

Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de sofosbuvir en el tractament de l'hepatitis C crònica.

Tenint en compte la proposta del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA) i les següents consideracions:

Sofosbuvir (SOF) presenta una activitat antiviral pangenotípica i una alta barrera per les resistències. Per les taxes de resposta virològica sostinguda (RVS) assolides en els diversos assaigs clínics d'aquest fàrmac, es considera que aquest suposa un avenç important en el tractament de l'hepatitis C crònica, d'una magnitud semblant al que va suposar en el seu moment la introducció de boceprevir (BOC) i telaprevir (TEL) en el tractament dels pacients amb virus de l'hepatitis C (VHC) de genotip 1. La millora en eficàcia juntament amb una posologia més senzilla que la dels altres agents antivirals directes disponibles, el fet de no afegir toxicitat al tractament amb peginterferó alfa i ribavirina (PEG+RBV) i la possibilitat de dur a terme tractaments sense PEG, fan que el tractament amb aquest fàrmac suposi un salt qualitatiu en el tractament d'aquesta patologia.

Relatives a l'eficàcia:

L'objectiu de la teràpia antiviral contra el VHC és eradicar la infecció aconseguint una RVS, que tradicionalment s'ha definit com l'absència de virus quantificable en el plasma almenys 24 setmanes després del final de la teràpia. No obstant, s'ha demostrat una concordança del 98-99% entre l'absència de virus quantificable 12 setmanes després de la teràpia (RVS12), i l'RVS24, i actualment l'RVS12 és acceptada pels reguladors europeus i nord-americans com a variable principal en els assaigs clínics. La variable principal de tots els assaigs de SOF va ser l'RVS12, que es considera adequada.

Els estudis de SOF es caracteritzen per haver inclòs un nombre relativament petit de pacients, sovint de diferents genotips, i per tenir vàries branques que generalment es diferencien per la durada de tractament.

VHC de genotip 1

El CAMHDA s'ha basat en les dades de l'estudi de fase III NEUTRINO per a l'avaluació de l'eficàcia de SOF en pacients naïf amb VHC de genotip 1. Aquest assaig va servir per establir l'eficàcia de la pauta de SOF+RBV+PEG durant 12 setmanes.

La taxa d'RVS12 global en aquests pacients va ser del 90% i del 80% en els pacients amb cirrosi. Aquesta és major a l'observada amb l'estàndard actual de tractament (PEG+RBV o PEG+RBV+BOC/TEL). No obstant, cal dir que aquesta comparació és indirecta perquè l'assaig no va incloure un braç comparador amb PEG+RBV o PEG+RBV+BOC/TEL. L'EMA no ha

considerat necessari sol·licitar un altre assaig comparant amb RBV+PEG perquè considera que els nous escenaris de tractament de l'hepatitis C no inclouran PEG.

No es disposa d'evidència de l'eficàcia de SOF en combinació amb RBV±PEG en pacients amb VHC de genotip 1 tractats prèviament.

VHC de genotip 2

El CAMHDA s'ha basat en les dades dels estudis de fase III FISSION (pacients naïf), FUSION (pacients tractats prèviament), POSITRON (pacients amb intolerància a interferó, no elegibles per interferó o que no volen tractar-se amb interferó) i VALENCE (pacients naïf i tractats prèviament), per a avaluar l'eficàcia de SOF en pacients amb VHC de genotip 2. Aquests assaigs van servir per establir l'eficàcia de la pauta de SOF+RBV 12 setmanes.

En els pacients naïf no cirròtics, el tractament amb SOF va obtenir taxes d'RVS12 del 97% i del 90% en els pacients tractats prèviament. En els pacients cirròtics els resultats són lleugerament inferiors (83% en naïf i 60% en tractats prèviament).

L'eficàcia de SOF+RBV durant 12 setmanes és semblant a l'obtinguda amb la combinació PEG+RBV (aproximadament 80%), considerat el tractament estàndard actualment. No obstant, SOF+RBV permet realitzar un tractament més curt i amb millor tolerància.

VHC de genotip 3

El CAMHDA s'ha basat en les dades dels estudis de fase III FISSION (pacients naïf), FUSION (pacients tractats prèviament), POSITRON (pacients amb intolerància a interferó, no elegibles per interferó o que no volen tractar-se amb interferó), VALENCE (pacients naïf i tractats prèviament) i l'estudi de fase II LONESTAR-2 (pacients tractats prèviament), per a avaluar l'eficàcia de SOF en pacients amb VHC de genotip 3. No obstant, els assaigs que van permetre establir la pauta de tractament per a aquests pacients van ser l'estudi VALENCE i LONESTAR-2.

A l'estudi VALENCE, els pacients amb genotip 3 es van tractar amb SOF+RBV durant 24 setmanes, ja que la pauta de 12 setmanes produïa taxes d'RVS12 baixes. Es va obtenir una taxa d'RVS12 en pacients naïf del 94% (92% en cirròtics) i del 85% en pretractats (60% en cirròtics).

A l'estudi LONESTAR-2 els pacients es tractaven amb SOF+RBV+PEG durant 12 setmanes. La taxa d'RVS12 va ser del 83%. La taxa d'RVS12 va ser la mateixa en pacients amb i sense cirrosi.

VHC de genotips 4, 5 i 6

El CAMHDA s'ha basat en les dades de l'estudi de fase III NEUTRINO per a l'avaluació de l'eficàcia de SOF en els pacients naïf amb VHC de genotips 4, 5 i 6. Aquest assaig va servir per

establir l'eficàcia de la pauta de SOF+RBV+PEG durant 12 setmanes en pacients amb VHC de genotips 4, 5 i 6.

Els pacients amb genotip 4 estaven molt poc representats a l'estudi (8,6%). I donada la baixa prevalença dels genotips 5 i 6 (0,05% a Catalunya segons l'Informe d'activitats: any 2010. Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de les hepatitis víriques), es va incloure un nombre molt petit de pacients a l'estudi NEUTRINO (0,3% i 1,8%, respectivament). La taxa d'RVS12 en els pacients amb genotip 4, va ser del 96% i del 97% en els pacients amb genotips 5 i 6. Aquestes taxes d'RVS van ser majors a les obtingudes amb PEG+RBV durant 48 setmanes (aproximadament un 50%), considerat el tractament estàndard actual. Tenint en compte la prevalença del genotip 4 en el nostre entorn (9,85% a Catalunya¹), aquestes dades es consideren molt positives.

No es disposa d'evidència de l'eficàcia de SOF en pacients amb VHC de genotips 4, 5 i 6 tractats prèviament.

Coinfecció VHC/VIH

A diferència d'altres agents antivirals directes, el desenvolupament de SOF sí que va preveure un assaig amb pacients coinfectats pel VIH. Els resultats d'eficàcia de SOF en aquest grup de població, es basen en l'estudi PHOTON-1. En aquest, es van incloure pacients naïf amb VHC de genotips 1-3 i pacients pretractats amb VHC de genotips 2 i 3. La pauta de tractament era SOF+RBV durant 24 setmanes en els pacients naïf amb genotip 1 i pretractats amb genotips 2 i 3. Els pacients naïf amb genotips 2 i 3 es tractaven amb SOF+RBV durant 12 setmanes.

Es va obtenir una taxa d'RVS12 del 76,3% en pacients naïf amb genotip 1. En els pacients amb genotip 2, la taxa d'RVS12 va ser del 88,5% en els pacients naïf i del 93,3% en els pacients pretractats. I en els pacients de genotip 3, la taxa d'RVS12 va ser de 66,7% en els pacients naïf i del 92,3% en els pacients pretractats.

Les taxes d'RVS12 obtingudes amb SOF+RBV són majors a les que s'aconsegueixen amb PEG+RBV.

SOF no sembla presentar interaccions rellevants amb els antiretrovirals actuals. No obstant, es recomana consultar si hi ha interaccions en fonts d'informació actualitzades.

Pretrasplantament

Els resultats d'eficàcia de SOF en aquest grup de població, es basen en l'estudi de fase II P7977-2025. Els pacients complien els criteris MILAN per ser sotmesos a un trasplantament per carcinoma hepatocel·lular secundari a VHC. Els pacients es tractaven amb SOF+RBV durant 48 setmanes o fins el trasplantament, el que passés abans. Es van incloure pacients amb VHC de genotips 1-3.

En una anàlisi intermèdia de l'estudi, el 93% de pacients va assolir una virèmia indetectable en el moment del trasplantament hepàtic. D'aquests, un 62% presentaven càrrega viral indetectable a la setmana 12 posttrasplantament, que era la variable principal de l'estudi.

L'experiència en aquests pacients és escassa, i la pauta de tractament no està clarament establerta. No obstant, els resultats preliminars amb SOF indiquen que aquest pot augmentar les respostes i cal tenir en compte que es tracta d'un subgrup de pacients amb poques alternatives de tractament. Degut al risc de descompensació de l'hepatopatia en els pacients en espera d'un trasplantament, és preferible l'ús d'un tractament sense d'interferó.

Posttrasplantament

Existeixen dades molt limitades sobre l'ús de SOF en l'entorn posttrasplantament. S'està investigant el tractament amb SOF+RBV durant 24 setmanes en pacients amb infecció pel VHC recurrent posttrasplantament hepàtic (Assaig GS-US-334-0126). No obstant, els resultats preliminars amb SOF indiquen que aquest pot augmentar les respostes (70% de resposta sostinguda en 40 pacients tractats amb aquesta pauta) i també cal tenir en compte que es tracta d'un subgrup de pacients amb poques alternatives de tractament.

No es disposa de dades de SOF+RBV±PEG en pacients tractats prèviament amb altres agents antivirals directes.

Relatives a la seguretat:

Durant el tractament amb SOF en combinació amb RBV o amb PEG i RBV, les reaccions adverses més freqüentment notificades van concordar amb el perfil de seguretat previst per al tractament amb RBV i PEG, sense un augment de la freqüència ni de la gravetat de les reaccions adverses previstes. En aquest context, no s'han identificat reaccions adverses específiques per a SOF.

El CAMHDA valora molt favorablement el perfil de seguretat de SOF.

Relatives al cost-eficàcia:

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant el preu notificat.

El preu d'un tractament de 12 setmanes amb SOF+RBV és de 44.397 €.

El preu d'un tractament de 24 setmanes amb SOF+RBV és de 88.794 €.

El preu d'un tractament de 12 setmanes amb SOF+RBV+PEG és de 46.785 €.

Donat el disseny dels estudis es fa complicat obtenir un càlcul acurat del cost-eficàcia del tractament.

El CAMHDA considera que els centres que tractin pacients amb VHC han de garantir una atenció multidisciplinària, un grau d'expertesa adequat i l'accés a les tecnologies necessàries pel diagnòstic i seguiment del pacient durant el tractament. Cal proporcionar educació sanitària al pacient i establir les mesures necessàries per donar-li suport durant el tractament.

La Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria recomana en l'àmbit del CatSalut uns criteris clínics d'ús per a sofosbuvir en el tractament de l'hepatitis C crònica, inclosos en l'annex 1.

Barcelona, 12 de gener 2015

ANNEX 1. Sofosbuvir, Simeprevir. Tractament de l'hepatitis C crònica.

Aquest annex defineix les recomanacions d'ús de SMV i SOF per a les situacions clíniques de l'hepatitis C crònica finançades pel Sistema Nacional de Salut (SNS) a data 12 de gener de 2015¹.

En el cas del SOF, aquestes situacions són:

- Llista d'espera de trasplantament hepàtic
- Trasplantament hepàtic
- Cirrosi hepàtica
- Contraindicació al tractament basat en interferó
- Fracàs a tractament amb inhibidors de la proteasa

Tanmateix, atès que el SOF també es considera una alternativa amb valor terapèutic afegit per a altres situacions, en aquest dictamen incorpora l'ús en altres situacions clíniques que actualment no figuren en les condicions de finançament del SNS² per tal que pugui ser valorada en cada cas la idoneïtat del seu ús d'acord amb el criteri i consens clínic.

A més, recentment, han estat aprovats per l'EMA el daclatasvir i la combinació sofosbuvir/ledipasvir, que estan pendents d'incorporació al SNS. També hi ha altres fàrmacs que s'aprovaran properament a Europa (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir).

Per aquest motiu, aquest document anirà revisant i protocol·litant de manera dinàmica el tractament farmacològic de l'hepatitis C crònica, per tal d'anar incorporant-hi successivament l'accés als nous fàrmacs i situacions clíniques.

D'acord amb tot això, la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria recomana els següents criteris d'ús de SMV i SOF en el tractament de l'hepatitis C crònica en l'àmbit del CatSalut.

¹ Aquest dictamen es revisarà periòdicament i es tindran en compte les recomanacions que en el seu moment defineixi el Ministerio de Sanitat, Seguretat Social i Igualtat en el marc del Pla Nacional de l'Hepatitis C pel l'abordatge de l'hepatitis C crònica.

² Pacients amb grau de fibrosi F2 i F3 que no tinguin contraindicat interferó i/o que no hagin fracassat a la triple teràpia.

1. RECOMANACIONS D'ÚS ³**A. Pacients monoïnfectats pel VHC:****A.1. Pacients candidats a interferó**

- *Genotip 1*

- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:

- Sense tractament previ o amb recaiguda a tractament previ amb PEG+RBV:
 - Genotip 1a amb polimorfisme Q80K: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Genotip 1a sense polimorfisme Q80K: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Genotip 1b: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes
- Amb resposta parcial o nul·la a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes
- Amb fracàs a tractament previ amb BOC/TEL+PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

Aquesta pauta no està contemplada en el document de "Estrategia terapèutica de priorització para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica per virus C (VHC) en el ámbito del SNS".

- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:

- Sense tractament previ o amb recaiguda a tractament previ amb PEG+RBV:
 - Genotip 1a amb polimorfisme Q80K: SOF+PEG+RBV 12-24 setmanes
SMV+SOF±RBV 12 setmanes
 - Genotip 1a sense polimorfisme Q80K: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12-24 setmanes
SMV+SOF±RBV 12 setmanes
 - Genotip 1b: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12-24 setmanes
SMV+SOF±RBV 12 setmanes
- Amb resposta parcial o nul·la a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

³ S'incorporen les durades habituals del tractament en cadascuna de les situacions. En les combinacions de SMV+PEG+RBV, SMV només s'administra durant les primeres 12 setmanes

- Amb fracàs a tractament previ amb BOC/TEL+PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

- *Genotip 2*

- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:
 - Sense tractament previ: PEG+RBV 24 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 12 setmanes
- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:
 - Sense tractament previ: SOF+RBV 16 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 20 setmanes

- *Genotip 3*

- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:
 - Sense tractament previ: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:
 - Sense tractament previ: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+PEG+RBV 12 setmanes

- *Genotip 4*

- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:
 - Sense tractament previ: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+PEG+RBV 24-48 setmanes
- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:
 - Sense tractament previ o amb recaiguda a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes

(Aquesta pauta no està contemplada en el document de "Estrategia terapèutica de priorització para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica per virus C (VHC) en el ámbito del SNS)

- Amb resposta parcial o nul·la a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

A.2. Pacients no candidats a interferó ⁴

- *Genotip 1*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica ≥F2 :
 - Sense tractament previ: SMV+SOF±RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SMV+SOF±RBV 12 setmanes
- *Genotip 2*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica ≥F2 :
 - Sense tractament previ: SOF+RBV 12-16 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 12-20 setmanes
- *Genotip 3*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica ≥F2 :
 - Sense tractament previ: SOF+RBV 24 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 24 setmanes
- *Genotip 4*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica ≥F2 :
 - Sense tractament previ: SMV+SOF±RBV 12 setmanes

⁴ En aquest apartat es descriu el tractament per als pacients que es considerin no elegibles o intolerants a interferó i que precisin tractament urgent.

Es consideren no elegibles a interferó els pacients: amb contraindicació a interferó segons el descrit a la fitxa tècnica d'aquest fàrmac, recompte de plaquetes $<90.000/\text{mm}^3$, recompte de neutròfils $<1500/\text{mm}^3$, cirrosi avançada (Child Pugh 6-9), trastorn psiquiàtric greu (incloent depressió major, esquizofrènia o trastorn bipolar), trasplantament d'òrgans sòlids (no hepàtic) o de medul·la òssia.

Es consideren intolerants a interferó els pacients: que amb un tractament previ amb interferó hagin presentat efectes adversos greus relacionats amb aquest (plaquetopènia $<25.000/\text{mm}^3$, manifestacions psiquiàtriques [depressió major i brot psicòtic], cutànies o tiroïdals [tiroïditis de Hashimoto] greus que haguessin obligat a aturar el tractament).

El document "Estrategia terapèutica de priorització para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica per virus C (VHC) en el ámbito del SNS", prioritza els pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4.

- Amb fracàs a tractament previ amb PEG + RBV: SMV+SOF±RBV 12 setmanes

B. Pacients en llista d'espera de trasplantament hepàtic: SOF+RBV
SOF+SMV±RBV

La durada de tractament serà de 12-24 setmanes. La càrrega viral ha de ser no detectable almenys 30 dies abans del trasplantament.

C. Pacients trasplantats hepàtics: SMV+PEG+RBV 24-48 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes
SOF+SMV±RBV 12-24 setmanes
SOF+RBV 24 setmanes

- Trasplantats hepàtics de menys d'un any d'evolució amb recurrència agressiva de la infecció que es manifesta per:
 - Grau de fibrosi hepàtica $\geq$ F2, o
 - Hepatitis colestàtica fibrosant, o
 - Pressió portal >6 mmHg
- Trasplantats hepàtics de més d'un any d'evolució amb grau de fibrosi hepàtica F4.

D. Pacients coinfectats VHC/VIH

Seguir les mateixes recomanacions que per a pacients monoinfectats pel VHC. Cal tenir en compte les possibles interaccions amb els fàrmacs antiretrovirals.

En pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4 naïf o amb recaiguda prèvia que rebin tractament amb SMV+PEG+RBV, la durada del tractament serà de 48 setmanes.

En la resta de situacions, la durada del tractament serà la mateixa que en els pacients monoinfectats.

E. Altres situacions:

Es consideren candidats a tractament de l'hepatitis C crònica els pacients que presentin manifestacions extrahepàtiques relacionades amb el VHC, independentment del grau de fibrosi hepàtica. Les manifestacions extrahepàtiques que es consideraran són: crioglobulinèmia, alteracions renals, porfíria cutània i alteracions hematològiques (incloent-hi limfoma o plaquetopènia autoimmune).

Es podrà valorar el tractament de l'hepatitis C crònica independentment del grau de fibrosi, en les situacions següents:

- Pacients amb alt risc de contagi en funció de la situació social/professional (fonamentalment personal sanitari).

- Dones en edat fèrtil amb intenció de tenir fills.

2. SEGUIMENT DELS PACIENTS

- Criteris d'inici:

El centre prescriptor ha de complir els següents requisits:

- Expertesa en el tractament de l'hepatitis C crònica
- Capacitat de determinar genotip viral i càrrega viral
- Capacitat de determinar el grau de fibrosi mitjançant biòpsia hepàtica o elastografia transitòria (Fibroscan®)
- Capacitat de determinació quantitativa i qualitativa de l'ARN de VHC en menys de 7 dies
- Disposar d'un equip multidisciplinari pel maneig adequat del tractament (digestòleg/a, dermatòleg/a, psiquiatre/a, infermer/a, farmacèutic/a etc.), especialment si aquest inclou interferó.

- Variables a l'inici del tractament:

- Genotip i subtipus viral
- Grau de fibrosi hepàtica (segons biòpsia hepàtica o Fibroscan® en els 6-12 mesos previs a l'inici del tractament)
- Situació clínica del pacient:
 - o Pacient monoinfectat o coinfectat
 - o Pacient en llista d'espera de trasplantament hepàtic
 - o Pacient trasplantat hepàtic
 - o Altres situacions: manifestacions extrahepàtiques, dona en edat fèrtil amb intenció de tenir fills, situació social/professional amb alt risc de contagi
- Càrrega viral basal (a l'inici del tractament)
- Tipus de resposta a tractament previ (en el cas de pacients en retractament)
- Hemograma complet i bioquímica basal (electrolits, creatinina sèrica, proves funcionals hepàtiques, TSH, àcid úric i glucosa)
- Determinació del polimorfisme Q80K en pacients amb genotip 1a candidats a tractament amb SMV+PEG+RBV
- Si el pacient no és candidat a interferó, cal especificar-ne els motius.

- Variables de seguiment:

- Càrrega viral:
 - o A les 0, 4, 12, 24 i 48 setmanes de l'inici del tractament (realitzar les determinacions adequades segons la durada del tractament), i a les 12 setmanes després de finalitzar el tractament.

- Hemograma complet i bioquímica basal (electròlits, creatinina sèrica, proves funcionals hepàtiques, àcid úric i glucosa)

- Criteris d'aturada del tractament:

Toxicitat inacceptable. Si s'ha d'aturar el tractament amb peginterferó alfa i ribavirina per qualsevol motiu, s'ha de suspendre també el tractament amb simeprevir/sofosbuvir.

En relació a l'evolució de la càrrega viral durant el tractament:

- SMV+PEG+RBV:
 - o Determinació de l'ARN-VHC a la setmana 4 de tractament, si és ≥ 25 UI/ml, aturar tot el tractament (PEG, RBV i SMV).
 - o Determinació de l'ARN-VHC a la setmana 12 de tractament, si és detectable, aturar el tractament amb PEG i RBV.
 - o Determinació de l'ARN-VHC a la setmana 24 de tractament, si és detectable, aturar el tractament amb PEG i RBV.
- Les combinacions amb SOF no presenten normes d'aturada del tractament definides.

Abreviatures utilitzades:

VHC: virus de l'hepatitis C

SOF: sofosbuvir

SMV: simeprevir

PEG: peginterferó alfa

RBV: ribavirina