 2014년 1세대 NS3/4A PI인 boceprevir가 국내에 도입된 이후 현재까지 NS5A 억제제인 daclatasvir, 2세대 PI인 asunaprevir, NS5B 중합효소 억제제인 sofosbuvir, NS5A 억제제인 ledi-

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박상훈, 07441, 서울시 영등포구 신길로 1, 한림대학교 강남성심병원 소화기내과

Correspondence to: Sang Hoon Park, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, 1 Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07441, Korea. Tel: +82-2-829-5493, Fax: +82-2-846-4669, E-mail: sanghoon@hallym.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

pasvir와 sofosbuvir를 포함하는 고정 용량 단일 정제 ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni[®]; Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA)가 승인되어 치료제로 사용되고 있다.¹

본 소고는 유전자 1형의 치료에서 최근 DAA를 중심으로 개정된 대한간학회 만성 C형간염 진료가이드라인을 소개하고, 가이드라인에 들어가지 못했으나 효과가 좋은 치료로 보고된 약제를 추가로 소개하고자 한다.

본 론

1. 가이드라인에 소개된 유전자 1형의 치료

1) Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni[®])

Ledipasvir (90 mg) + sofosbuvir (400 mg)의 단일 정제로 하루 한 번 복용하는 약제이다. 치료 경험이 없는 초치료 유전자 1형 환자에서 12주 투여 시 99%의 SVR를 보였다.² 과거 인터페론 치료에 반응이 떨어졌던 환자군들, 즉 치료 전 높은 HCV RNA 농도, 간경변증 동반 여부, IL28B 유전자 다형성, 유전자아형(1a 혹은 1b)에 따른 SVR률의 차이는 없었다. 과거 치료 경험이 있는(치료 무반응 또는 부분 무반응, 재발, 바이러스 돌파현상 및 약제 부작용이나 낮은 순응도 등) 환자에서도 94%의 SVR를 보여 과거 치료 유무에 관계없이 치료 효과가 매우 좋았다.^{3,4} 반면, 치료 경험이 있는 대상성 간경변증 환자에서는 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료에 SVR률이 90%였으나, ledipasvir/sofosbuvir와 ribavirin 12주 병합요법에서 96%, ribavirin 없이 ledipasvir/sofosbuvir 24주 치료에서 98%의 SVR를 보여, ribavirin을 추가하거나 치료기간을 연장하는 것이 더 효과적이었다.⁵ DAA 치료에서 필연적으로 나타나 치료효과를 나쁘게 하는 NS5A 부위의 resistance-associated variants (RAV)가 14-22%의 환자에서 보였으나, 두 가지 약제가 혼합된 Harvoni[®]에서는 RAV 유무와 관계없이 치료효과가 우수하였다.^{6,7}

사구체 여과율이 30 mL/분 미만이거나, 투석을 요하는 말기 콩팥병 환자, amiodarone을 투여받는 환자에서는 본 약제 투여가 금기시되며, 다른 약제와의 상호작용을 치료 전에 반드시 확인해야 한다(인터넷 웹사이트 참조, 예: www.hep-drug-interactions.org).¹

2) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin (Viekira Pak[®] [AbbVie, Chicago, IL, USA] ± ribavirin)

국내에 아직 도입되지 않았으나 치료효과가 우수하여 진료 가이드라인에 포함된 약제이다. 치료 경험이 없는 유전자 1형 만성 C형간염에서 ombitasvir (NS5A 억제제)/paritaprevir (NS3/4A PI)/ritonavir (pharmacologic booster)와 dasabuvir (NS5B 중합효소 억제제) 및 ribavirin 12주 병합요법은 SVR률이 96%였다.⁸ 또 다른 연구에서 ribavirin이 추가되지

않았을 경우에도 유전자 1b형에서는 SVR률이 99%로 높게 유지되었으나, 1a형에서는 90%로 다소 감소하였다.⁹ 최근 발표된 3상 연구에서 유전자 1b형 환자에서는 간경변증인 경우에도 ribavirin을 추가하지 않고 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Technivie[®]; AbbVie)와 dasabuvir 12주 병합요법으로 100% SVR를 보였으며, 심지어 dasabuvir를 제외한 Technivie[®] 12주 치료에서도 96-98%의 SVR를 보였다.^{10,11} 따라서 치료효과가 좋은 유전자 1b형에서는 ribavirin 추가 투여 없이 ombitasvir 12.5 mg, paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg을 포함하는 고정 용량 단일 정제로 음식과 함께 경구로 2정을 하루에 한 번 투여하며, dasabuvir는 250 mg (1정)을 음식과 함께 경구로 하루 두 번 투여한다.¹ 치료효과가 상대적으로 떨어지는 유전자 1a형에서는 여기에 체중(체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)에 따라 ribavirin을 병합하여 12주간 투여하며, 간경변증이 동반된 경우에는 24주 투여한다.¹

과거 치료경험이 있는 환자에서도 유전자 1b형 환자에서는 간경변증 유무에 관계없이 ribavirin 추가 없이 12주만 투여하여도 97% 이상의 SVR를 보였다.^{10,12,13} 그러나 유전자 1a형 간경변증 환자에서는 ribavirin을 추가하여 24주를 치료해야 93%의 SVR를 보인다.¹³ 따라서 치료 실패 경험이 있는 유전자 1a형 간경변증 환자에서는 ribavirin을 병합하여 24주간 투여한다.

Viekira Pak[®]는 대사산물이 대변으로 배설되므로 콩팥 기능장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나 비대대상성 간경변증(Child-Turcotte-Pugh [CTP] 등급 B 이상) 환자에서는 혈중농도가 증가할 수 있어 금기이다. 약제의 대사가 cytochrome P450 (CYP)에 의해 대사되므로 CYP에 의해 대사되는 약제와의 병용 투여는 주의를 요한다.¹

3) Daclatasvir + asunaprevir (Dakliza[®] [Bristol-Myers Squibb] + Sunvepra[®], [Bristol-Myers Squibb])

Daclatasvir 60 mg을 경구로 하루 한 번 투여하고, asunaprevir는 100 mg을 하루에 두 번 병합하여 24주 투여한다. 두 가지 약제의 병합 투여는 유전자 1b형에서만 사용이 허가되었다. 초치료 환자에서 daclatasvir + asunaprevir 병합 투여로 간경변증 유무와 관계없이 90%의 SVR를 보였다.^{14,15} 그렇지만 치료 전 NS5A 부위의(L31 혹은 Y93) RAV가 존재하는 경우에는 SVR률이 39%로 낮았고, 변이가 없는 환자에서는 94%의 SVR를 보여 치료 전 RAV 존재 여부를 검사한 후 음성인 경우에만 투여하는 것으로 권고하고 있다.¹⁶ 우리나라에서 L31 혹은 Y93 부위의 변이를 가진 환자는 대략 10%가 조금 넘을 것으로 생각된다. 과거 치료에 실패하였던 환자에서 daclatasvir + asunaprevir 24주간 병합 투여는 연구에 따라 약간 상이하나, 대체로 초치료 환자에 비해 약간 낮은

치료효과를 보인다(SVR률 82-87%). 초치료와 마찬가지로 간경변증 유무와 관계없이 치료반응은 유사하였다.^{14,17,18}

Daclatasvir와 asunaprevir는 모두 약제의 대사가 CYP에 의해 이루어지므로 CYP에 의해 대사되는 약제와 병용 투여는 주의를 요하며, 약제간 상호작용이 비교적 많으므로 치료 전 환자의 다른 약제 복용 여부를 꼭 확인하고 투여해야 한다.¹ Daclatasvir는 비교적 심한 간경변증 환자에서도 사용 가능하나, asunaprevir는 CTP 등급 B 이상의 간경변증 환자에서는 투여하지 않는다. 두 약제 모두 경미한 콩팥기능 장애를 가진 환자에서 약제 용량 조절은 필요하지 않으나, 심한 경우에는 용량을 줄이거나 투약 중지를 고려한다.

4) Sofosbuvir + simeprevir (Sovaldi[®] [Gilead Sciences, Foster City, CA, USA] + Olysio[®] [Janssen, Raritan, NJ, USA])

NS5B 중합효소 억제제인 sofosbuvir 400 mg과 NS3/4A PI인 simeprevir 150 mg을 하루 한 번 경구 투여한다. Simeprevir는 아직까지 국내에 도입되지 않은 약제이다. 간경변증이 없는 초치료 환자에서 12주 투여 시 92-97%의 SVR률을 보였다.¹⁹ NS3/4A 부위에서(Q80K) 발생하는 RAV가 존재하는 유전자 1a형인 경우에 치료효과가 감소되는 경향이 있으나(88% vs. 94%),¹⁹ 치료 전 RAV 검사 시행은 권고되지 않는다. 간경변증 환자에서는 치료효과가 감소되는 소견을 보여(75% vs. 88%) 두 가지 약제에 ribavirin을 추가로 투여하거나 ribavirin 부작용이 우려되는 경우에는 투여기간을 24주로 연장하여 투여하는 것이 권고된다.^{1,20} 이전에 치료 경험이 있는 환자에서도 12주 치료에서 초치료와 유사한 치료효과를 나타내며, 치료 경험이 있는 간경변증 환자에서는 ribavirin을 병합 투여하거나 치료 기간을 24주로 연장하는 것이 권고된다.^{19,21,22}

Simeprevir는 CYP에 의해 대사되어 담즙을 통해 배출되며, 콩팥을 통한 배출은 거의 없다. 따라서 콩팥기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, sofosbuvir와 병합 투여 시에는 주의가 필요하다. 일부 항경련제, 항생제, 항마이크로박테리아제, 항진균제, dexamethasone, cisapride, 허브제품(milk thistle, St. John's wort), HIV 약제 등과는 약제 상호작용이 심해 병합 투여는 금지된다.¹

5) Daclatasvir + sofosbuvir (Dakliza[®] + Sovaldi[®])

Daclatasvir 60 mg과 sofosbuvir 400 mg을 하루 한 번 경구 투여한다. 초치료 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법으로 12주 치료에서 ribavirin 추가 여부와 관계없이 98%의 SVR률을 보였다.¹⁷ 치료 경험이 있거나 간경변증 환자가 포함된 환자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법에 대한 반응을 본 유럽 real-life 연구에서 ribavirin을 추가한 경우 12주 치료에 SVR률 100%를 보인 반면, ribavirin을 추가하지 않은 경우에는 85%의 SVR률을 보였다.²³ 따라서 가

이드라인에서는 치료 실패 여부와 관계없이 간경변증이 없는 경우에는 12주 투여를, 간경변증이 있는 경우에는 ribavirin을 추가하여 12주 투여하는 것이 권고된다.¹

아직까지 daclatasvir와 sofosbuvir의 병합요법은 치료효과가 좋을 것으로 예측됨에도 불구하고 여러 가지 이유로 연구결과가 부족한 실정이다.

6) Sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin

Sofosbuvir 400 mg 하루 한 번 경구 투여와 peginterferon alfa (주 1회 피하주사) 및 ribavirin (매일, 체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)의 12주 병합요법은 치료경험이 없는 유전자형 1형 환자에서 89%의 SVR률을 보였고,²⁴ 이들 약제를 병합하여 24주간 연장 투여하여도 추가적으로 치료효과가 증가되지 않아 12주 투여를 권고한다.²⁵ 이전 치료에 실패했던 환자에서는 권고되지 않는다.

7) Peginterferon alfa + ribavirin

2004년부터 최근까지 만성 C형간염의 표준 치료(standard of care)였다. Peginterferon alfa (주 1회 피하주사) 및 ribavirin (매일, 체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)의 48주 병합요법은 간경변증이 없는 초치료환자에서 60-70%의 SVR률을 보인다.^{26,27}

치료효과가 좋은 여러 가지 DAA가 개발된 후 우리나라를 제외한 각 나라의 진료 가이드라인에서 peginterferon alfa + ribavirin 치료는 권고되지 않는다.

2. 가이드라인에 없는 유전자 1형의 새로운 치료

1) Elbasvir/grazoprevir (Zepatier[®] [Merck, Kenilworth, NJ, USA])

NS5A 억제제인 elbasvir 50 mg과 NS3/4A PI인 grazoprevir 100 mg이 포함된 단일 정제로 하루 한 번 복용한다. 유전자 1형, 4형에서 임상 연구가 진행되었다. 유전자 1형에서 치료 경험 유무, 간경변증 유무에 관계없이 12-16주 투여 시에 94-97%의 SVR률을 보였다.^{28,29} 특히 기존 약제로 치료가 어려웠던 말기 콩팥병 환자나 투석 환자에서도 투여가 가능하며 치료효과도 매우 좋았다(SVR 94%).³⁰ NS5A 부위에(아미노산 위치 28, 30, 31, 93) 다양한 RAV가 치료에 영향을 미칠 수 있으며, 특히 유전자 1a형인 경우 치료 전 RAV 검사에서 양성이면 ribavirin을 병합하여 16주 치료가 권고된다.

CTP 등급 B 이상의 심한 간손상 환자와 여러 가지 생체 음이온 수송 단백질(organic anion transport protein) 억제제(HIV 약제 포함), CYP를 유도하는 약제들과는 병용 투여가 금지된다. 그 외 다양한 약제 간 상호작용을 치료 전 확인한 후 투여해야 한다.

최근 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에 허가되었으며 국내에 도입되면 C형간염이면서 심한

콩팥병을 동반한 환자에서 많은 도움이 될 것으로 생각된다.³¹

2) Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir 400 mg에 NS5A 억제제인 velpatasvir 100 mg을 포함한 단일 정제로, 하루 한 번 복용하는 약제이다. DAA의 치료효과에 영향을 미치는 치료 경험 유무, 간경변증 유무, 유전자형의 종류에 관계없이 12주 치료에 99%의 SVR를 보였다.³²⁻³⁵ 치료 전 NS5A 부위에서(Q30R) 발생하는 RAV가 42%의 환자에서 발견되나, RAV를 가진 환자에서도 99%의 SVR를 보였다. 치료 전 NS5B 부위에서(S282) 발생하는 RAV는 9%의 환자에서 발견되었으나, 모든 환자에서 SVR를 보였다. 3상 연구에서는 대조군에 비해 부작용이 많지 않았다.

아직까지 미국 FDA에 허가되지 않았으나 2016년 안으로 허가될 예정이며 유전자형에 관계없이 치료효과가 매우 높아 기대되는 약제이다.

결 론

유전자 1형의 만성 C형간염/간경변증의 치료제는 지금도 새로운 약제가 계속 개발 중으로, 현재 진료 가이드라인에 나와 있는 약이 1년 후에는 사라질 수 있을 정도로 빠르게 발전하고 있다. 이번에 대한간학회에서 개정한 C형간염 진료 가이드라인은 최신 정보를 수록하기 위해 많은 노력을 했으나, 새로운 약제가 나타나는 속도를 학회 가이드라인이 따라가는 데는 한계가 있는 것도 사실이다.

앞으로 개발되는 새로운 약제는 단기간에 하루 한 번 복용으로 부작용이나 약제 상호작용이 전혀 없고, 치료 전후에 모니터링도 필요 없으며, 100% 완치될 수 있는 약제이기를 기대해 본다.

REFERENCES

- Jeong SH, Lee JI, Kim YS, et al. KASL clinical practice guidelines: Management of Hepatitis C. ClinMolHepatol 2016; in press.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1889-1898.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483-1493.
- Jacobson IM, Kwo PY, Kowdley KV, et al. Virologic response rates to all oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir regimens are similar in patients with and without traditional negative predictive factors in phase 3 clinical trials. Hepatology 2014;60 Suppl 1:1141A-1142A.
- Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, et al. An integrated safety and efficacy analysis of > 500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. Hepatology 2014;60 Suppl 1:239A-239A.
- Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. Hepatology 2015;62:25-30.
- Ahn SH, Jeong S, Paik S, et al. Korean patients with genotype 1 and 2 HCV infection achieved over 97% sustained virologic response following 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir or sofosbuvir plus ribavirin. Hepatol Int 2015(1 Suppl);9:S72.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1594-1603.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983-1992.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. J Hepatol 2016;64:301-307.
- Lawitz E, Makara M, Akarca US, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir in an open-label study of patients with genotype 1b chronic hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. Gastroenterology 2015;149:971-980.e1.
- Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014;147:359-365.e1.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1973-1982.
- Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014;384:1597-1605.
- Kao JH, Peng CY, Chang TT, et al. All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients in Korea and Taiwan with HCV genotype 1b infection. Hepatol Int 2015;9(1 Suppl):S74-S75.
- Halfon P, Sarrazin C. Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: is resistance important? Liver Int 2012;32 Suppl 1:79-87.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211-221.
- Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014;59:2083-2091.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. 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;384:1756-1765.
- Dieterich D, Bacon B, Flamm S, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous

- population. *Hepatology* 2014;60 Suppl 1:220A.
21. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in HCV genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology* 2016. doi: 10.1002/hep.28467. [Epub ahead of print]
 22. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 2015. doi: 10.1002/hep.28422. [Epub ahead of print]
 23. Pol S, Bourliere M, Lucier S, et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S258.
 24. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
 25. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-2107.
 26. Park SH, Park CK, Lee JW, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multi-center, retrospective observational study. *Gut Liver* 2012;6:98-106.
 27. Park SY, Rim MY, Yo IK, et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin combination therapy of chronic hepatitis C: a pooled analysis. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:306-314.
 28. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
 29. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir, elbasvir, and ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after failure of pegylated interferon and ribavirin with an earlier-generation protease inhibitor: final 24-week results from C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016;62:32-36.
 30. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-1545.
 31. FDA News Release. FDA approves zepatier for treatment of chronic hepatitis C genotypes 1 and 4. [Internet]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2016 [cited 2016 Jan 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm483828.htm>.
 32. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, et al. Sofosbuvir with velpatasvir in treatment-naïve noncirrhotic patients with genotype 1 to 6 hepatitis C virus infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:818-826.
 33. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination therapy for treatment-experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:809-817.
 34. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-2607.
 35. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.