
Guías de tratamiento de la Hepatitis C en España

M Crespo-Casal

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

RESUMEN

El descubrimiento de nuevos fármacos capaces de bloquear diferentes dianas del ciclo replicativo del virus de la hepatitis C (VHC), con gran actividad antiviral y de administración oral, ha revolucionado el tratamiento de esta infección, relegando a un segundo plano las pautas de tratamiento basadas en interferón. La puesta en marcha del Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C, en el que se reconoce la mayor eficacia y seguridad de los antivirales orales, así como los acuerdos entre las compañías farmacéuticas y las diferentes administraciones han permitido superar las dificultades iniciales de acceso a estos fármacos, derivadas fundamentalmente de su elevado coste.

En este escenario, rápidamente cambiante, la disponibilidad de una guía terapéutica, basadas en el análisis crítico de la evidencia disponible, cobra especial relevancia y proporciona un soporte básico para los médicos involucrados en tratamiento del VHC.

No obstante, la rapidez con que se incorporan nuevas opciones terapéuticas y la limitada evidencia en algunos escenarios clínicos suponen un reto para los responsables de sociedades científicas encargados de coordinar la elaboración de las guías terapéuticas y de mantener actualizadas las recomendaciones.

Analizamos en esta revisión las recomendaciones de tratamiento del VHC recogidas en un documento de consenso elaborado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en contraste con las recomendaciones elaboradas por las sociedades europea y americana para el estudio de las enfermedades hepáticas

Palabras clave: Hepatitis C; Antivirales; Prisiones; Administración Oral; Antivirales; Hepacivirus; España; Eficacia.

TREATMENT GUIDELINES FOR HEPATITIS C IN SPAIN

ABSTRACT

The discovery of new orally administered drugs that can block different targets of the replication cycle of the hepatitis C virus (HCV) with major antiviral activity, has revolutionised treatment of this infection and relegated interferon-based treatments to a secondary position. The start up of the National Strategic Plan for Combating Hepatitis C, which acknowledges the greater efficacy and safety of oral antiviral drugs, as well as the agreements between the pharmaceutical companies and different government bodies has enabled the initial difficulties of access to these medicines due to their high cost to be overcome.

In this rapidly changing environment, the availability of a therapeutic guide based on a critical analysis of the available evidence, takes on special relevance and provides a basic support for medical practitioners involved in HCV treatment.

However, the speed with which new therapeutic options are included and the limited evidence in some clinical scenarios signifies a challenge for those responsible for scientific societies whose job it is to coordinate the preparation of therapeutic guides and to keep recommendations up to date.

In this review we analyse the treatment recommendations for HCV in a consensus document drawn up by the Spanish Association for the Study of Liver Diseases (AEEH), to contrast them with recommendations given by American and European societies that study hepatic diseases

Key words: Hepatitis C; Antiviral Agents; Prisons; Administration, Oral; Antiviral Agents; Hepacivirus; Spain; Efficacy.

Fecha de recepción: 28-04-2015

Fecha aceptación: 23-05-2015

INTRODUCCIÓN

El objetivo de las guías terapéuticas es elaborar unas recomendaciones, basadas en el análisis crítico de la información publicada, que faciliten la aplicación clínica de las alternativas terapéuticas disponibles. La rapidez con que han surgido nuevos fármacos orales frente al VHC (AAD), las trabas administrativas y la heterogeneidad en el acceso a estos fármacos ha supuesto un enorme reto para los responsables de actualizar las guías de tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC); condicionando, a su vez, que se mantuviesen vigentes en actualizaciones recientes pautas menos eficaces y/o más tóxicas, pero que en ocasiones eran la única alternativa disponible (Ej. la guía elaborada por GeSIDA-GEHEP¹, en fase actual de revisión). Es deseable que con la puesta en marcha del Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C, en el que se reconoce la mayor eficacia y seguridad de los AADs, así como con los acuerdos entre las compañías farmacéuticas y las diferentes administraciones se corrijan estas desigualdades y se posibilite la armonización de las indicaciones terapéuticas.

En esta revisión, tomamos como referencia las recomendaciones del documento de consenso elaborado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado, AEEH, recientemente publicadas² y se comparan con las recomendaciones de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL)³ y las recomendaciones elaboradas conjuntamente por las sociedades americanas de enfermedades hepáticas (AASLD) e infecciosas (IDSA)⁴. En todas ellas, las recomendaciones son aplicables a pacientes mono infectados por VHC o coinfectados por VHC/VIH.

A QUIÉN DEBEMOS TRATAR

En general se considera indicado valorar el tratamiento en todos los pacientes infectados por el VHC, si bien es prioritario en pacientes con fibrosis avanzada, en pacientes con manifestaciones clínicas asociadas a la infección, o como medida de profilaxis secundaria

(Tabla 1). Esta graduación de la indicación, permite una aplicación racional de los nuevos fármacos, que en último término debe tener como objetivo la erradicación del VHC.

TRATAMIENTO DEL VHC CON ANTIVIRALES ORALES (AAD)

Simeprevir, es un inhibidor de proteasa, con una eficacia similar a telaprevir frente al genotipo 1, pero menos tóxico, y, además, es activo frente al genotipo 4. En combinación con peginterferon/ribavirina (PR), todavía aparece como una alternativa terapéutica en las recomendaciones de la AEEH y de la EASL para el tratamiento de pacientes con genotipo 1 y 4. Sin embargo, dada su toxicidad y la disponibilidad de otras combinaciones más eficaces, su uso debería ser excepcional o desaconsejado, tal como hacen las guías de la AASLD/IDSA. Simeprevir en combinación con sofosbuvir ha mostrado una elevada eficacia en pacientes con genotipo 1 y probablemente es una combinación eficaz en genotipo 4, aunque no disponemos de información clínica.

Sofosbuvir es un inhibidor de polimerasa análogo de nucleótido, con actividad pangnotípica y tiene, como ventaja con respecto a todos los demás AAD disponibles, una elevada barrera genética; por lo que forma parte de la mayoría de pautas actuales. En combinación con PR, es una opción terapéutica en pacientes con genotipo 1 y 4. No obstante, la disponibilidad de combinaciones orales más eficaces, sobre todo en pacientes pretratados y con fibrosis avanzada, relega esta pauta a un uso excepcional. La única situación clínica en la que sofosbuvir en combinación con PR puede ser considerada como una opción preferente es en pacientes cirróticos con genotipo 2 y 3.

Ledipasvir es un inhibidor del complejo del complejo de replicación NS5a con actividad frente al genotipo 1 y 4, y en menor medida frente a genotipo 3. Tan sólo existe coformulado con Sofosbuvir, por lo que su uso va unido al tratamiento con este fármaco.

Daclatasvir es otro inhibidor de NS5a con actividad pangnotípica. Puede utilizarse, en combinación

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento del VHC con antivirales orales

Tratamiento prioritario	Fibrosis avanzada (F3-F4) incluyendo pacientes con cirrosis descompensada
	Pre o post-trasplante hepático
	Manifestaciones extrahepáticas relevantes (Ej. crioglobulinemia, vasculitis, astenia marcada, linfoma)
	Coinfección por VHB o/y VIH o esteatosis no alcohólica
Justificado el tratamiento	Riesgo de transmisión de la infección: UDIV, HSH, reclusos, pre-gestación
Individualizar la indicación.	Fibrosis moderada F2
No recomendado	Fibrosis F0-F1 (se puede diferir el tratamiento)
	Esperanza de vida limitada por otras enfermedades

con sofosbuvir, en pacientes infectados con cualquier genotipo, y tiene una indicación preferente, en pacientes infectados con genotipo 3, no cirróticos.

Los fármacos comercializados por Abbvie® son activos frente a diferentes dianas virales: paritaprevir/r (inhibidor de proteasa, potenciado con ritonavir); ombitasvir (inhibidor de NS5a) y dasabuvir (inhibidor no análogo de nucleósido inhibidor de polimerasa). Están indicados en pacientes con genotipo 1 (régimen 3D: paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir) o con genotipo 4 (régimen 2D: paritaprevir/r y ombitasvir), en la mayoría de los casos (excepto en pacientes con genotipo 1b, no cirróticos) en combinación con ribavirina (RBV).

En la pautas con AAD no se aconseja el análisis de la IL28B ni el análisis de resistencias primarias. Finalmente, es necesario tener en cuenta el riesgo de interacciones potencialmente graves entre los AAD y los antiretrovirales u otros fármacos co-administrados (Ej. con amiodarona existe riesgo de bradicardia extrema) (consultar, www.hep-druginteractions.org)

RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON GENOTIPO 1

Sofosbuvir/Ledipasvir en pacientes no pretratados.

En el estudio ION-1⁵, la respuesta viral sostenida (RVS) con esta combinación, con o sin RBV, durante 12 o 24 semanas, osciló entre el 97% y el 100%. Sólo recidivaron 2 de los 134 cirróticos incluidos, por lo que la recomendación de añadir RBV a todos los pacientes cirróticos no pretratados con genotipo 1, recogida en la guía de la AEEH (Tabla 1) y en la de la EASL, no está basada en datos clínicos.

En el estudio ION-3⁶ se compararon 8 semanas, con y sin RBV, con 12 semanas sin RBV en pacientes naïve, sin cirrosis. La RVS12 alcanzada, 93-95%, fue similar en las 3 ramas y se demostró la no inferioridad de la pauta de 8 semanas. No obstante, la recidiva fue superior con 8 semanas (20/431) con indiferencia del uso de RBV, que con 12 semanas (3/216). Aunque la recidiva fue similar en pacientes con ARN VHC $\log_{10} < 6,7$ MUI/mL con 8 (2/123) y 12 semanas (2/131). En la guías se recomienda sofosbuvir/ledipasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis con factores predictivos de respuesta favorables (Tabla 2). No obstante, la extrapolación de los resultados del estudio ION-3 a la clínica debería realizarse con enorme cautela.

Sofosbuvir/Ledipasvir en pacientes pretratados

En el estudio ION-2, la RVS con esta combinación, administrada durante 12 o 24 semanas, con o sin RBV, en pacientes con genotipo 1, pretratados, osciló entre

el 94% y el 99%⁷. En cirróticos, la RVS12 fue superior con las pautas de 24 semanas (100%, con o sin RBV) vs. las pautas de 12 semanas (86% y 82% sin y con RBV, respectivamente) En un análisis agrupado de 513 pacientes cirróticos, naïve y pretratados, participantes en los ensayos clínicos en fase 2 y 3, el 96% de los cirróticos con fallo previo, alcanzaron la RVS12 tras 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir y RBV, respuesta similar a la obtenida con 24 semanas, con y sin RBV⁸.

En el estudio Sirius, el 96% de los pacientes con cirrosis compensada y fracaso previo a PR +/- un inhibidor de proteasa, tratados con sofosbuvir/ledipasvir y RBV durante 12 semanas alcanzaron la RVS vs. el 97% de los tratados 24 semanas⁹. Estos resultados sugieren que en pacientes pretratados con cirrosis, sofosbuvir/ledipasvir y RBV durante 12 semanas puede ser suficiente en la mayoría de los pacientes (Tabla 2). No obstante, en pacientes que no toleren RBV o con cirrosis evolucionada, el tratamiento óptimo es 24 semanas, tal como recomiendan la EASL y la AASLD/IDSA.

Finalmente, sofosbuvir/ledipasvir con RBV durante 12 semanas alcanzó una RVS > 95% en pacientes con fracaso previo a sofosbuvir¹⁰

Paritaprevir/Ritonavir-Ombitasvir y Dasabuvir en pacientes naïve

En el estudio SAPPHERE-I¹¹, el 96% de los pacientes naïve, sin cirrosis, tratados con 3D y RBV durante 12 semanas alcanzaron la RVS: genotipo 1a, 95% y genotipo 1b, 98%. En otro estudio¹² se compararon 12 semanas de la combinación 3D con y sin RBV en pacientes naïve, no cirróticos. En subtipo 1b, la RVS12 fue del 99% sin y con RBV, y en subtipo 1a, 90% sin RBV frente al 97% con RBV. Estos resultados justifican el régimen 3D sin RBV en pacientes naïve, no cirróticos con subtipo 1b y 3D con RBV en pacientes con subtipo 1a (Tabla 2). Finalmente, en el estudio TURQUOISE-II¹³, se comparó la combinación 3D y RBV durante 12 y 24 semanas en pacientes cirróticos. El 92% y 95% de pacientes naïve alcanzó la RVS, sin diferencias entre ambos grupos; la RVS fue del 100% en genotipo 1b, en ambas ramas, y 92-93% en genotipo 1a. Estos resultados justifican la recomendación del régimen 3D y RBV durante 12 semanas en pacientes cirróticos, no pretratados, con genotipo 1a o 1b (Tabla 2), si bien, las guías de la EASL y las americanas recomiendan, al igual que en la ficha técnica, tratar a todos los pacientes cirróticos con genotipo 1a durante 24 semanas.

Paritaprevir/r-Ombitasvir y Dasabuvir en pacientes pretratados

Esta combinación con RBV durante 12 semanas alcanzó una RVS del 96% en el estudio SAPPHERE-

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento en pacientes con genotipo 1.

PACIENTES NO PRETRATADOS O CON RECIDIVA PREVIA	
Primeras opciones	Sofosbuvir/Ledipasvir (400/90 mg: 1 al día) +/- Ribavirina 1000-1200 mg/día Recomendación general: Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas. En pacientes con cirrosis: Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirina durante 12 semanas En pacientes sin cirrosis con factores predictivos de respuesta favorables: Sofosbuvir/Ledipasvir durante 8 semanas
	Paritaprevir/r- Ombitasvir + Dasabuvir (3D) +/- Ribavirina 1000-1200 mg/día a. Genotipo 1b: 3D durante 12 semanas (añadir Ribavirina en pacientes con cirrosis) b. Genotipo 1a: 3D + Ribavirina durante 12 semanas
	Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirina durante 12 semanas.
Segundas opciones	Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina durante 12 semanas.
	Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirina durante 12 semanas
Tercera opción	Simeprevir + Peginterferon/Ribavirina durante 24 semanas ¹
PACIENTES CON FRACASO PREVIO	
Primeras opciones	Sofosbuvir/Ledipasvir +/- Ribavirina a. Recomendación general: Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas. b. En pacientes con cirrosis o fracaso previo con Sofosbuvir: Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirina durante 12 semanas
	Paritaprevir/r- Ombitasvir + Dasabuvir (3D) +/- Ribavirina 1000-1200 mg/día (no hay datos con esta pauta en pacientes con fracaso previo a Boceprevir o Telaprevir ²) a. Genotipo 1b: 3D durante 12 semanas (en pacientes con cirrosis, añadir Ribavirina) b. Genotipo 1a: 3D + Ribavirina durante 12 semanas (en pacientes con cirrosis, 24 semanas)
	Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirina durante 12 semanas (Pauta poco estudiada en pacientes con fracaso previo a Boceprevir o Telaprevir ²)
Segunda opción	Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina durante 24 semanas.
Tercera opción	Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirina durante 12 semanas (recomendación basada en cohortes de vida real, muy pocos pacientes con fallo a triple terapia con Boceprevir o Telaprevir)

Interrumpir el tratamiento en pacientes con ARN VHC detectable en semana 4 del tratamiento.

Las pautas más recomendables para fallos previos a triple terapia con Telaprevir o Boceprevir son Sofosbuvir/Ledipasvir y Sofosbuvir/Daclatasvir

II¹⁴, en pacientes sin cirrosis, pretratados con PR. El resultado fue consistente en pacientes con genotipo 1a (96%) o con respuesta nula previa (95%)

En los pacientes con genotipo 1b, pretratados, cirróticos, incluidos en el estudio TURQUOISE-II¹³ no se observaron diferencias entre la pauta 3D con RBV durante 12 o 24 semanas, con indiferencia del tipo de respuesta previa. Sin embargo, en los pacientes con genotipo 1a, la RVS fue inferior en pacientes con respuesta nula tratados 12 semanas, 40/50 (80%) que con 24 semanas, 39/42 (93%). La RVS en pacientes con recidiva previa fue 93% (14/15) vs. 100% (13/13) y en pacientes con respuesta parcial previa, 100% (11/11) y 100% (10/10) tras 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

En las guías, el régimen 3D con RBV 12 semanas es una pauta preferente en pretratados no cirróticos, con subtipo 1a o 1b. En cirróticos, pretratados, con subtipo 1a, se recomiendan 24 semanas, con indiferencia del tipo de respuesta previa, aunque el grado de evidencia de esta recomendación en pacientes con recidiva o respuesta parcial previa es débil¹³.

Sofosbuvir y Simeprevir

En el estudio COSMOS¹⁵ se evaluó esta combinación, con y sin RBV, durante 12 ó 24 semanas. La RVS12 fue similar en pacientes naive, 95% (38/40) y pretratados, 91% (116/127), y con 12 semanas, 94% (77/82) o 24 semanas, 91% (77/85), y no se modificó por la RBV. En el análisis de datos agrupados, incluyendo los brazos sin RBV, el 95% (20/21) de los pacientes con fibrosis F0-F3 tratados 12 semanas comparado con el 86% (6/7) de los cirróticos alcanzaron la RVS12. Todos los cirróticos (10/10) tratados 24 semanas alcanzaron la RVS12. Todas las recidivas ocurrieron en genotipo 1a. Desconocemos el papel de la RBV o la prolongación del sobre el riesgo de recidiva. En la cohorte HCV-TARGET 2.0¹⁶, el 89% (269/303) de los pacientes alcanzó la RVS4 tras 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y simeprevir +/- RBV: 92% (113/123) en no cirróticos; 87% (156/180) en cirróticos y 75% (61/81) con cirrosis descompensada. Sin diferencias entre los pacientes tratados con RBV, 87% y sin RBV, 86%. La RVS4 fue 95% (88/93) en subtipo 1b y 89% (154/180) en subtipo 1a. En el análisis mul-

tivariante, la hipoalbuminemia, el genotipo 1a, cirrosis hepática descompensada y el fracaso con inhibidores de proteasa se asociaron con una respuesta inferior. En la cohorte TRIO¹⁷ la RVS12 con sofosbuvir y simeprevir, con o sin RBV, durante 12 semanas fue del 88% (68/88) en pacientes naïve no cirróticos; 75% (41/55) en naïve con cirrosis, y del 87% (64/74) y 76% (53/70) en pretratados sin y con cirrosis, respectivamente. La RVS12 fue del 82% en pacientes con fallo previo a inhibidores de proteasa (n= 33) y 80% en pacientes con fallo previo a PR (n=75).

Estos datos sugieren que la probabilidad de respuesta a sofosbuvir y simeprevir, con o sin RBV, es menor en pacientes con genotipo 1a, en pacientes con cirrosis hepática y, probablemente, en pacientes con fracaso previo a inhibidores de proteasa.

En estudios publicados recientemente, sofosbuvir y simeprevir durante 12 semanas, alcanzó una elevada RVS12 en pacientes con genotipo 1 no cirróticos, tanto naïve, 97%, como pretratados, 95%¹⁸. En pacientes cirróticos, la RVS con sofosbuvir + simeprevir durante 12 semanas es menor en pacientes pretratados, 77% que en naïve, 85%, y en los pacientes con subtipo 1a con el polimorfismo Q80K, 74%, que en pacientes con subtipo 1a sin este polimorfismo, 92%, o en pacientes con subtipo 1b, 84%¹⁹. Analizados en conjunto, estos datos nos pueden ayudar a extrapolar las recomendaciones de las diferentes guías a la práctica clínica: sofosbuvir y simeprevir +/- RBV durante 12 semanas, con independencia del grado de fibrosis (AEEH, Tabla 2); sofosbuvir y simeprevir durante 12 semanas en pacientes sin cirrosis y añadir RBV o prolongar hasta 24 semanas en todos los cirróticos (EASL) o tratar a todos los cirróticos 24 semanas, con o sin RBV (AASLD/IDSA).

Sofosbuvir y Daclatasvir

El 98% (164/167) de los pacientes no cirróticos tratados con esta pauta, con o sin RBV, obtuvo una RVS12, incluyendo 84 de los 85 tratados durante 24 semanas: los 44 pacientes naïve y 40 de los 41 con fracaso previo a PR y boceprevir o telaprevir. El 98% (80/82) de los pacientes naïve, tratados 12 semanas alcanzó la RVS12²⁰.

En el estudio ALLY-2, el 96% (80/83) de pacientes naïve y el 98% (43/44) de pretratados (15 con cirrosis hepática) alcanzaron la RVS tras 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y daclatasvir sin RBV²¹.

En el estudio ALLY-1²², el 82% (37/45) de los pacientes (60% pretratados) con cirrosis descompensada tratados con sofosbuvir, daclatasvir y RBV (dosis inicial de 600 mg/día) durante 12 semanas alcanzó una RVS12.

En el documento de la AEEH, se recomienda como segunda opción terapéutica sofosbuvir y dacla-

tasvir, con o sin RBV, durante 12 semanas en pacientes naïve y 24 en pretratados (Tabla 2). La EASL recomienda sofosbuvir y daclatasvir, sin RBV, durante 12 semanas en pacientes sin cirrosis, y añadir RBV o prolongar hasta 24 semanas, en cirróticos. Daclatasvir no está aprobado por la FDA y no se recoge en las guías americanas

Sofosbuvir y PR

En el estudio NEUTRINO²³ el 89% de los pacientes naïve, tratados con esta pauta durante 12 semanas alcanzaron la RVS: subtipo 1a, 92% (207/225); subtipo 1b, 82% (54/66); cirróticos, 80% y no cirróticos 92%. En la cohorte TRIO, la RVS 12s en pacientes naïve fue 77%. En pacientes con fracaso previo: 77% (30/39) en no cirróticos y 62% (53/85) en cirróticos. En pacientes con recidiva a PR, sofosbuvir con PR alcanzó una RVS12 del 80%²⁴.

En otro estudio, sofosbuvir y PR fue inferior a simeprevir combinado con sofosbuvir en pacientes con genotipo 1a y cirrosis hepática compensada, tanto naïve como pretratados con respuesta nula²⁵.

En el documento de la AEEH, esta pauta se considera una segunda opción terapéutica en pacientes con genotipo 1, no pretratados (Tabla 2); la EASL la considera una opción válida, tanto en pacientes naïve como pretratados y su uso se desaconseja en las recomendaciones de la AASLD/IDSA

Simeprevir y PR

La RVS en pacientes naïve, en los estudios de registro fue 80% (210/264)²⁶ y 81% (209/257)²⁷: subtipo 1b, 85% (228/267); subtipo 1a, 84% y 58% en pacientes sin y con Q80K, respectivamente; con fibrosis F0-F2, 84% (317/378); F3, 73% (60/82) y F4, 60%

En pretratados, la RVS obtenida con simeprevir y PR fue: con respuesta parcial previa, 70% (163/234); con respuesta nula, 44% (63/145)²⁸.

Esta pauta se recoge como tercera opción terapéutica en las recomendaciones de la AEEH (Tabla 2) y se considera una opción válida en las recomendaciones EASL, tanto en pacientes naïve como pretratados. Su uso está desaconsejado por la AASLD/IDSA.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 2

Sofosbuvir y Ribavirina

El 86-97% de los pacientes tratados con sofosbuvir y RBV 12 semanas alcanzó la RVS^{23,29-30}. En el estudio Photon 2, el 89% (17/19) de coinfectados por VIH con

genotipo 2 naive, tratados con esta pauta obtuvo una RVS³¹. En el estudio FUSION, en pacientes pretratados, la RVS fue de 60% (6/10) en los pacientes cirróticos tratados 12 semanas y 78% (7/9) en los tratados 16 semanas²⁹.

En el estudio BOSON, en pacientes con genotipo 2, pretratados, con cirrosis, la RVS12 con sofosbuvir y RBV durante 16 y 24 semanas fue: 87% (13/15) y 100% (17/17), respectivamente³².

Esta pauta se considera de elección en el documento de la AEEH (Tabla 3), con la recomendación de prolongar el tratamiento a 16 semanas en cirróticos no pretratados y hasta 16-24 semanas en pacientes pretratados, recomendaciones similar a las otras guías

Sofosbuvir + PR durante 12 semanas

La RVS obtenida con esta pauta en 23 pacientes con fallo previo a IFN/RBV, fue del 96%, incluyendo 13 de los 14 cirróticos³³. En el estudio BOSON, el 94% (15/16) de los pacientes con genotipo 2, cirróticos, pretratados, alcanzó la RVS12 tras 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y PR³². Es una opción preferente en pacientes pretratados en la guía de la AEEH (Tabla 3) y la de la EASL y una alternativa en la guía de la AASLD/IDSA

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 3

Sofosbuvir y Ribavirina durante 24 semanas

En el estudio VALENCE, el 85% (212/250) de los pacientes obtuvo una RVS con esta pauta; similar en naive no cirróticos, 95% y cirróticos 92%. En pretratados, el 87% (87/100) sin cirrosis y el 62% de los cirróticos alcanzaron la RVS³⁰.

En el estudio Photon 2, el 89% (94/106) de los pacientes coinfectados por VIH obtuvo una RVS: sin tratamiento previo 86% (49/57), pretratados 86% (42/49), cirróticos pretratados 78% (18/23)³¹. Los resultados del estudio BOSON³², demuestran una menor RVS12 con esta pauta en pacientes pretratados que en naive (80% vs. 88%) y en pacientes cirróticos que en no cirróticos (79% vs. 97%). Estos datos justifican la recomendación de las guías (Tabla 3).

Sofosbuvir + Daclatasvir

Sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas alcanzó una RVS del 97% y 94% en pacientes sin cirrosis, naive y pretratados, respectivamente. En pacientes con cirrosis, la RVS fue del 58% y del 69% en naive y pretratados³⁴. En un estudio observacional el 70% de los pacientes (n=114) con cirrosis descompensada (Child-Pugh ≥ 7) alcanzó la RVS12 tras 12 semanas de tratamiento con esta pauta combinada con RBV³⁵. En las guías se recomienda añadir RBV y/o prolongar la duración hasta 24 semanas en cirróticos (Tabla 3).

Sofosbuvir/Ledipasvir y ribavirina durante 12 semanas

El 64% (16/25) de los pacientes naive, tratados con sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas (n=3 cirróticos) vs. el 100% (26/26) de los tratados con sofosbuvir/ledipasvir y RBV (n=5 cirróticos) alcanzaron la RVS12³⁶.

En pretratados, la RVS12 fue del 82% (41/50): cirróticos, 73% (16/22); no cirróticos 89% (25/28)³⁷. En base a estos datos, con una evidencia débil, esta combinación figura como una opción terapéutica en pacientes con genotipo 3 en el documento de la AEEH (Tabla 3) pero no en las guías europeas ni americanas.

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento en pacientes con genotipo 2 y 3.

Genotipo 2	
Pacientes no pretratados o con recidiva previa	Sofosbuvir + Ribavirina durante 12 semanas (16 semanas en pacientes cirróticos)
Opciones en pacientes con fracaso previo	Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirina durante 12 semanas Sofosbuvir + Ribavirina durante 16-24 semanas
Genotipo 3	
Opciones en pacientes no pretratados	Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirina durante 12 semanas
	Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas
	Sofosbuvir con Daclatasvir, 12 semanas (no recomendada en cirróticos)
	Sofosbuvir/Ledipasvir con Ribavirina durante 12 semanas
Opciones en pacientes pretratados	Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirina durante 12 semanas
	Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (en cirróticos se recomienda alargar a 24 semanas o añadir Ribavirina)
	Sofosbuvir/Ledipasvir con Ribavirina durante 12 semanas

Sofosbuvir + PR durante 12 semanas

En el estudio LONESTAR-2³³ el 83% (20/24) de pacientes pretratados alcanzó una RVS con esta pauta, incluyendo 10/12 cirróticos. En otro estudio, en el que se incluyeron 22 pacientes con fallo previo a sofosbuvir y RBV el 91% alcanzó la RVS³⁸.

En el estudio BOSON³², el 93% (168/181) de los pacientes con genotipo 3 el alcanzó la RVS12 tras 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y PR. La RVS12 fue del 86% (30/35) en pacientes cirróticos pretratados, lo que justifica el uso preferente de esta pauta en estos pacientes (Tabla 3).

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 4

Sofosbuvir y Ribavirina durante 24 semanas

En pacientes egipcios³⁹, la eficacia de sofosbuvir y RBV durante 24 semanas fue mayor que la pauta de 12 semanas, tanto en pacientes naïve, 100% (14/14) vs. 79% (11/14), como en pretratados, 93% (14/15) vs. 59% (10/17). Estos resultados fueron confirmados en otro estudio con una población similar⁴⁰. En el estudio Photon 2, el 84% (26/31) de los pacientes coinfectados con genotipo 4, naïve, obtuvo una RVS: no cirróticos 83% (19/23); cirróticos 88% (7/8). Esta combinación es una opción preferente en las guías de la AEEH y las de la AASLD/IDSA, pero no en las EASL.

Paritaprevir/r - Ombitasvir + Ribavirina durante 12 semanas

Esta pauta obtuvo una RVS12 del 100% en pacientes con genotipo 4 sin cirrosis, naïve (n=42) y pretra-

tados (n=49)⁴¹. Aunque, en las recomendaciones de la AEEH y la EASL, se aconseja prolongar la duración hasta 24 semanas en cirróticos, no disponemos de información clínica que avale esta recomendación (Tabla 4).

Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas

Esta combinación ha sido evaluada en 21 pacientes (9 con cirrosis) con RVS del 95%⁴² y se recomienda como una opción preferente, a pesar del bajo grado de evidencia, en todas las guías (Tabla 4).

Sofosbuvir + PR durante 12 semanas

El análisis de los pacientes con genotipo 4 incluidos en el estudio Neutrino²³ mostró una RVS12 del 96% (27/28) con esta pauta. Desconocemos su eficacia en pacientes con cirrosis y en pretratados.

Simeprevir + PR durante 24-48 semanas

Esta combinación alcanzó una RVS del 83% (29/35) en pacientes naïve; 86% (19/22) en pacientes con recaída, 60% (6/10) en respondedores parciales y 40% (16/40) en respondedores nulos. En pacientes cirróticos naïve y recaedores la RVS fue de 72% (8/11) y en respondedores nulos del 36% (5/14)⁴³.

Daclatasvir + PR

El 82% (67/82) de los pacientes naïve tratados con esta pauta durante 24-48 semanas alcanzaron la RVS: 78% (7/9) en cirróticos. El 67% (55/82) de los pacientes alcanzó una RVR y recibieron 24 semanas de tratamiento⁴⁴.

Las pautas basadas en PR con sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir, en especial las dos últimas, son más

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento en pacientes con genotipo 4.

PACIENTES NO PRETRATADOS O CON RECIDIVA PREVIA	
Primeras opciones	Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Ribavirina durante 12 semanas (24 semanas en cirróticos).
	Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas.
Segundas opciones	Sofosbuvir + Simeprevir durante 12 semanas (escasos resultados obtenidos en práctica clínica)
	Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirina durante 12 semanas
	Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (24 semanas en cirróticos).
Tercera opción	Simeprevir + Peginterferon/Ribavirina durante 24-48 semanas
	Daclatasvir + PR durante 24 semanas.
PACIENTES CON FRACASO PREVIO	
Primeras opciones	Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas.
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Ribavirina durante 12 semanas en no cirróticos.
Segunda opción	Sofosbuvir con Ribavirina durante 24 semanas.
	Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (24 semanas en cirróticos).
Tercera opción	Sofosbuvir + Simeprevir durante 12 semanas.

complejas y menos eficaces que otras opciones disponibles y, aunque figuran como opciones de tratamiento en las recomendaciones de la AEEH y de la EASL su uso debería ser excepcional.

OTRAS PAUTAS

Finalmente, aunque apenas disponemos de información clínica respecto a la eficacia de sofosbuvir combinado con simeprevir o daclatasvir en pacientes con genotipo 4, en las guías, se extrapolan los datos obtenidos en pacientes con genotipo 1 y se recomiendan como alternativas terapéuticas.

En resumen, la aprobación de los nuevos AAD permite elaborar pautas orales con una elevada eficacia en la mayoría de los escenarios clínicos. El grado de evidencia disponible para alguna de las recomendaciones, no obstante, es limitado y explica las discrepancias existentes en las diferentes guías. La implicación de la industria, la administración y los profesionales sanitarios es imprescindible para la implementación de un plan estratégico, que incluya el uso racional de los nuevos AAD y que permita tratar con prioridad a los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad o, en determinados grupos, como medida de profilaxis secundaria y alcanzar, a medio plazo, la erradicación del VHC.

Las diferentes sociedades científicas tienen el reto de actualizar las guías de tratamiento para incorporar las novedades terapéuticas que ocurren con una gran celeridad. Finalmente, sería deseable la existencia de un único documento de referencia en España para todos los profesionales implicados en el tratamiento de la hepatitis C.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jordi Navarro por la revisión crítica del manuscrito.

CORRESPONDENCIA

Manuel Crespo Casal
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
e-Mail: mcrespo@vhebron.net

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de práctica clínica de Gesida [Internet]. Madrid: Gesida; 2015 [citado 2015 Mar 27]. Disponible en: [\[tenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf\]\(http://www.gesida-seimc.org/con-tenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf\)](http://www.gesida-seimc.org/con-</p></div><div data-bbox=)

2. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C [Internet]. Madrid: Asociación Española para el Estudio del Hígado; 2015 [citado 2015 Abr 23]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>
3. Clinical practical guidelines. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of hepatology [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 11]. Available from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
4. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. Alexandria: AASLD; 2014 [cited 2015 Abr 12]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>
5. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(20): 1889-98.
6. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014; 370(20): 1879-88.
7. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(16): 1483-93.
8. Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. An Integrated Safety and Efficacy Analysis of >500 Patients with Compensated Cirrhosis Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin, abstract 82. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases; 2014 November 7-11; Boston, USA.
9. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). Lancet Infect Dis 2015 Apr;15(4): 397-404. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70050-2.
10. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 HCV previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. Hepatology. 2015 Apr 2. DOI: 10.1002/hep.27814. [Epub ahead of print].
11. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with

- ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370 (17): 1594-603.
12. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. Y, PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014; 370 (21): 1983-92.
 13. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-82.
 14. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370(17): 1604-14.
 15. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, 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; 15; 384(9956): 1756-65.
 16. Jensen DM, O'Leary J, Pockros P, Sherman K, Kwo P, Mailliard M, et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir -containing regimens for hepatitis C: Real-World experience in a diverse, longitudinal observational cohort, abstract 45. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases; 2014 November 7-11; Boston, USA.
 17. Douglas Dieterich, Bruce Bacon, Steven Flamm, Kris Kowdley, Scott Milligan, Naoky Tsai, et al Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous Population, abstract 46. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases; 2014 November 7-11; Boston, USA.
 18. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Rojter S, Schiff E, et al. A phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1, abstract LB14. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 April 22-26, Vienna, Austria.
 19. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2, abstract LP04. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 April 22-26, Vienna, Austria.
 20. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. AI444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 ; 370(3): 211-21.
 21. Wyles DL, Ruane P, Sulkowski M, Dieterich D, Luetkemeyer AF, Morgan TR, et al. Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV/HCV Coinfection: ALLY-2 Study, abstract 151LB. CROI; 2015 Feb 23-26; Seattle, WA.
 22. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study, abstract LO8. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 April 22-26, Vienna, Austria.
 23. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368(20): 1878-87.
 24. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014; 146 (7): 1669-79.
 25. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of Simeprevir and Sofosbuvir is more effective than that of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for patients with hepatitis C-Related child's class A cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015 Apr; 148(4): 762-70.e2.
 26. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 2; 384(9941): 403-13.
 27. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 2; 384(9941): 414-26.

28. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan; 15(1): 27-35. 26.
29. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1867-77.
30. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014 May 22; 370(21): 1993-2001.
31. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015 Mar 21; 385(9973): 1098-106.
32. Foster GR. Sofosbuvir plus peg-IFN/RBV for 12 weeks vs sofosbuvir/RBV for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV-infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: the BOSON Study, abstract LO5. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 April 22-26, Vienna, Austria.
33. Lawitz E, Poordad F, Brainard DW, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with Peginterferon ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015 Mar; 61(3): 769-75.
34. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase III Study. *Hepatology* 2015 Apr; 61(4): 1127-35.
35. Foster GR, McLauchlan J, Irving W, Cheung M, Hudson B, Verma S, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV Genotypes 1 and 3, abstract O002. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 April 22-26, Vienna, Austria.
36. Gane EJ, Hyland RH, An D, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult to treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience, abstract 06. 49th EASL; 2014 April 9-13; London.
37. Gane E, Hyland R, An D, Svarovskaia E, Pang P, Symonds W, et al. High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients With HCV Genotype 3 or 6 Infection. Abstract LB-11. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases; 2014 November 7-11; Boston, USA.
38. Ruane PJ, Ainsworth D, Riad J, Meshrekey RG, Stryker R, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir Plus Ribavirin in the Treatment of Chronic HCV Genotype 4 Infection in Patients of Egyptian Ancestry. *J Hepatol*. 2015 May;62(5):1040-6.
39. Esmat GE, Omar RF, Khairy M, Doss W, Shiha G, Hassany M, et al. Sofosbuvir plus Ribavirin in the Treatment of Egyptian Patients with Chronic Genotype 4 HCV Infection, abstract 959. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases; 2014 November 7-11; Boston, USA.
40. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015 Mar 30. pii: S0140-6736(15)60159-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60159-3.
41. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen T, Osinusi A, et al. Treatment of Hepatitis C Genotype 4 with Ledipasvir and Sofosbuvir for 12 weeks: Results of the SYNERGY Trial. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases; 2014 November 7-11; Boston, USA.
42. Moreno C, Hézode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol*. 2015 May;62(5):1047-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.031.
43. Hézode C, Alric L, Brown A, Hassanein T, Rizzetto M, Buti M, et al. Daclatasvir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for Treatment-Naïve Patients With HCV Genotype 4 Infection: Phase 3 COMMAND-4 Results, poster 819. IDWeek; 2014 October 8-12, Philadelphia, EEUU.

abbvie

LA INNOVACIÓN
Y LA CIENCIA,
NUESTRA PASIÓN.
MEJORAR LA SALUD
DE LAS PERSONAS,
NUESTRA RAZÓN
DE SER.

**AbbVie nace como una compañía
biofarmacéutica de vanguardia
que aúna el espíritu innovador
de la biotecnología con la solidez
de una compañía farmacéutica.**

La pasión impulsa nuestra ciencia,
permitiéndonos desarrollar
nuevos tratamientos capaces de
mejorar la salud de las personas.

Porque cada vida es importante,
trabajamos para estar a la altura.

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN.
POSIBILIDADES.

