

Clinical Update of Chronic C Viral Hepatitis

Eun Young Cho, Won Gak Heo

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, South Korea

만성 C형간염 치료의 Clinical Update

조은영, 허원각

원광대학교 의과대학 내과

There have been many changes in the treatment of chronic hepatitis C since the introduction of new DAA agents in recent years. The standard treatment of chronic hepatitis C was converted to DAA agents from the combination of Pegylated interferon-alpha and ribavirin (PR), and the SVR rate was significantly increased from 50 to 80% for PR combination therapy to 90 to 100% for DAA regimens. However, as drugs have different effective genotypes, the choice of drugs depends on the genotype and subtypes, therefore it is necessary to have an in-depth understanding of each of DAA agents. In addition to the HCV genotype and subtype, several factors should be considered to determine the sort of DAA regimen and duration of treatment, such as the assessment of liver function, history of previous therapy, evaluation of renal function, and drug-drug interaction with concomitant medications. Therefore, despite the use of the DAA regimen with low side effects and excellent therapeutic effect, still, the treatment of chronic hepatitis C is mainly performed by a specialist in the field of hepatology. Pan-genotypic DAA regimens, which are expected to simplify these complex measurements of pre-treatment variables and drug selection criteria, have been approved in the US and Europe since 2016, and use is expected to be available soon. The use of these pan-genotypic DAA regimens simplifies pre-treatment measurement to determine DAA regimen and duration of treatment, and it is likely to make it easier to access the chronic hepatitis C treatment. Thus, as this allows more doctors to contribute to the treatment of hepatitis C, it is expected that it will be closer to the goal of hepatitis C eradication by increasing the interest in chronic hepatitis C and increasing the treatment rate.

서론

만성 C형간염의 치료는 최근 수년간 새로운 DAA제제들이 출시되어 많은 변화가 있어왔다. 만성 C형간염의 표준 치료가 Pegylated interferon-alpha와 ribavirin 병합치료(PR치료)에서 DAA제제로 전환되었고, SVR율도 PR치료 50-80%에서 DAA치료 90-100%로 현저히 높아졌다. 그러나 약제들은 효과 있는 유전자형이 각각 달라서, 유전자형과 아형에 따라 약제선택이 달라지므로 DAA 각 약제에 대한 심도 있는 이해가 필요한 실정이다.

PR치료가 표준치료였던 시기에는 치료에 영향을 주는 다양한 요인, 즉, 치료 전 HCV RNA 수치, HCV 유전자형, 조직학적 섬유화 정도, 그리고 숙주의 IL28B 유전적 다형성, 고령의 나이, 인종, 체중 >70 kg 및 인슐린 저항성 등이 있었다.¹ 그러나 DAA가 주 치료제로 쓰이면서 간경변의 유무, 유전자형, 이전 치료 유무가 치료효과에 영향을 주는 주요 요인으로 치료반응의 예측 측면에서는 단순화된 면이 있다. 그러나 우수한 항바이러스 효과를 보이는 다양한 새로운 약제들이 출시되고, 각 약제마다 각각 다른 특성을 가지고 있어, 각 약제와 환자의

특성을 고려해 약제를 선택하고 치료기간을 다르게 해야 하는 복잡성이 있다. 약제종류와 치료기간을 정하기 위해서는 HCV 유전자형, 간 질환의 중등도 평가, 이전 치료 병력, 신기능 평가, 병용하는 약물과의 drug-drug interaction 확인 등 여러 요인을 고려해야하는 면이 있어,² 부작용이 적고 치료 효과가 우수한 DAA regimen을 사용함에도, 여전히 만성 C형간염의 치료는 hepatology 분야의 specialist에 의해서 주로 이루어지고 있고, 영국을 포함한 유럽의 몇몇 국가에서는 hepatology 분야의 specialist만 만성 C형간염의 진단-치료-모니터링의 전 과정을 수행할 수 있도록 제한하고 있기도 하다.

이러한 복잡한 치료 전 평가와 약제 선택의 기준을 단순화해 줄 것으로 기대되는 pan-genotypic DAA 제제들이 2016년부터는 승인되어 미국과 유럽에서 사용되고 있고, 국내도 곧 사용할 수 있을 것으로 기대 된다. Pangenotypic DAA는 2016년 Sofosbuvir/Velpatasvir가 승인된 이후 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, Glecaprevir/Pibrentasvir가 승인되었다. 여기서는 주로 앞으로 사용하게 될 pan-genotypic DAA들에 대해 알아보도록 하겠다.

1. Sofosbuvir (NS5B nucleoside inhibitor) / Velpatasvir (NS5A inhibitor)

Sofosbuvir/Velpatasvir는 모든 유전자형에서 높은 항바이러스 효과를 보인 첫번째 약제이면서 비 대상성 간경변 및 이전 치료 실패 환자와 같은 특수상황의 환자군에서도 치료 효과를 보였는데 이는 Astral-1-4까지의 연구로 확인할 수 있다.³

먼저 Astral-1 연구는⁴ 유전자형 1, 2, 4, 5, 6을 Sofosbuvir/Velpatasvir로 12주간 치료했는데 19%의 대상성 간경변 환자와 32%의 치료경험 환자가 포함되었다. Overall SVR12 rate는 99%로 genotype 1a 99% (206/210), genotype 1b 99% (117/118), genotype 2 100%, genotype 4 100%, genotype 5 97% (34/35), genotype 6 100% (41/41)이었다. RAS여부에 관계없이 치료 경험이 있는 간경변 환자들의 SVR도 >99%으로, 이전 치료와 간경변 유무에 관계없이 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형에서 Sofosbuvir/Velpatasvir 12주 치료는 가장 강력한 치료 option이 될 수 있을 것으로 보인다.

다음으로 Astral-2 연구는⁵ 유전자형 2형을 대상으로, 그리고 Astral-3 연구는 유전자형 3형 환자군을 대상으로 Sofosbuvir/Velpatasvir 12주치료와 Sofosbuvir with ribavirin 24주 치료를 비교하였다. Astral-2 연구는 14%의 대상성 간경변 환자와 15%의 치료경험 환자를 포함하였고, Astral-3 연구에는 30%의 대상성 간경변 환자와 26%의 치료경험 환자가 포함되었다. Astral-2 연구의 Overall SVR12 rate는 Sofosbuvir/Velpatasvir 치료군 >99% (133/134), Sofosbuvir with ribavirin 치료군 94% (124/132)이었다. Astral-3 연구의 Overall SVR12 rate는 Sofosbuvir/Velpatasvir 치료군 95% (264/277), Sofosbuvir with ribavirin 치료군 80% (221/275)이었고, 간경변이 있는 환자들의 SVR율은 Sofosbuvir/Velpatasvir 치료군 93%, Sofosbuvir with ribavirin 치료군 73%이었다. 또, 치료경험이 있는 간경변 환자들의 SVR율은 Sofosbuvir/Velpatasvir 치료군 89%, Sofosbuvir with ribavirin 치료군 58%였다. 두 연구 결과로 볼 때, Sofosbuvir/Velpatasvir 12주치료는 유전자형 2형과 3형 환자에 매우 우수한 치료 효과를 제공해 줄 것으로 보인다.

마지막으로 Astral-4 연구는⁶ 비대상성 간경변 환자(Child-Turcotte-Pugh class B)를 대상으로 Sofosbuvir/Velpatasvir 12주, Sofosbuvir/Velpatasvir with ribavirin 12주, Sofosbuvir/Velpatasvir 24주를 1:1:1로 무작위 배정하여 연구를 진행하였다. 총 267명으로 78% GT1, 4% GT2, 15% GT3, 3% GT4와 <1% GT6가 포함되었다. Overall SVR12 rate는 Sofosbuvir/Velpatasvir 12주 치료군 83%, Sofosbuvir/Velpatasvir with ribavirin 12주 치료군 94%, Sofosbuvir/Velpatasvir 24주 치료군 86%로 각 군간에 유의한 차이는 확인되지 않았다. 다만 유전자형 3형은 ribavirin이 포함된 치료군의 SVR율이 85%로, ribavirin이 포함되지 않은 치료군의 SVR율 50% 유의하게 높은 치료 효과를 보였다.

치료 중 흔한 부작용은 피로감, 미식거림, 두통, 빈혈(ribavirin과 병용하는 경우)이었고, 안전성이 특히 중시되는 비 대상성 간경변을 대상으로 한 Astral-4 연구에서는 9명(9/267, 3.3%)이 부작용으로 조기 중단 후 사망하였는데 이 중 2명이 간 부전으로 사망하였다.⁶

2. Sofosbuvir (NS5B nucleoside inhibitor) / Velpatasvir (NS5A inhibitor) / Voxilaprevir (NS3/4A protease inhibitor)

Polaris-1-4 연구는 만성 C형간염과 대상성 간경변증을 대상으로 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir의 효과를 입증한 연구로 Polaris-1은 이전 치료로 NS5A inhibitors를 사용한 환자를 대상으로 하였고, Polaris-2는 초 치료 환자를 대상으로 하였다. Polaris-3는 genotype 3의 초 치료 환자를 대상으로, Polaris-4는 이전 치료제로 NS5A inhibitors 이외의 DAA를 사용한 환자를 대상으로 SVR율, adverse event, RAS발생 등을 연구하였다.⁷

먼저, naive환자 (HCVRNA $\geq 10^4$ IU/mL, 30% compensated cirrhosis)를 대상으로 한 Polaris-2 연구는⁸ Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 8주 치료(501명)와 Sofosbuvir/Velpatasvir 12주 치료(440명)를 비교하였고 cirrhosis가 있는 genotype 3는 제외하였다. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 8주 치료군의 SVR율은 genotype 1a 92% (155/169), genotype 1b 97% (61/63), genotype 2 97% (91/92), genotype 3 99% (91/92), genotype 4 94% (59/63), genotype 5 94% (17/18), genotype 6 100% (30/30)이었다. 간경변이 있는 환자의 SVR율은 91% (82/90)였다. Sofosbuvir/Velpatasvir 12주 치료군의 SVR율은 genotype 1a 99% (170/172), genotype 1b 97% (86/89), genotype 2 100% (53/53), genotype 3 97% (86/89), genotype 4 98% (56/57), genotype 6 100% (9/9)였고, 간경변이 있는 환자의 SVR율은 99% (83/84)로 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 8주 치료군보다 우수한 효과를 보였다.

다음으로 간경변이 있는 유전자형 3형을 대상으로 한 Polaris-3 연구 역시 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 8주치료(110명)와 Sofosbuvir/Velpatasvir 12주 치료(109명)를 비교하였는데 두 군 모두에서 SVR율은 96%로 차이가 없었다.⁸

FDA에 최초로 승인된 pangenotypic DAA regimen인 Sofosbuvir/Velpatasvir 치료는 거의 모든 유전자형에서 우수한 항바이러스 효과를 보여주었으나, 이전에 DAA regimen으로 치료에 실패한 간경변 환자의 경우는 90%이상의 SVR율에 도달하지 못하였다. 따라서 이전에 DAA 치료실패 군에서 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir로 치료 효과를 확인하는 Polaris-1, 4 연구가 진행 되었다.⁹

먼저, Polaris-1 연구는⁹ 이전 치료로 NS5A inhibitors를 4주 이상 사용하고 치료에 실패한 환자를 대상으로 12주간 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 투여하였다. Polaris-1 연구의 SVR율은 genotype 1a 96% (97/101), genotype 1b 100% (45/45), genotype 2 100% (5/5), genotype 3 95% (74/78), genotype 4 91% (20/22), genotype 5 100% (1/1), genotype 6 100% (6/6) 였고, 30% 포함된 Cirrhosis 환자들의 SVR율은 93%로 모든 군에서 90% 이상의 SVR율을 보였다.

Polaris-4 연구는⁹ NS5A 억제제를 제외한 DAA제제로 치료 실패한 환자들(4주 이상 투여)을 대상으로 하였고, 12주간 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 또는 Sofosbuvir/Velpatasvir를 투여하였다. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 투여군의 SVR율은 genotype 1a 98% (53/54), genotype 1b 96% (23/24), genotype 2 100% (31/31), genotype 3 96% (52/54), genotype 4 100% (19/19)였고, 간경변 환자의 SVR율은 98% (83/84)로 역시 모든 군에서 90% 이상의 SVR율을 보였다. 반면 Sofosbuvir/Velpatasvir 투여군의 SVR율은 genotype 1a 89% (39/44), genotype 1b 95% (21/22), genotype 2 97% (32/33), genotype 3 85% (44/52)였고, Cirrhosis 환자들의 SVR율은 86% (59/69)였다. 즉 이전 DAA치료를 실패 환자의 경우는 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 12주 치료가 높은 항바이러스 효과를 보여 현재 KASL, AASLD guidelines 모두에서 1차 선택약제로 제시하고 있다.

치료 중 흔하게 발생한 약물 부작용은 headache (25-27%), fatigue (21-24%), diarrhea (18-20%), nausea (12-14%)였고, Polaris-1과 4에서 angioedema (Ramipril 병용투여 후)로 1명이 치료를 중단하였고, Polaris-2와 3에서는 치료를 중단한 환자는 없었다. 치료와 연관된 내성은 Polaris-1 2명, Polaris-2 1명이 발생하였고, Polaris-3와 Polaris-4는 치료관련 내성이 발생하지 않았다.

3. Glecaprevir (NS4/4A protease inhibitor) plus Pibrentasvir (NS5A inhibitor)

Glecaprevir/Pibrentasvir도 pangenotypic DAA regimen으로 최근 간경변이 없는 유전자형 1형-6형 환자를 대상으로 시행한 허가 임상 전반의 pooled analysis가 보고 되었다.¹⁰ 총 2041명이 분석에 포함되었고¹¹⁻¹⁸ 965명은 8주 치료를 1076명은 12주 치료를 받았다. 11%의 F3 fibrosis, 15-18%의 NS5A polymorphisms과 1%의 NS3 변이가 있었고, NS5A와 NS3동시 변이도 <1%이었다. Overall SVR12율은 8주 치료군 98% (943/965), 12주 치료군 99% (1060/1076)이었고, non-virologic failure환자를 제외하고 분석한 modified intention to treat (mITT)의 SVR12율도 8주 치료군 99.1% (943/952), 12주 치료군 99.6% (1060/1064)로 치료기간에 따른 SVR12율의 차이는 없었다. mITT분석군을 19개 변수로 subgroup analysis했을 때 sofosbuvir치료 경험이 있는 군의 SVR12율은 8주 치료시 90% (9/10) 12주 치료시 100% (10/10)로 12주 치료가 높은 SVR12율을 보였고, NS3/4A 또는 NS5A부위의 polymorphism이 단독으로 존재할 때는 치료기간에 관계없이 98%이상의 SVR12율을 보였으나 동시에 두 군데 모두에 polymorphism이 존재하는 경우는 8주 치료군 67% (2/3) 12주 치료군 83% (5/6)로 낮은 치료반응을 보였다. 이 분석에서 치료 후 재발은 8주 치료군 0.7% (7/965), 12주 치료군 0.3% (3/1057)였고, 치료 중 virologic failure는 8주 치료군 0.2% (2/965), 12주 치료군 <0.1% (1/1076)이었다. 이상의 결과를 종합하면 간경변이 없는 유전자형 1-6형환자를 Glecaprevir/Pibrentasvir로 치료하는 경우 8주 치료로 충분하다고 할 수 있다. 그러나 이전에 sofosbuvir based regimen으로 치료했던 경우는 12주 치료가 필요하고 NS3/4A와 NS5A 동시에 polymorphism이 있는 경우는 다른 약제를 고려할 필요가 있겠다.

NS3/4A protease inhibitor (PI) 또는 NS5A inhibitor가 포함된 regimen에 치료 실패한 만성 C형간염 환자들을 대상으로 하는 추가적 연구가 진행되었다. MAGELLAN-1 Part 2 연구는¹⁹ Glecaprevir/Pibrentasvir의 치료기간을 늘렸을 때의 치료반응을 보기 위해 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 치료(44명)와 16주 치료(47명)의 SVR12율을 비교하였다. 이전 DAA regimen은 NS3/4A PI only, NS5A inhibitor only, NS3/4A PI + NS5A inhibitor로 12주 치료군은 각각 32%, 36%, 32%, 16주 치료군은 각각 28%, 38%, 34%였다. 이전 치료의 치료반응은 on-treatment failure가 12주 치료군 32%, 16주 치료군 28%였고 치료 후 재발이 12주 치료군 68%, 16주 치료군 72%였다. Overall SVR12율은 12주 치료군 89% (39/44), 16주 치료군 91% (43/37)이었고 과거 DAA regimen에 따른 SVR12율은 NS3/4A PI only- 12주 치료군 100%, 16주 치료군 100%, NS5A inhibitor only- 12주 치료군 88%, 16주 치료군 94%, NS3/4A PI + NS5A inhibitor- 12주 치료군 79%, 16주 치료군 81%였다.

즉, NS3/4A PI로 치료한 경험이 있는 환자군은 12주 치료로 충분하며, NS5A inhibitor에만 경험이 있는 환자의 경우는 16주 치료가 필요하겠다. NS3/4A PI와 NS5A inhibitor 둘 모두에 경험이 있는 환자는 낮은 SVR12율을 보여 이 경우 앞서 언급했던 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 투여를 고려해야 하겠다.

4. Sofosbuvir-Containing Pan-Genotypic DAA Regimen vs. Sofosbuvir-Free Pan-Genotypic DAA Regimen

앞서 현재까지 출시된 pan-genotypic DAA regimen의 antiviral efficacy에 대해 살펴보았다. 이를 약제의 특성에 따라 두 group으로 나눌 수 있는데, 주요 대사 물질이 신장으로 배설되어 간 장애 환자에서 용량 조절 필요 없이 투여가 가능한 sofosbuvir를 포함하는 regimen과 주요 대사 물질들이 biliary system으로 배설되는 약제들로 조합되어 중증의 신기능 환자에서 용량조절 없이 투여할 수 있는 sofosbuvir-free regimen (Glecaprevir/Pibrentasvir)으로 분류해 볼 수 있겠다. sofosbuvir를 포함하는 regimen은 신기능이 저하된 환자 (GFR <30) 및 투석을 요하는 환자에게 사용을 피해야 하고, sofosbuvir-free regimen인 Glecaprevir/Pibrentasvir는 중증의 간장애 환자에서 투여를 권고하지 않는다.

비대상성 간경변 환자(Child-Turcotte-Pugh class B, 유전자형 1-6형)를 대상으로 진행된 Astral-4 연구에서 Sofosbuvir/Velpatasvir with ribavirin 12주 치료 시 94%의 SVR12율을 보였고, 간기능의 조기 개선 및 CTP 점수와 MELD점수의 호전을 보였다. 그러나 Sofosbuvir 포함 pan-genotypic DAA regimen 중

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir는 중증 간 장애 환자에 사용시 Voxilaprevir의 혈 중 농도가 유의하게 증가될 수 있다. 비대상성 간 경변 환자를 대상으로 진행된 연구결과가 없어서 비대상성 간 경변 환자에는 투여 금기이다. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir regimen의 강점은 NS3/4A와 NS5A 동시 변이를 가진 환자에서 강력한 항바이러스 효과를 보이는 것으로 12주간 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 투여 시 유전자형에 관계없이 95%이상의 SVR율을 보였고 간경변 환자의 경우에도 98%의 SVR율을 보였다.

한편, 중증 신기능 저하 환자를 대상으로 Glecaprevir/Pibrentasvir의 치료 효과를 확인하는 연구가 진행되었다.²⁰ CKD (stage 4와 5 및 혈액 투석 환자)가 있는 만성 C형간염 환자 (유전자형1-6)에게 Glecaprevir/Pibrentasvir를 12주간 투여 시 98%의 SVR12율을 보였고, 기저에 NS5A polymorphism을 보인 29% (28/96)의 환자도 모두 SVR12를 얻었다. 흔한 부작용은 pruritus 20% (21/104), fatigue 14% (15/104), nausea 12% (12/104)이었고, liver decompensation의 adverse event는 관찰되지 않았으며, 5명의 환자가 치료를 조기 중단했는데 이중 3명은 SVR에 도달했다. 따라서 Glecaprevir/Pibrentasvir는 신기능이 중등도 이상 저하된 환자들에서 1차 선택약제가 될 수 있을 것으로 보인다.

결론

최근 pan-genotypic DAA regimen이 출시되면서 약제 종류와 치료 기간을 결정하기 위한 치료 전 평가 항목이 단순해 질 수 있을 가능성이 있다. 치료 전 평가 및 치료 선택 과정의 복잡성이 단순화 되면, 만성 C형간염 치료에 기여할 수 있는 의사들이 많아지고, 따라서 C형간염에 대한 관심도의 증가 및 치료율의 증가를 가져와 C형간염 박멸의 목표에 더 가까워질 수 있을 것으로 기대된다

References

1. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. Clin Mol Hepatol. 2014;20:89-136.
2. Aghemo A, Colombo M. Glecaprevir/Pibrentasvir: The Final Piece in the Hepatitis C Virus Treatment Puzzle? Gastroenterology. 2018;154:1195-1196.
3. Whitney E, Jackson and Gregory T. Everson. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C. Expert review of gastroenterology & hepatology, 2017;11:501-505.
4. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med. 2015;373:2599-2607.
5. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med. 2015;373:2608-2617.
6. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. N Engl J Med. 2015;373:2618-2628.
7. Elias B, Chahine, Denise Kelley, Lindsey M. Childs-kean. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: A pan-genotypic direct-acting antiviral combination for hepatitis C. Annals of Pharmacotherapy, 2018;52:352-363.
8. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. Gastroenterology. 2017;153:113-122.
9. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al; POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. N Engl J Med. 2017;376:2134-2146.
10. Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir: Integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis, J Hepatol. 2018;S0168-8278:30165-X.
11. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in HCV GT 1-6 without Cirrhosis: SURVEYOR-I and SURVEYOR-II. J Hepatology 2017; 67: 263-271.
12. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. ENDURANCE-1: A Phase 3 Evaluation of the Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with Glecaprevir/Pibrentasvir (formerly ABT-493/ABT-530) in HCV Genotype 1 Infected Patients with or without HIV-1 Co-infection and without Cirrhosis. N Engl J Med. 2018;378:354-369.
13. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/

- Pibrentasvir in Patients Co-infected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 16.
14. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):354-369.
 15. Hassanein T, Wyles, D., Wang, S. et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Demonstrates High SVR Rates in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration: SURVEYOR-II, Part 4. *Hepatology* 2016; 64: 1128A.
 16. Asselah T, et al. ENDURANCE-4: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (Formerly ABT-493/ABT-530) Treatment in Patients with Chronic HCV Genotype 4, 5, or 6 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:417-426.
 17. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: The EXPEDITION-2 Study, Abstract #522. *J Hepatology* 2017; 66: S102.
 18. Gane E, et al. EXPEDITION-4: EFFICACY AND SAFETY OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (ABT-493/ABT-530) IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT AND CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 - 6 INFECTION. *N Engl J Med*. 2017;377:1448-55.
 19. F. Poordad, et al. MAGELLAN-1, Part 2: glecaprevir and pibrentasvir for 12 or 16 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *J Hepatology* 2017; 66: S83-S84.
 20. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1448-1455.