

**Table S1: Analysed amino-acid positions for the different hepatitis C geno- and subtype.**

Amino-acid positions		Geno-and subtype					
<i>drug class (genome region) / position</i>		1a	1b	2c	3a	4a	4d
Protease inhibitor (NS3)	36	V36 <sup>24</sup>	V36 <sup>24</sup>	L36 <sup>¥</sup>			
	41		Q41 <sup>24</sup>				
	43	F43 <sup>26</sup>	F43 <sup>24</sup>				
	54	T54 <sup>24</sup>	T54 <sup>24</sup>				
	55		V55 <sup>24</sup>				
	56	Y56 <sup>24</sup>	Y56 <sup>24</sup>	F56 <sup>24</sup>	Y56 <sup>24</sup>	Y56 <sup>24</sup>	Y56 <sup>24</sup>
	80	Q80 <sup>24</sup>	Q80 <sup>24</sup>		Q80 <sup>26,28</sup>	Q80 <sup>24</sup>	Q80 <sup>24</sup>
	122	S122 <sup>24</sup>	S122 <sup>24</sup>				
	155	R155 <sup>24</sup>	R155 <sup>24</sup>			R155 <sup>24</sup>	R155 <sup>24</sup>
	156	A156 <sup>24</sup>	A156 <sup>24</sup>	A156 <sup>‡29</sup>	A156 <sup>24</sup>	A156 <sup>24</sup>	A156 <sup>24</sup>
	158	V158 <sup>24</sup>	V158 <sup>24</sup>				
	168	D168 <sup>24</sup>	D168 <sup>24</sup>	D168 <sup>‡29</sup>	Q168 <sup>24</sup>	D168 <sup>24</sup>	D168 <sup>24</sup>
	170	I170 <sup>24</sup>	V170 <sup>24</sup>				
	24	K24 <sup>24</sup>					
	28	M28 <sup>24</sup>	L28 <sup>24</sup>	F28 <sup>24</sup>	M28 <sup>24</sup>	L28 <sup>24</sup>	L28 <sup>24</sup>
	30	Q30 <sup>24</sup>	R30 <sup>24</sup>	K30 <sup>24</sup>	A30 <sup>24</sup>	L30 <sup>24</sup>	R30 <sup>24</sup>
	31	L31 <sup>24</sup>	L31 <sup>24</sup>	L31 <sup>24</sup>	L31 <sup>24</sup>	M31 <sup>24</sup>	M31 <sup>24</sup>
	32	P32 <sup>24</sup>					
	38	S38 <sup>24</sup>					
NS5A inhibitors (NS5A)	58	H58 <sup>24</sup>	P58 <sup>24</sup>	P58 <sup>28</sup>	P58 <sup>30,31</sup>	P58 <sup>24</sup>	T58 <sup>24</sup>
	62		Q/E62D		S62L	E62	E62
	92	A92 <sup>24</sup>	A92 <sup>24</sup>	C92 <sup>24</sup>	E92 <sup>24</sup>		
	93	Y93 <sup>24</sup>	Y93 <sup>24</sup>	Y93 <sup>24</sup>	Y93 <sup>24</sup>	Y93 <sup>24</sup>	Y93 <sup>24</sup>
Nucleotide analogue (NS5B)	159	L159 <sup>24</sup>	L159 <sup>24</sup>	L159 <sup>24</sup>	L159 <sup>24</sup>		
	282	S282 <sup>24</sup>	S282 <sup>24</sup>	S282 <sup>24</sup>	S282 <sup>24</sup>	S282 <sup>24</sup>	S282 <sup>24</sup>
	316	C316F/R/Y <sup>24</sup>	C316N/F/H <sup>21</sup>			*C316Y	
	320	L320 <sup>24</sup>					
	321	V321 <sup>24</sup>			V321 <sup>24</sup>		
Non-Nucleoside analogue (NS5B)	316	C316Y <sup>21</sup>	C316H/N/Y/W <sup>21</sup>				
	414	M414 <sup>24</sup>	M414 <sup>24</sup>				
	444	D/N444					
	448	Y448 <sup>24</sup>	Y448 <sup>24</sup>				
	553	A553 <sup>24</sup>	A553 <sup>24</sup>				
	554	G554 <sup>24</sup>	G554 <sup>24</sup>				
	556	S556 <sup>24</sup>	S556 <sup>24</sup>				

	558	G558 <sup>24</sup>	G558 <sup>24</sup>
	559	D559 <sup>24</sup>	D559 <sup>24</sup>

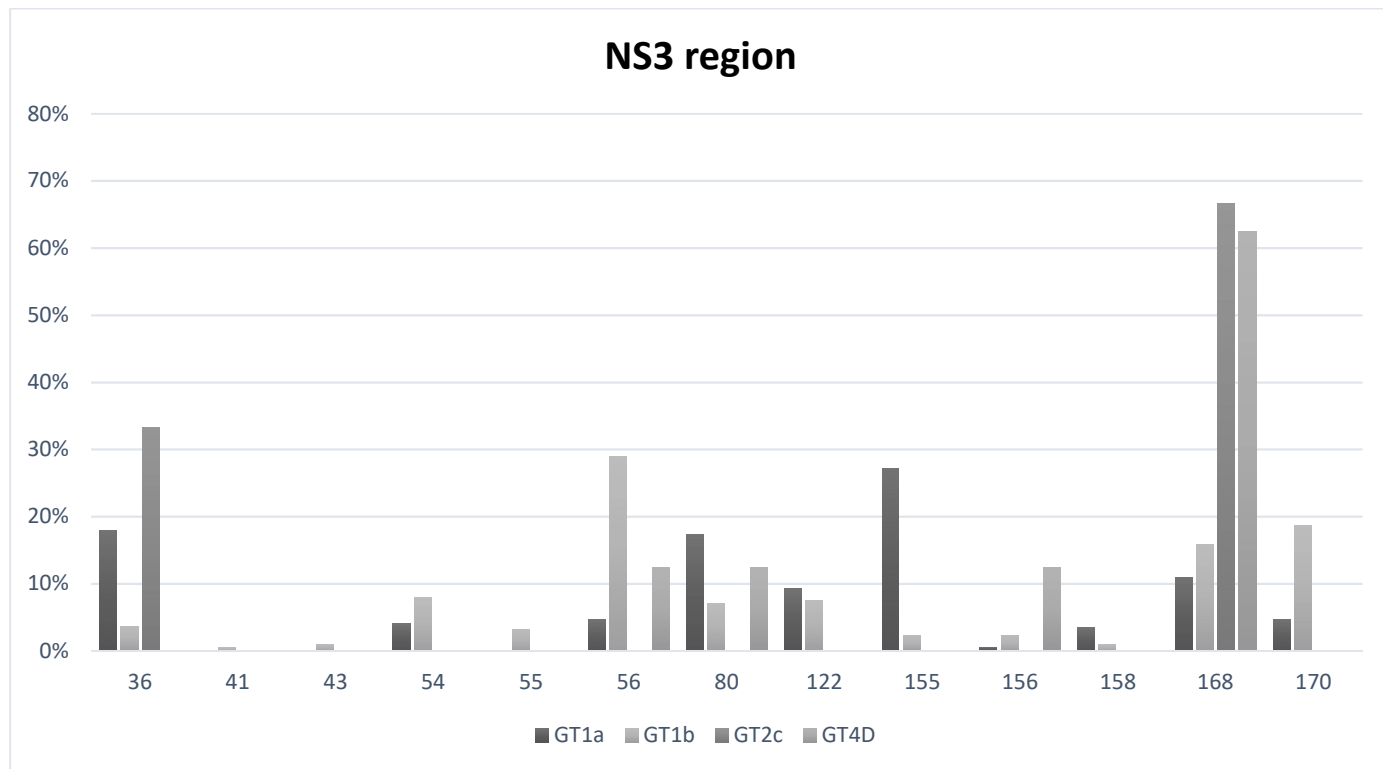
**Table 1.** Covered amino-acid positions for treatment- emerging RAS per geno-and subtype

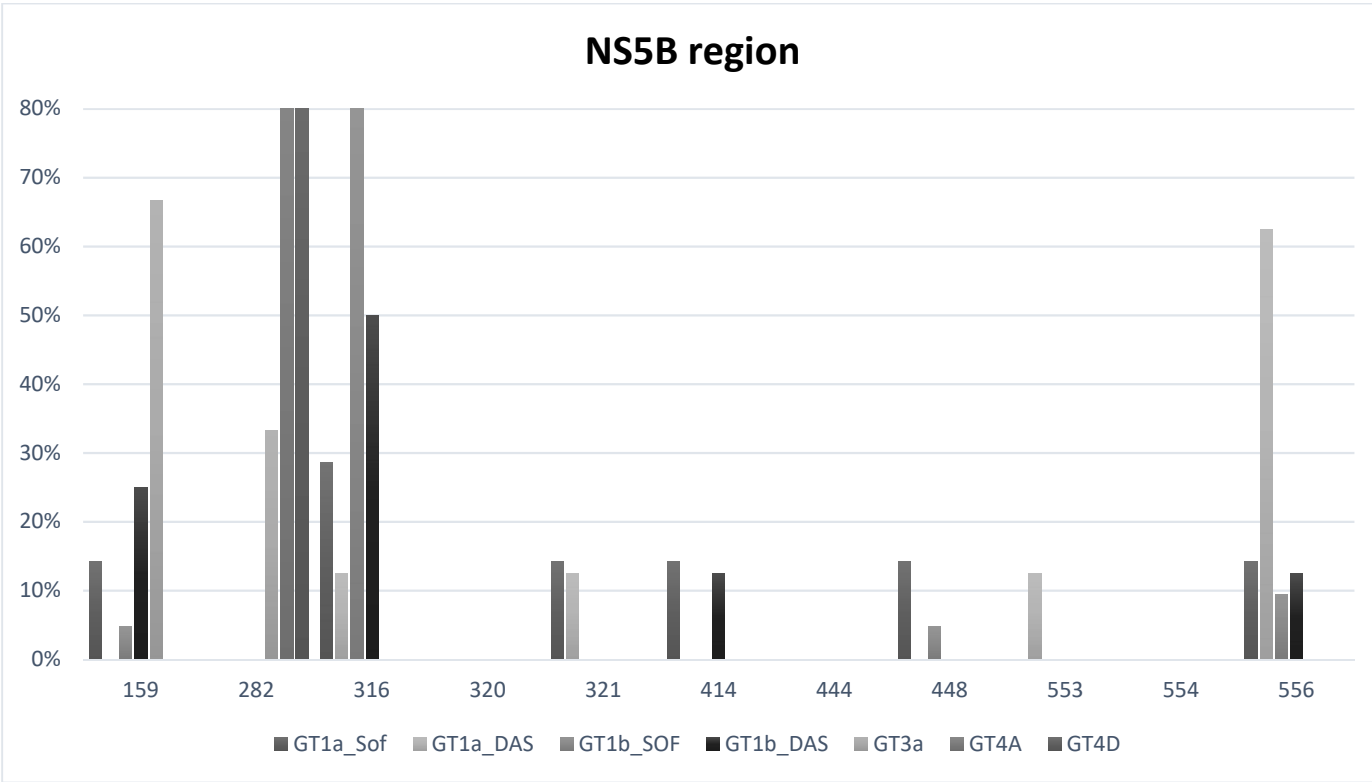
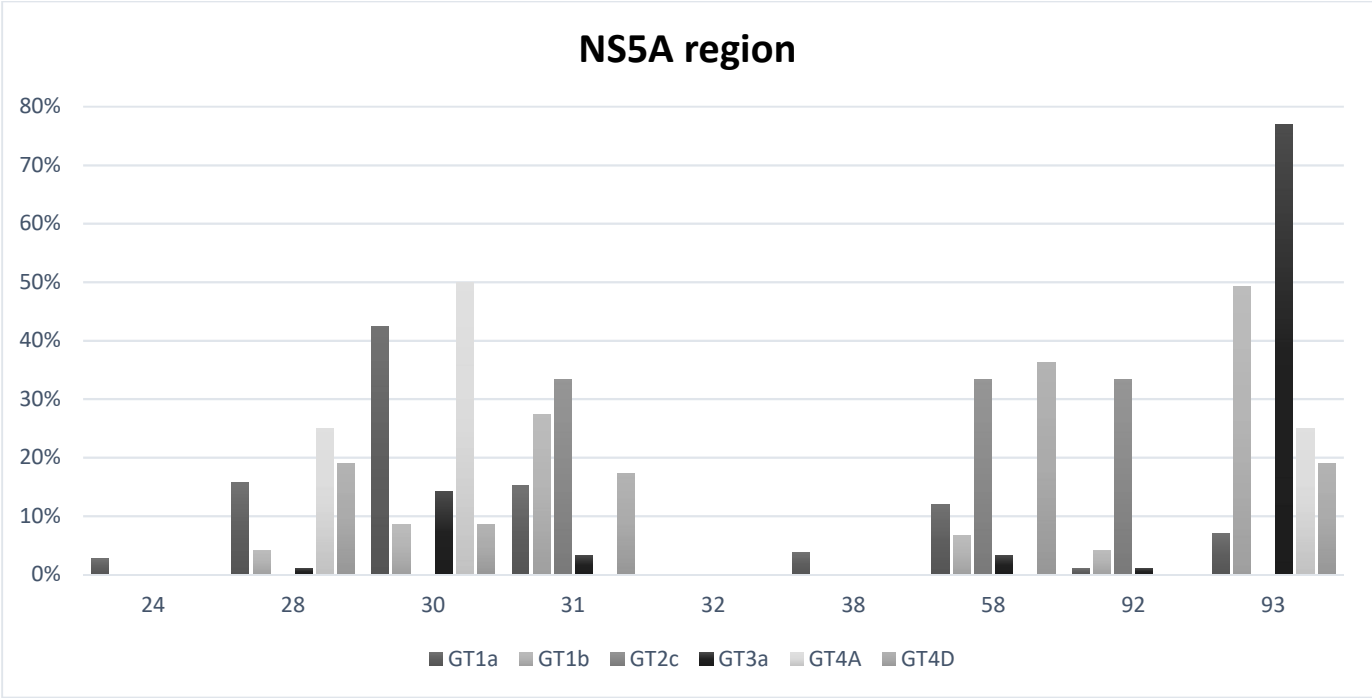
¥ Possible treatment emerging mutation found

‡ Positions indicated as clinically relevant in genotype 2a and 2b; unknown for genotype 2c

**Figure S1. Figure distinct RAS pattern after direct-acting antiviral failure per region per Hepatitis C genotype.**

In NS3 there was no data or patients who failed with a GT3a and GT4a HCV infection. In NS5B there was no data of patients who failed with a GT2c HCV infection. In the NS5B region there is a distinction between patients who failed a SOF or DAS containing regimen.





**Table S2. European RAS prevalence after failure specified over different geno-/subtypes.**

HCV genotype 1a			
NS3	Prevalence	95% Confidence interval	
V36L	5.9	2.9	11.6
V36M	20.2	13.9	28.3
T54A	1.7	0.5	5.9
T54S	4.2	1.8	9.5
Y56H	5.9	2.9	11.6
Y56W	0.8	0.1	4.6
Q80H	0.8	0.1	4.6
Q80K	20.2	13.9	28.3
Q80KN	0.8	0.1	4.6
Q80L	5.0	2.3	10.6
S122G	11.0	6.6	17.9
S122I	0.8	0.1	4.6
S122N	1.7	0.5	6.0
R155I	0.8	0.1	4.6
R155K	37.3	29.1	46.3
R155KT	0.8	0.1	4.6
R155T	1.7	0.5	6.0
A156V	0.9	0.2	4.7
V158G	0.9	0.2	4.7
V158I	1.7	0.5	6.1
V158M	1.7	0.5	6.1
V158L	0.9	0.2	4.7
D168A	5.7	2.6	11.8
D168AV	0.9	0.2	5.2
D168E	3.8	1.5	9.3
D168V	4.7	2.0	10.6
D168Y	1.9	0.5	6.6
I170T	1.9	0.5	6.7
I170V	5.7	2.6	11.9
NS5A	Prevalence	95% Confidence interval	
K24E	0.6	0.1	3.6
K24Q	0.6	0.1	3.6
K24R	1.3	0.4	4.6
K24S	0.6	0.1	3.6
M28L	0.6	0.1	3.5
M28T	10.0	6.2	15.6
M28PT	0.6	0.1	3.5
M28V	7.5	4.3	12.7
Q30A	0.6	0.1	3.5
Q30D	0.6	0.1	3.5
Q30E	3.1	1.3	7.1

Q30H	6.9	3.9	11.9
Q30HR	0.6	0.1	3.5
Q30K	1.9	0.6	5.4
Q30L	1.3	0.3	4.4
Q30R	34.4	27.5	42.0
L31C	0.6	0.1	3.4
L31F	0.6	0.1	3.4
L31M	14.9	10.2	21.2
L31V	1.9	0.6	5.3
S38APT	0.6	0.1	3.4
S38F	1.2	0.3	4.3
S38H	0.6	0.1	3.4
S38P	0.6	0.1	3.4
S38Y	0.6	0.1	3.4
S38W	0.6	0.1	3.4
H58C	0.6	0.1	3.4
H58D	3.1	1.3	7.0
H58G	0.6	0.1	3.4
H58QR	0.6	0.1	3.4
H58N	0.6	0.1	3.4
H58P	6.8	3.8	11.7
H58Y	1.2	0.3	4.4
A92P	0.6	0.1	3.5
A92T	0.6	0.1	3.5
Y93C	1.3	0.4	4.6
Y93H	7.1	4.0	12.2
Y93N	0.6	0.1	3.5
<b>NS5B</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
L159F	2.9	0.5	14.9
S282T	1.4	0.3	7.7
C316N*	1.4	0.2	7.6
C316R*	1.4	0.2	7.6
C316Y*	1.4	0.2	7.6
C316Y**	10.0	2.8	30.1
V321F	1.4	0.2	7.6
A553T	9.1	1.6	37.7
S556G	45.5	21.3	72.0

\*Sofosbuvir; \*\*Dasabuvir

HCV genotype 1b			
NS3	Prevalence	95% Confidence interval	
V36A	1.1	0.3	3.8
V36C	0.5	0.1	3.0
V36L	0.5	0.1	3.0
V36M	1.1	0.3	3.8
F43S	0.5	0.1	3.0
T54A	4.8	2.5	8.8

<i>T54S</i>	4.8	2.5	8.8
<i>V55A</i>	1.1	0.3	3.8
<i>V55F</i>	0.5	0.1	2.9
<i>Y56F</i>	29.1	23.1	35.9
<i>Y56H</i>	6.3	3.7	10.8
<i>Q80K</i>	0.5	0.1	2.9
<i>Q80L</i>	2.1	0.8	5.3
<i>Q80R</i>	3.2	1.5	6.8
<i>S122N</i>	1.7	0.6	4.8
<i>S122R</i>	0.6	0.1	3.1
<i>S122T</i>	7.3	4.3	12.1
<i>R155A</i>	0.6	0.1	3.1
<i>R155G</i>	0.6	0.1	3.1
<i>R155Q</i>	1.7	0.6	4.8
<i>R155W</i>	0.6	0.1	3.1
<i>A156G</i>	0.6	0.1	3.1
<i>A156S</i>	1.1	0.3	4.0
<i>A156T</i>	1.7	0.6	4.8
<i>A156V</i>	0.6	0.1	3.1
<i>V158I</i>	0.6	0.1	3.1
<i>D168A</i>	3.4	1.6	7.3
<i>D168E</i>	6.3	3.6	11.0
<i>D168H</i>	0.6	0.1	3.2
<i>D168N</i>	0.6	0.1	3.2
<i>D168V</i>	14.4	9.9	20.3
<i>V170A</i>	2.8	1.1	7.0
<i>V170I</i>	23.1	16.9	30.6
<i>V170T</i>	0.7	0.1	3.9
<b>NS5A</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>L28G</i>	0.8	0.1	4.2
<i>L28M</i>	4.6	2.1	9.6
<i>L28V</i>	0.8	0.1	4.2
<i>R30AGP</i>	0.8	0.1	4.1
<i>R30K</i>	0.8	0.1	4.1
<i>R30Q</i>	12.0	7.5	18.6
<i>L31EV</i>	0.7	0.1	4.1
<i>L31F</i>	0.7	0.1	4.1
<i>L31I</i>	6.0	3.1	11.3
<i>L31IM</i>	0.7	0.1	4.1
<i>L31M</i>	29.1	22.1	37.3
<i>L31V</i>	6.0	3.1	11.3
<i>P58A</i>	1.4	0.4	5.0
<i>P58S</i>	4.9	2.4	9.8
<i>P58T</i>	2.1	0.7	6.0
<i>A92E</i>	0.7	0.1	3.9
<i>A92K</i>	0.7	0.1	3.9
<i>A92T</i>	0.7	0.1	3.9

<i>A92V</i>	3.5	1.5	8.0
<i>Y93C</i>	0.7	0.1	3.9
<i>Y93H</i>	73.2	65.4	79.8
<b>NS5B</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>L159F</i>	43.8	33.0	55.2
<i>S282</i>	0.0	0.0	3.6
<i>C316N*</i>	60.8	51.1	69.7
<i>C316N**</i>	56.3	33.2	76.9
<i>C316H</i>	6.3	1.1	28.3
<i>M414I</i>	9.1	1.6	37.7
<i>G556S</i>	44.4	18.9	73.3

\*Sofosbuvir; \*\*Dasabuvir

HCV genotype 2c			
<b>NS3</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>L36V</i>	33.3	6.1	79.2
<i>V158M</i>	33.3	6.1	79.2
<i>D168V</i>	100	34.2	100.0
<b>NS5A</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>F28C</i>	100	51.0	100.0
<i>L31M</i>	25	4.6	69.9
<i>P58S</i>	25	4.6	69.9
<i>C92S</i>	25	4.6	69.9

There were no NS5B failures or NS5B sequences available in our cohort of GT2c failures

HCV genotype 3a			
<b>NS5A</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>M28L</i>	0.6	0.1	3.2
<i>A30K</i>	14.9	10.3	20.9
<i>A30S</i>	5.1	2.7	9.5
<i>A30T</i>	0.6	0.1	3.2
<i>A30V</i>	1.1	0.3	4.1
<i>L31F</i>	0.6	0.1	3.1
<i>L31I</i>	1.7	0.6	4.9
<i>L31M</i>	0.6	0.1	3.1
<i>P58A</i>	1.1	0.3	4.1
<i>P58R</i>	0.6	0.1	3.2
<i>P58S</i>	2.3	0.9	5.7
<i>P58T</i>	1.1	0.3	4.1
<i>E92A</i>	0.6	0.1	3.2
<i>E92del</i>	0.6	0.1	3.2
<i>Y93H</i>	57.1	49.7	64.2
<i>Y93N</i>	0.6	0.1	3.2
<b>NS5B</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>L159F</i>	2.8	1.0	8.0



<i>L159H</i>	0.9	0.2	5.2
<i>E237G</i>	0.9	0.2	4.9
<i>S282GR</i>	0.8	0.1	4.4
<i>S282T</i>	0.8	0.1	4.4
<i>C316A*</i>	0.8	0.1	4.3
<i>V321A</i>	0.8	0.1	4.3

\*Sofosbuvir. There were no NS3 failures or NS3 sequences available in our cohort of GT3a failures. No RAS were detected at position 321 of GT3a DAS failures

HCV genotype 4a			
NS3	Prevalence	95% Confidence interval	
<i>Q80R</i>	1	20.7	100
NS5A	Prevalence	95% Confidence interval	
<i>L28M</i>	25.0	8.9	53.2
<i>L28V</i>	33.3	13.8	60.9
<i>R30F</i>	8.3	1.5	35.4
<i>R30H</i>	25.0	8.9	53.2
<i>R30L</i>	41.7	19.3	68.0
<i>P58T</i>	8.3	1.5	35.4
<i>E62Q</i>	9.1	1.6	37.7
<i>Y93H</i>	8.3	1.5	35.4
NS5B	Prevalence	95% Confidence interval	
<i>S282T</i>	33.33	12.1	64.6
HCV genotype 4d			
NS3	Prevalence	95% Confidence interval	
<i>Y56H</i>	4.2	0.7	20.2
<i>A156G</i>	5.6	1.0	25.8
<i>D168A</i>	11.1	3.1	32.8
<i>D168E</i>	16.7	5.8	39.2
<i>D168V</i>	5.6	1.0	25.8
NS5A	Prevalence	95% Confidence interval	
<i>L28ALSV</i>	2.1	0.4	11.1
<i>L28M</i>	6.4	2.2	17.2
<i>L28S</i>	2.1	0.4	11.1
<i>L28V</i>	12.8	6.0	25.2
<i>R30C</i>	2.1	0.4	11.1
<i>R30H</i>	2.1	0.4	11.1
<i>R30S</i>	2.1	0.4	11.1
<i>M31I</i>	2.1	0.4	11.1
<i>M31V</i>	17.0	8.9	30.1
<i>T58A</i>	6.4	2.2	17.2
<i>T58L</i>	2.1	0.4	11.1
<i>T58LP</i>	2.1	0.4	11.1
<i>T58P</i>	57.4	43.3	70.5

<i>T58PS</i>	2.1	0.4	11.1
<i>E62M</i>	2.2	0.4	11.6
<i>E62Q</i>	2.2	0.4	11.6
<i>Y93C</i>	8.7	3.4	20.3
<i>Y93CS</i>	2.2	0.4	11.3
<i>Y93H</i>	8.7	3.4	20.3
<b>NS5B</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>S282CT</i>	8.7	2.4	26.8
<i>S282T</i>	4.3	0.8	21.0

**Table S3. European prevalence of NS5A RAS patterns.**

<b>HCV genotype 1a</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
<i>H58P+A92AP</i>	0,6	0,1	3,6
<i>K24Q+M28L+H58P+Y93H</i>	0,6	0,1	3,6
<i>K24R+Q30H</i>	0,6	0,1	3,6
<i>K24R+Q30R</i>	0,6	0,1	3,6
<i>K24S+Q30R+Y93H</i>	0,6	0,1	3,6
<i>L31F+H58N</i>	0,6	0,1	3,6
<i>L31M+H58P</i>	1,9	0,7	5,5
<i>L31V+H58P</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28MT+Q30QR</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28MT+Q30QR+H58Y</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28MT+Q30R+H58P</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28MV+Q30R</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28MV+S38APST</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28T+H58P+S38F</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28T+Q30R</i>	1,9	0,7	5,5
<i>M28V+L31M</i>	0,6	0,1	3,6
<i>M28V+Q30R</i>	1,9	0,7	5,5
<i>M28V+Q30R+S38SY</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30E+L31C</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30E+S38W</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30H+H58C+Y93H</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30H+H58HQR+Y93H</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30H+H58Y</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30H+Y93H</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30KQ+A92AT+Y93HY</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30R+H58D</i>	1,9	0,7	5,5
<i>Q30R+L31LM+H58DH</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30R+L31M</i>	2,6	1,0	6,4
<i>Q30R+L31V</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30R+S38FS</i>	0,6	0,1	3,6
<i>Q30R+S38P</i>	0,6	0,1	3,6

<b>HCV genotype 1b</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
L31M+Y93H	16,0	10,1	23,9
L28M+Y93H	3,1	1,0	7,8
P58PS+Y93H	3,1	1,0	7,8
R30Q+Y93H	3,1	1,0	7,8
A92V+Y93H	2,3	0,6	6,7
L31I+Y93H	2,3	0,6	6,7
L31V+Y93H	3,1	1,0	7,8
R30Q+L31M+Y93H	2,3	0,6	6,7
R30Q+L31I+Y93H	1,5	0,3	5,5
L28G+L31I	0,8	0,0	4,3
L28M+R30AGP+L31F+A92E+Y93H	0,8	0,0	4,3
L28M+L31M+Y93H	0,8	0,0	4,3
L28V+Y93H	0,8	0,0	4,3
L31EV+Y93H	0,8	0,0	4,3
L31I+A92T+Y93H	0,8	0,0	4,3
L31IM+Y93H	0,8	0,0	4,3
L31LV+Y93HY	0,8	0,0	4,3
L31M+A92V+Y93H	0,8	0,0	4,3
L31M+P58S+Y93C	0,8	0,0	4,3
L31V+P58T+Y93H	0,8	0,0	4,3
P58A+Y93H	0,8	0,0	4,3
P58T+Y93H	0,8	0,0	4,3
R30K+P58A+Y93H	0,8	0,0	4,3
R30Q+L31M	0,8	0,0	4,3
R30Q+L31M+P58S+Y93H	0,8	0,0	4,3
R30Q+L31V+Y93H	0,8	0,0	4,3
R30Q+P58S+Y93H	0,8	0,0	4,3
R30Q+A92K	0,8	0,0	4,3
Q30R+L31M	3,1	1,0	7,8
L31M+H58P	2,3	0,6	6,7
M28T+Q30R	2,3	0,6	6,7
M28V+Q30R	2,3	0,6	6,7
Q30R+H58D	2,3	0,6	6,7
H58P+A92AP	0,8	0,0	4,3
K24Q+M28L+H58P+Y93H	0,8	0,0	4,3
K24R+Q30H	0,8	0,0	4,3
K24R+Q30R	0,8	0,0	4,3
K24S+Q30R+Y93H	0,8	0,0	4,3
L31F+H58N	0,8	0,0	4,3
L31V+H58P	0,8	0,0	4,3
M28MT+Q30QR	0,8	0,0	4,3
M28MT+Q30QR+H58Y	0,8	0,0	4,3
M28MT+Q30R+H58P	0,8	0,0	4,3
M28MV+Q30R	0,8	0,0	4,3
M28MV+S38APST	0,8	0,0	4,3

M28T+H58P+S38F	0,8	0,0	4,3
M28V+L31M	0,8	0,0	4,3
M28V+Q30R+S38SY	0,8	0,0	4,3
Q30E+L31C	0,8	0,0	4,3
Q30E+S38W	0,8	0,0	4,3
Q30H+H58C+Y93H	0,8	0,0	4,3
Q30H+H58HQR+Y93H	0,8	0,0	4,3
Q30H+H58Y	0,8	0,0	4,3
Q30H+Y93H	0,8	0,0	4,3
Q30KQ+A92AT+Y93HY	0,8	0,0	4,3
Q30R+L31LM+H58DH	0,8	0,0	4,3
Q30R+L31V	0,8	0,0	4,3
Q30R+S38FS	0,8	0,0	4,3
Q30R+S38P	0,8	0,0	4,3
<b>HCV genotype 2c</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
F28C+P58S	25,0	4,6	69,9
F28C+C92S	25,0	4,6	69,9
F28C+L31M	25,0	4,6	69,9
<b>HCV genotype 3a</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
A30T+Y93H	0,9	0,2	5,2
M28L+A30S+Y93H	0,9	0,2	5,2
P58S+Y93H	0,9	0,2	5,2
L31I+Y93H	0,9	0,2	5,2
A30S+Y93H	0,9	0,2	5,2
A30K+E92A	0,9	0,2	5,2
A30V+Y93H	0,9	0,2	5,2
A30K+Y93H	1,9	0,5	6,6
P58R+Y93H	0,9	0,2	5,2
<b>HCV genotype 4a</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
L28M+L30R	25,0	4,6	69,9
<b>HCV genotype 4d</b>	<b>Prevalence</b>	<b>95% Confidence interval</b>	
L28LV+R30H	2,2	1,9	9,8
M31V+T58P	6,5	5,9	13,9
M31V+T58A	2,2	1,9	9,8
T58P+Y93CS	2,2	1,9	9,8
T58P+Y93C	2,2	1,9	9,8
R30C+Y93H	2,2	1,9	9,8
T58P+Y93H	4,3	3,8	11,9
L28M+T58P	6,5	5,9	13,9
R30H+T58A	2,2	1,9	9,8
T58P+Y93CY	2,2	1,9	9,8
T58A+Y93C	2,2	1,9	9,8
M31V+Y93H	2,2	1,9	9,8
L28M+T58H	2,2	1,9	9,8
L28V+R30S+T58P	2,2	1,9	9,8
L28ALSV+M31MV+T58P	2,2	1,9	9,8

<i>L28S+T58P+Y93C</i>	<i>2,2</i>	<i>1,9</i>	<i>9,8</i>
<i>L28V+M31IM+T58L</i>	<i>2,2</i>	<i>1,9</i>	<i>9,8</i>