

# Efficacy of Locally Manufactured Sofosbuvir and Daclatasvir (Sovodak) in Combination with Ribavirin in Treating Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis in Iran – Preliminary Report

Amir Houshang Sharifi<sup>1</sup>, Arghavan Haj-Sheykholeslami<sup>1</sup>, Hossein Poustchi<sup>1</sup>,  
Ramyar Golzari<sup>1</sup>, Shahin Merat<sup>1</sup>, Reza Malekzadeh<sup>1</sup>, Alireza Nateghi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## ABSTRACT

### Background:

Interferon-free treatments for hepatitis C have been recently available. They can cure over 95% of patients within 12 weeks without significant side effects. A combination of daclatasvir and sofosbuvir has been particularly useful as it is effective against all genotypes of hepatitis C virus (HCV). The combination of sofosbuvir and daclatasvir in a single pill has been recently manufactured in Iran (Sovodak®). The current paper is a preliminary report on the first patients treated with Sovodak.

### Materials and Methods:

100 patients with cirrhosis due to hepatitis C were included. All genotypes of HCV were eligible. All the patients received treatment with daclatasvir and sofosbuvir (Sovodak) in combination with ribavirin for 12 weeks and were evaluated for effectiveness of the treatment 12 weeks after termination of the treatment (SVR12, sustained virological response at 12 week). The results of the first 50 patients are presented here.

### Results:

Of the first 50 patients enrolled in the study, 47 reached the endpoints. Of them, 17 were infected with HCV genotype 3 and showed 100% response to the treatment (17/17). The remaining 30 patients were infected with genotype 1 and 97% responded (29/30) to the treatment. No adverse effects were reported.

### Conclusion:

According to international guidelines, the combination of sofosbuvir and daclatasvir is the first line of treatment for all genotypes of HCV infection. For patients with cirrhosis, ribavirin is also added. In our study the efficacy of this combination in patients with cirrhosis was 97% and 100% for genotypes 1 and 3, respectively. Due to its high efficacy and ease of use, we recommend Sovodak for the treatment of all genotypes of HCV in Iran.

**Keywords:** Hepatitis C, Sofosbuvir, Daclatasvir, Ribavirin, Sovodak

*please cite this paper as:*

Sharifi AH, Haj-Sheykholeslami A, Poustchi H, Golzari R, Merat S, Malekzadeh R, Nateghi AR. Efficacy of Locally Manufactured Sofosbuvir and Daclatasvir (Sovodak) in Combination with Ribavirin in Treating Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis in Iran – Preliminary Report. *Govaresh* 2016;21:93-97.

### \*Corresponding author:

Alireza Nateghi, Pharm MD  
Digestive Disease Research Institute,  
Shar-iati Hospital, N.Kargar St,  
Tehran 14117, Iran  
Tel: +98 21 82415104  
Fax: +98 21 82415400  
Email: anateghi2002@yahoo.com

Received: 03 Apr. 2016

Edited: 18 May 2016

Accepted: 19 May 2016

## اثر بخشی داروی ایرانی سوفوسبوویر و داکلاتاسویر (سووداک) در ترکیب با ریباویرین در درمان بیماران ایرانی مبتلا به سیروز ناشی از هپاتیت C – گزارش اولیه

امیر هوشنگ شریفی<sup>۱</sup>، ارغوان حاج شیخ اسلامی<sup>۱</sup>، حسین پوستچی<sup>۱</sup>، رامیار گلزاری<sup>۱</sup>، شاهین مرات<sup>۱</sup>، رضا ملک زاده<sup>۱</sup>، علیرضا ناطقی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیماریهای کبد و پانکراس و مجاری صفراوی، پژوهشکده گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

در سالهای اخیر درمان های فاقد اینترفرون برای هپاتیت C به بازار عرضه شده اند که در مدت ۱۲ هفته بیش از ۹۵٪ موفقیت درمانی دارند بدون آنکه عوارض مهمی داشته باشند. ترکیبی از داکلاتاسویر و سوفوسبوویر بخصوص مفید بوده است زیرا بر روی تمام ژنوتیپ های هپاتیت C موثر است. ترکیب داکلاتاسویر<sup>۱</sup> و سوفوسبوویر<sup>۲</sup> در یک قرص اخیراً در ایران ساخته شده است (سووداک) و مقاله حاضر گزارش اولیه درمان بیماران با سووداک<sup>۳</sup> می باشد.

#### روش بررسی:

۱۰۰ بیمار مبتلا به سیروز ناشی از هپاتیت C وارد مطالعه شدند. تمام ژنوتیپ های ویروس تحت درمان قرار گرفتند. تمام بیماران تحت درمان با داکلاتاسویر و سوفوسبوویر (سووداک) و ریباویرین به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند و نتایج درمان ۱۲ هفته پس از پایان درمان بررسی شد. (SVR12)<sup>۴</sup> نتایج ۵۰ بیمار اول در مطالعه گزارش می شود.

#### یافته ها:

از ۵۰ بیمار اول ۴۷ بیمار به پایان مطالعه رسیدند. از این ۴۷ نفر ۱۷ نفر به ژنوتیپ ۳ مبتلا بودند که ۱۰۰٪ پاسخ به درمان داشته اند (۱۷/۱۷) و ۳۰ نفر بقیه ژنوتیپ ۱ داشتند که ۹۷٪ پاسخ به درمان داشته اند (۲۹/۳۵). هیچ عوارض دارویی گزارش نشد.

#### نتیجه گیری:

با توجه به راهنماهای بین المللی ترکیب داکلاتاسویر و سوفوسبوویر اولین خط درمان برای کلیه ژنوتیپ های هپاتیت C می باشد. برای بیماران مبتلا به سیروز ریباویرین نیز بایستی به این ترکیب افزوده شود. در مطالعه حاضر این ترکیب در بیماران سیروزی پاسخ به درمان ۱۰۰٪ برای ژنوتیپ ۳ و ۹۷٪ برای ژنوتیپ ۱ داشته است و با توجه به پاسخ به درمان بالا و سادگی استفاده پیشنهاد می شود برای درمان کلیه ژنوتیپ های هپاتیت C در ایران از داروی سووداک استفاده شود.

کلید واژه: هپاتیت C، سوفوسبوویر، داکلاتاسویر، ریباویرین، سووداک

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۵-۹۳

<sup>1</sup> Daclatasvir

<sup>2</sup> Sofosbuvir

<sup>3</sup> Sovodak

<sup>4</sup> Sustain virologic response

#### \*نویسنده مسئول: علیرضا ناطقی

تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماریهای کبد و پانکراس و مجاری صفراوی

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۰۴

نمبر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: anateghi2002@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۱۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۲/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۵/۲/۳۰

#### زمینه و هدف:

هپاتیت مزمن از جمله مهمترین مشکلات بهداشتی در سطح جهان به شمار می آید و در این میان هپاتیت C بعلت دشواری درمان جایگاه ویژه ای دارد. هپاتیت مزمن C می تواند به سیروز کبدی، هپاتوسلولار کارسینوما، نارسایی کبدی و در نهایت مرگ منجر شود. (۱) تخمین زده می شود که ۶۰ تا ۱۱۳ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند و شیوع بیماری در حال افزایش است. (۲) شیوع آن در ایران حدود ۵/۵- ۳/۰ درصد گزارش شده است (۳) و اگر درمان به همین رویه ادامه یابد شیوع آن باز هم افزایش می یابد. (۴)

روش درمان بیماری هپاتیت مزمن C تا پیش از ساخته شدن

همچنین به علت وجود سیروز داروی ریباویرین به مقدار روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم برای افراد زیر ۷۵ کیلو گرم و ۱۲۰۰ میلی گرم برای افراد ۷۵ کیلو گرم به بالا نیز به رژیم درمانی اضافه گردید.

دوره درمان دارویی ۱۲ هفته بوده و پس از آن ۱۲ هفته پیگیری صورت گرفت (مجموعاً ۲۴ هفته). بیماران در فواصل منظم از نظر عوارض جانبی و مصرف صحیح دارو بررسی گردیدند و آزمایش های مربوطه در هفته های ۰ و ۱ و ۴ و ۸ و ۱۲ و ۲۴ انجام شد. پاسخ به درمان ۱۲ هفته پس از پایان دارو (هفته ۲۴) از طریق بررسی HCV RNA PCR با دقت تشخیصی کمتر از ۲۵ واحد ویروسی در میلی لیتر COBAS Taqman HCV Quantitative Test, V2.0 Roche Molecular Systems, California (SVR 12) انجام گردید.

تمام هزینه های مربوط به آزمایش ها و دارو ها برای بیماران رایگان بود. به بیماران در مورد عوارض جانبی بیماری و دارو توضیح داده و از آن ها قبل از شروع درمان رضایت نامه کتبی دریافت شد. این پژوهش مورد تایید IRB<sup>۲</sup> و کمیته اخلاق پزشکی پژوهشگاه گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفته است. تمامی داده ها با نرم افزار R نسخه ۳.۲.۳ بررسی شدند.

#### یافته ها :

از بین ۵۰ بیمار اول یک نفر به دلیل سوراخ شدن دوازدهه که بی ارتباط با دارو بود، فوت کرد. یک نفر برای پیگیری مراجعه نکرد و یک نفر هم به دلیل افزایش کراتین نین خون بدنال گاستروانتریت در هفته ۵ از مطالعه خارج شد. ۴۷ نفر مطالعه را به پایان رساندند.

میانگین سن بیماران ۵۴/۷ سال بود (بین ۲۶ تا ۷۱ سال) و شامل ۲۲ زن و ۲۸ مرد بودند. میانگین فیبرواسکن بیماران ۳۲/۵ Kpa بود. ۳۰ بیمار ژنوتیپ ۱ و ۱۷ بیمار ژنوتیپ ۳ بودند.

میانگین تعداد ویروس در واحد حجم خون بیماران در ابتدای پژوهش ۱۷۹۹۰۰۰ IU/ml بود. در هفته اول برای ۴۴ بیمار به صفر رسید و در یک بیمار ۱۴۵ IU/ml بود که در این بیمار هم در هفته چهارم به صفر رسید. تعداد ویروس در تمام بیماران در هفته های ۴ و ۱۲ صفر بود.

در هفته ۲۴ (SVR12) از ۴۷ بیمار باقی مانده ۴۶ بیمار پاسخ به درمان نشان دادند (98% SVR, per-protocol). ۱۷ بیمار ژنوتیپ ۳ بودند که این گروه ۱۰۰٪ پاسخ به درمان داشته اند (۱۷/۱۷) و ۳۰ بیمار دیگر ژنوتیپ ۱ بوده اند که ۹۷٪ پاسخ به درمان داشته اند (۲۹/۳۰) در هیچ یک از بیماران عوارض جانبی گزارش نشد.

#### بحث :

مطالعات آینده نگر دراز مدت نشان داده است که درمان موفق عفونت با ویروس هپاتیت C نه تنها سبب کاهش التهاب کبد و پسرقت فیبروز کبدی می شود بلکه سیروز کبدی را نیز در نیمی از بیماران رفع کرده و نشانه های این عارضه مانند بزرگ شدن طحال، پرفشاری خون سیستم پورت و غیره را نیز بهبود می بخشد. (۱۱-۹)

<sup>۴</sup> Institutional review board

داروهای ضد ویروس مستقیم<sup>۱</sup> بطور عمده شامل تجویز اینترفرون پگیله به همراه ریباویرین بود. (۵) متاسفانه عوارض اینترفرون گاه آنقدر شدید است که نمی توان دارو را به طور کامل استفاده کرد. بخصوص در بیماران سیروزی کاهش پلاکت خون و آنمی اغلب استفاده از این ترکیب را غیر ممکن می کند. گاه اینترفرون موجب تشدید بیماری کبدی و حتی مرگ می شود. دوره درمان با اینترفرون می تواند تا یک و نیم سال به طول انجامد و شامل تزریق هفتگی دارو و مصرف روزانه ۵ یا ۶ قرص می باشد. با تمام مسائل فوق، حتی در صورت مصرف کامل دارو، پاسخ به درمان در حدود ۶۰ یا حداکثر ۷۰٪ می باشد (۶) و بسیاری از بیماران مثل مبتلایان به سیروز یا HIV پاسخ به درمان های کمتر نیز دارند.

خوشبختانه با معرفی دارو های ضد ویروسی مستقیم اکنون می توان هپاتیت C را بدون اینترفرون درمان کرد و امیدهای فراوانی برای درمان موثر این بیماری پدیدار شده تا جایی که برخی مطالعات حتی امکان ریشه کنی این بیماری را به عنوان ریشه کنی اولین بیماری ویروسی مزمن در جهان مطرح کرده اند. (۷) پایه اکثر درمان های دارو های ضد ویروسی مستقیم داروی سوفوسبویر است که به تنهایی موثر نبوده و بایستی با داروهای دیگر مثل داکلاتاسویر یا لیدیپاسویر<sup>۲</sup> استفاده شود. مشهورترین ترکیب موجود داروی هارونی<sup>۳</sup> می باشد که ترکیب سوفوسبویر و لیدیپاسویر در یک قرص می باشد. متاسفانه این دارو فقط روی ژنوتیپ ۱ و ۴ موثر است که حداکثر ۵۰ الی ۶۰ درصد بیماران ایرانی را تشکیل می دهد. (۸) در مقابل ترکیب داروی داکلاتاسویر و سوفوسبویر روی تمام ژنوتیپ ها موثر بوده و می توان حتی بدون چک کردن ژنوتیپ از آن استفاده کرد. ترکیب این دو دارو در یک قرص فقط در کشور ایران وجود دارد که با نام تجاری سووداک موجود است. در مطالعه حاضر اثر سووداک در بیماران ایرانی بررسی شده که گزارش اولیه آن ارائه می شود.

#### روش بررسی :

هدف نهایی مطالعه درمان ۱۰۰ بیمار است و در این مقاله نتایج ۵۰ بیمار اول گزارش می شود. نمونه شامل ۱۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن و سیروز کبدی می باشد.

بیماران از میان مراجعین به کلینیک هپاتیت بیمارستان شریعتی انتخاب شده اند که بیماری هپاتیت آن ها با PCR کمی تایید شده است. فقط بیماران مبتلا به سیروز وارد مطالعه شده اند. تشخیص سیروز با نمونه برداری کبد، فیبرواسکن بالای 12 Kpa، یا با علائم بالینی سیروز مثل آسیت یا اسپلنومگالی صورت گرفته است. این بیماران یا قبلاً درمان دارویی ناموفق دریافت کرده بودند و یا دچار عود بیماری شده بودند و یا امکان مصرف اینترفرون برای آنها وجود نداشته است. بیماران مبتلا به نارسایی کلیه از مطالعات حذف شدند  $eGFR < 30$  ml/min

بیماران به مدت ۱۲ هفته تحت درمان با داروی ترکیبی ۴۰۰ میلی گرم سوفوسبویر و ۶۰ میلی گرم داکلاتاسویر (سووداک) قرار گرفتند.

<sup>۱</sup> Direct Antivirals Acting (DDA)

<sup>۲</sup> Ledipasvir

<sup>۳</sup> Harvoni

می باشد. متاسفانه قیمت این داروها بسیار گران است و در مواردی به بیش از ۲۰۰/۰۰۰ دلار می رسد که برای بسیاری از کشورها غیر ممکن می باشد. (۲۱) با تولید داخلی داروی سووداک این مساله حل شده است و تولید این دارو در داخل کشور این امکان را ایجاد می نماید که با هزینه ای بسیار کمتر به درمان هپاتیت C بپردازیم.

محدودیت اصلی این مطالعه کم بودن تعداد بیماران می باشد که با تکمیل بیمارگیری به عدد بهتری خواهد رسید. نبودن تعداد کافی ژنوتیپ های ۲ و ۴ نیز قضاوت در مورد این ژنوتیپ ها را ناممکن می کند.

با توجه به ارزانی این دارو، پاسخ به درمان مناسب، و دوره درمان کوتاه مدت، اکنون امکان ریشه کنی هپاتیت C وجود دارد. طبق مطالعات اخیر برای رسیدن به این هدف در ایران لازم است تعداد بیماران درمان شده در سال به طور تصاعدی افزایش یابد. (۲۲) لذا بیماریابی از اهمیت خاصی برخوردار می شود.

توصیه میشود که از داروی سووداک به عنوان خط اول درمان همه ژنوتیپ های هپاتیت C در ایران استفاده شود. مطالعه اثر بخشی این دارو بر تعداد بیماران بیشتر می تواند به بررسی بهتر اثر بخشی این رژیم درمانی در ایران کمک کند.

#### ملاحظات اخلاقی :

#### تعارض منافع:

این مطالعه توسط پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

ش.م. - ا.ه.ش - ا.ح. - ح.پ. - ر.م. در استخدام دانشگاه علوم پزشکی تهران میباشند. ش.م. - ح.پ. - ر.م. از پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران گرانت تحقیقاتی دریافت کرده اند. ش.م. - ا.ه.ش - ح.پ. - ر.م. - ع.ن.ب. در تکامل داروی سووداک نقش داشته اند.

#### REFERENCES

- Lauer GM, Walker BD. Medical progress: Hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2001;345:41-52.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-S57.
- Merat S, Rezvan H, Nouriae M, Jafari E, Abolghasemi H, Radmard AR, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus: the first population-based study from Iran. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e113-6.
- Sibley A, Han KH, Abourached A, Lesmana LA, Makara M, Jaffri W, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume 3. *J Viral Hepat* 2015;22 Suppl 4:21-41.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellini P, et al. Peginterferon-alpha2a and Ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and Ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
- Jabbari H, Bayatian A, Sharifi AH, Zaer-Rezaee H, Fakhrazadeh E, Asadi R, et al. Safety and efficacy of locally manufactured pegylated interferon in hepatitis C patients. *Arch Iran Med* 2010;13:306-12.
- Hagan LM, Wolpe PR, Schinazi RF. Treatment as prevention and cure towards global eradication of hepatitis C virus. *Trends Microbiol* 2013;21:625-33.
- Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R, Norder H, Magnus L. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. *J Med Virol* 2004;74:246-52.
- Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-8, 8 e1.
- Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to inter-

واکسن هپاتیت B و کاهش چشمگیر موارد ابتلا به این بیماری، انتظار می رود که هپاتیت مزمن C به شایع ترین علت بروز سیروز کبدی تبدیل شود. (۱۲) با درمان موثر این بیماری می توان از بار ناشی از سیروز و پیوند کبد کاست. (۱۱)

البته لازم به یاد آوری است که در بیماران سیروزی درمان هپاتیت C منجر به از بین رفتن ویروس می شود. ولی آسیب قبلی کبدی (سیروز) باقی می ماند. گرچه بر طبق گزارش ها اخیر کمی ترمیم می گردد. (۱۱) لازم است این بیماران حتی پس از درمان موفق به طور مداوم تحت بررسی برای HCC قرار گیرند، زیرا به نظر نمی رسد شیوع HCC پس از درمان موفق از بین برود. (۱۳)

طبق دستورالعمل های بین المللی ترکیب داروهای سوفوسبوویر و داکلاتاسویر انتخاب اول برای درمان تمام ژنوتیپ های هپاتیت C است. (۱۴ و ۱۵) مطالعات خارجی SVR12 حدود ۹۵٪ برای بیماران غیرسیروزی و ۸۵٪ برای بیماران سیروزی مبتلا به هپاتیت C را نشان می دهند. (۱۶ و ۱۷) که در مقایسه با ۹۸٪ پاسخ مشاهده شده در ایران کمتر است.

دیده می شود که بیماران سیروزی در مطالعه حاضر بهتر از گزارش های خارجی به درمان پاسخ داده اند. پاسخ به درمان بهتر در بیماران ایرانی به نسبت بیماران خارجی در داروهای قدیمی هپاتیت C هم گزارش شده است که علت این امر نامعلوم می باشد. (۱۸ و ۱۹)

مطالعات نشان می دهند که در مورد داروهای داروهای ضد ویروسی مستقیم همزمانی بیماری هایی مثل عفونت HIV یا هپاتیت B تأثیری در پاسخ به درمان ندارد. (۱۹) برخی مطالعات توصیه می کنند که بودن یک Nonstructural protein (NS) 5A inhibitor مثل داکلاتاسویر برای جلوگیری ایجاد مقاومت ویروس مفید است. (۲۰)

از فواید دیگر داروهای داروهای ضد ویروسی مستقیم دوره کوتاه درمانی ۱۲ هفته، پاسخ به درمان نزدیک به ۱۰۰٪ و عدم عوارض جانبی قابل توجه، و امکان استفاده در بیماران پیشرفته (سیروز) و HIV و غیره

- feron therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-24.
11. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int* 2015;35:30-6.
  12. Merat S, Poustchi H. Hepatitis C in Iran. How extensive of a problem is it? *Arch Iran Med* 2012;15:268.
  13. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. *Int J Mol Sci* 2015;16:19698-7.
  14. European Association for Study of Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236.
  15. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-54.
  16. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: the efficacy and safety of Daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:258-72.
  17. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-35.
  18. Jabbari H, Zamani F, Hatami K, Sheikholeslami A, Fakharzadeh E, Shahzamani K, et al. Pegaferon in hepatitis C: Results of a Multicenter Study. *Middle East J Dig Dis* 2011;3:110-4.
  19. Zeng QL, Li CX, Zhang DW, Li W, Xu GH, Yu ZJ. Letter: safety and efficacy of Sofosbuvir plus Daclatasvir with Ribavirin for 12 weeks in Chinese treatment-experienced cirrhotic genotype 1b patients with HCV. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:842-3.
  20. Nakamoto S, Kanda T, Wu S, Shirasawa H, Yokosuka O. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World J Gastroenterol* 2014;20:2902-12.
  21. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, Krumme AA, Matlin OS, Brennan T, et al. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2015;162:407-19.
  22. Alfaleh FZ, Nugrahini N, Maticic M, Tolmane I, Alzaabi M, Hajarizadeh B, et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume 3. *J Viral Hepat* 2015;22 Suppl 4:42-65.