

ISSN 1668-2793



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Esquemas con ombitasvir,  
paritaprevir y ritonavir en pacientes  
con hepatitis C***

**Ombitasvir, Paritaprevir and Ritonavir Regimens in  
Hepatitis C Patients**

**Informe de Respuesta Rápida N°432**

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

**Septiembre 2015**

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. María Calderón  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Analía López  
Dra. Lucila Rey Ares

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

### **Informe de Respuesta Rápida N° 432**

#### **Esquemas con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en pacientes con hepatitis C**

**Fecha de realización:** Septiembre de 2015  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Analía López  
Dra. Dolores Macchiavello  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Ruth Ruano Gandara  
Dra. Anastasia Secco  
Dra. Natalie Soto

**Para Citar este informe:**

Calderón M, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. **Esquemas con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en pacientes con hepatitis C.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 432, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2015. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### Esquemas con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en pacientes con hepatitis C

#### Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular. El VHC es un virus ARN que posee seis genotipos (1 a 6) siendo el genotipo 1 el más frecuente en Argentina. El objetivo principal de la terapia es curar la infección, lo cual se denomina respuesta virológica sostenida (RVS) y se refleja a través de la medición indetectable de ARN del VHC en sangre después de finalizada la terapia. El tratamiento con interferón pegilado asociado a ribavirina (RBV) fue durante muchos años el principal esquema de tratamiento. Actualmente aparecieron nuevos esquemas más eficaces y seguros e inclusive capaces de ser administrados en sujetos con cirrosis descompensada como sofosbuvir+simeprevir, sofosbuvir+ledipasvir, sofosbuvir+daclatasvir, daclatasvir+asunaprevir, ombitasvir, paritaprevir y ritonavir (OPR)+dasabuvir (DSV) entre otros. Se postula el uso de esquemas con OPR para el tratamiento de la hepatitis C crónica debido a que se podrían obtener mayores tasas de RVS, con menos efectos adversos y menor duración de tratamiento.

#### Tecnología

Ombistavir y Paritaprevir son inhibidores de la proteasa NS3/4a y NS5A del VHC que se administran combinados a un inhibidor del metabolismo de paritaprevir (ritonavir) en un comprimido. Usualmente se combina este esquema con DSV que es un inhibidor de la proteasa NS5B del VHC.

#### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de esquemas con ombistavir, paritaprevir y ritonavir en pacientes con hepatitis C.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

#### Resultados

Para pacientes no cirróticos sin tratamiento previo se seleccionaron cinco ECAs y con tratamiento previo tres ECAs; para pacientes cirróticos sin tratamiento previo se incluyó un ECA y con tratamiento previo otro ECA. Además se identificaron cinco GPC, tres ETS y cinco PC.

#### *Pacientes sin cirrosis y sin tratamiento previo*

Cuatro ECAs (N=311 a 631) evaluaron la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 comparado con otros esquemas, encontrando RVS entre 95% y 99%. En comparación, las RVS para los pacientes que recibieron un esquema con telaprevir oscilaron entre 78% y 82%, mientras que para OPR+DSV las RVS se ubicaron entre 90% y 99%.

Un ECA (N=135) evaluó OPR+RBV en pacientes con VHC genotipo 4 comparado con OPR obteniéndose una RVS de 100% y 98% respectivamente.

***Pacientes sin cirrosis con tratamiento previo***

Tres ECAs (N=148 a 394) evaluaron la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 comparado con otros esquemas, encontrando RVS que oscilaron entre 96% y 100%. Las RVS para los pacientes que recibieron un esquema con telaprevir fue de 66% mientras que para OPR+DSV fue de 96%.

***Pacientes con cirrosis sin tratamiento previo***

Un ECA evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 comparando 12 semanas vs 24 semanas de tratamiento (N=380). En pacientes con genotipo 1a la RVS fue de 92,2% a las 12 semanas y de 92,9% a las 24 semanas; y en el genotipo 1b fue de 100% independiente de la duración de tratamiento.

***Pacientes con cirrosis con tratamiento previo***

Un ECA evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 comparando 12 semanas vs 24 semanas de tratamiento (N=220). Las RVS oscilaron entre 80% y 100% para pacientes con VHC genotipo 1a y entre 86% y 100% para pacientes con VHC genotipo 1b.

Tres GPC sobre manejo de hepatitis C (Argentina 2015, Europa 2015, Estados Unidos 2015) incluyeron dentro de sus recomendaciones el uso esquemas con OPR+DSV con o sin RBV para genotipo 1 y subgenotipos. Sólo las GPC europea y estadounidense recomiendan esquemas con OPR con o sin RBV para genotipo 4. Dos GPC (Latinoamérica 2013 y Organización Mundial de la Salud 2014) no mencionan estos esquemas. En su mayoría, las GPC sugirieron que la elección del esquema de tratamiento debe estar basado en la costo-efectividad específica observada en cada país.

Tres ETS (Reino Unido 2015, España 2015 y Canadá 2014) recomiendan esquemas con OPR en indicaciones específicas.

Ni el Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud de la República Argentina, el plan Médico Obligatorio de Argentina, el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay ni la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Unico de Salud de Brasil menciona esquemas con OPR dentro de sus políticas de cobertura o recupero. Dos aseguradoras privadas de salud de Estados Unidos los contemplan en casos seleccionados.

**Conclusiones**

La evidencia es abundante y de buena calidad. Los esquemas con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir con o sin dasabuvir han demostrado lograr altas tasas de respuesta viral sostenida en diferentes grupos de pacientes, incluyendo pacientes cirróticos, con genotipos de VHC 1 y 4, comparables con la eficacia observada para otros esquemas con nuevas drogas. Aunque se encuentra contemplado por distintas guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias identificadas, su alto costo podría limitar la disponibilidad del tratamiento.

**ABSTRACT****Ombitasvir, Paritaprevir and Ritonavir Regimens in Hepatitis C Patients****Introduction**

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. HCV is an RNA virus with six genotypes (1 to 6); genotype 1 being the most frequent in Argentina. The main objective of this therapy is to cure infection, which is called sustained virologic response (SVR) and it is reflected by measuring undetectable HCV RNA in blood once therapy is finished. Treatment with pegylated interferon combined with ribavirin (RBV) has been the main management scheme for many years. New, more efficacious and safer regimens such as sofosbuvir+simeprevir, sofosbuvir+ledipasvir, sofosbuvir+daclatasvir, daclatasvir+asunaprevir, ombitasvir, paritaprevir and ritonavir (OPR)+dasabuvir (DSV) among others have currently appeared; they can be administered even to subjects with decompensated cirrhosis.

OPR regimens have been proposed for the treatment of chronic hepatitis C because better SVR rates could be obtained, with less adverse effect and shorter treatment duration.

**Technology**

Ombistavir and Paritaprevir are HCV NS3/4a and NS5A protease inhibitors, administered in combination with a paritaprevir metabolism inhibitor (ritonavir) in a single tablet. In general, this regimen is combined with DSV, which is a HCV NS5B protease inhibitor.

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspect on the use of ombistavir, paritaprevir and ritonaviren regimens for the management of patients with hepatitis C.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessment (HTA) documents and economic evaluations;

clinical practice guidelines (GCPs) and coverage policies (CPs) of other health systems, when available.

## **Results**

For non-cirrhotic treatment-naive patients, five RCTs were selected and for those with prior treatment, three RCTs; for cirrhotic treatment-naive patients one RCT was included and for those with prior treatment another RCT was included. Furthermore, five CPGs, three HTA documents and five CPs were selected.

### ***Non-cirrhotic treatment-naive patients***

Four RCTs (N=311 to 631) assessed the efficacy and safety of OPR+DSV+RBV in patients with genotype 1 HCV compared with other regimens, finding a SVR of 95% to 99%. In comparison, the SVRs of patients receiving a telaprevir regimen ranged from 78% to 82%, while for OPR+DSV, the SVRs were 90% and 99%.

One RCT (N=135) evaluated OPR+RBV in patients with genotype 4 HCV compared with OPR, achieving a SVR of 100% and 98%, respectively.

### ***Non-cirrhotic patients with prior treatment***

Three RCTs (N=148 to 394) assessed the efficacy and safety of OPR+DSV+RBV in patients with genotype 1 HCV compared with other regimens, finding a SVR ranging from 96% to 100%. The SVRs for the patients receiving a telaprevir regimen was 66%, whereas for those with OPR+DSV, 96%.

### ***Cirrhotic treatment-naive patients***

One RCT evaluated the efficacy and safety of OPR+DSV+RBV in patients with genotype 1 HCV comparing 12 weeks vs. 24 weeks of treatment (N=380). In patients with genotype 1a, the SVR was 92.2% at 12 weeks and 92.9% at 24 weeks; and for genotype 1b was 100%, regardless of treatment duration.

### ***Cirrhotic patients with prior treatment***

One RCT evaluated the efficacy and safety of OPR+DSV+RBV in patients with genotype 1 HCV comparing 12 weeks vs. 24 weeks of treatment (N=220). SVRs ranged from 80% and 100% for genotype 1a HCV patients and between 86% and 100% for patients with genotype 1b HCV patients.

Three CPGs on hepatitis C management (2015 Argentina , 2015 Europe and 2015 United States) included OPR+DSV regimens with or without RBV among their recommendations for genotype 1 and subgenotypes. Only the European and US CPGs recommend regimens including OPR with or without RBV for genotype 4. Two CPGs (2013 Latin America and the 2014 World Health Organization) do not mention these regimens. Mostly, CPGs suggested that choosing a treatment regimen should be based on the specific cost-effectiveness of each country.

Three HTA documents (2015 United Kingdom, 2015 Spain and 2014 Canada) recommend

regimens with OPR for specific indications.

Neither the Unique Reimbursement System of the Healthcare Service Superintendence, the Mandatory Medical Plan from Argentina, nor the National Resource Fund from Uruguay nor the National Commission to Incorporate Technologies to the Brazilian Unique Health System mention OPR containing schemes in their coverage or reimbursement policies. Two US private health insurance companies consider their coverage for specific cases.

### **Conclusions**

There is abundant and good quality evidence. Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir regimens with or without dasabuvir have proved to achieve high sustained virologic response rates in the different patient groups, including cirrhotic patients with genotype 1 and 4 HCV, comparable with the efficacy observed with other regimens with new drugs. Although they are no considered in the different Clinical Practice Guidelines and Health Technology Assessment documents identified, their high cost could limit treatment availability.



## 1. CONTEXTO CLÍNICO

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo. Aproximadamente el 70-85% de todos los casos de carcinoma hepatocelular están relacionados etiológicamente con la infección crónica por VHC y de estos el 90% tuvieron previamente cirrosis.<sup>1,2</sup> Se estima que existen aproximadamente 160 millones de casos diagnosticados de hepatitis C en el mundo. A partir de una revisión epidemiológica en Argentina alrededor del 1,7% de la población está infectada con VHC, siendo esta cifra similar a la de otros países de Latino América.<sup>3</sup> El VHC es un virus ARN que posee seis genotipos (1 a 6) con diferentes subtipos.<sup>3</sup> La identificación del genotipo y su respectivo subtipo tiene implicancias pronósticas ya que presentan distinto grado de respuesta terapéutica. En Argentina un estudio mostró que predominaba el genotipo 1 (70%; 1b = 48% y 1a = 22%).<sup>4</sup>

En relación a la historia natural de la infección se conoce que el VHC tiene un periodo de incubación de 30 a 90 días. Después del contagio sólo un 15-25% de los pacientes logran eliminar el virus y el resto evolucionan a la fibrosis hepática de diferente grado a lo largo de décadas con un riesgo muy variable de progresión a cirrosis (0,4-51%) y con muy baja probabilidad de curación espontánea.<sup>5,6</sup> La fibrosis es representada por cambios en la histología del hígado (aparición de fibrosis) que comúnmente es clasificada en cuatro grados (F1-4) a través del puntaje METAVIR. Una vez establecida la cirrosis, estadio final de la misma, se estima que existe un riesgo de 5% anual de descompensación (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía, etc) y de desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>7</sup> Las muertes asociadas con infección crónica por VHC son generalmente el resultado de las complicaciones de la cirrosis descompensada y CHC. La tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes con cirrosis compensada es de 90% en comparación con 50% para aquellos con cirrosis descompensada.<sup>8-10</sup>

El objetivo principal de la terapia es curar la infección. Esto se mide a través de la respuesta virológica sostenida. La RVS se define como ARN del VHC indetectable en sangre por 12 semanas después de la finalización del tratamiento. La infección desaparece en más del 99% de los pacientes que logran una RVS y ésta se asocia generalmente con resolución de la enfermedad hepática en pacientes sin cirrosis, reduciéndose el riesgo de complicaciones tales como la insuficiencia hepática y la hipertensión portal.<sup>11,12</sup> En pacientes con cirrosis se mantiene el riesgo de complicaciones potencialmente mortales.

De acuerdo a la historia de tratamiento se puede clasificar a los pacientes en naive (sin tratamiento previo) o experimentados (que recibieron tratamiento previo). A su vez, se puede clasificar el último grupo en:

- No Respondedores: pacientes cuyo nivel de genoma viral en sangre disminuyó menos de 2 log UI/ml a la semana 12 de tratamiento;
- Respondedores parciales: pacientes cuyo nivel de genoma viral en sangre disminuyó más de 2 log UI/ml en la semana 12, pero se mantuvo detectable en la semana 24 de tratamiento;
- Pacientes con recaída: pacientes cuyo genoma viral en sangre ha sido indetectable durante el tratamiento, pero que reaparece una vez que este ha finalizado.

Hasta el 2011, la combinación de interferón pegilado (PegIFN) y ribavirina (RBV) durante 24 o 48 semanas fue el tratamiento aprobado para la infección crónica por VHC. Este tratamiento mostró una tasa de RVS de 70% al 90% en pacientes con genotipos 2 y 3, pero una RVS de 40% al 60% para pacientes con genotipo 1.<sup>13</sup> En el 2011, se aprobaron esquemas de PegIFN + RBV con telaprevir o boceprevir indicados para pacientes con hepatitis C genotipo 1 llegando a tener tasas de RVS mayores al 80%.<sup>14-16</sup> Estos medicamentos constituyen la primera generación de antivirales de acción directa que tenían como objetivo de tratamiento la inhibición de la serina proteasa NS3-4a del VHC, enzima implicada en la replicación viral. A partir del año 2014 se aprobaron en diversos países nuevos antivirales de acción directa como sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, asunaprevir, dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir con menor tiempo de duración de tratamiento y mejor tolerabilidad. El uso de PegIFN combinado con estos nuevos fármacos, si bien mejora las RVSs, aumenta el riesgo de efectos adversos asociados a éste fármaco y sus contraindicaciones en estados de descompensación de la enfermedad. Esto llevó a la evaluación clínica de esquemas sin PegIFN como sofosbuvir+simeprevir, sofosbuvir+daclatasvir, sofosbuvir+ledipasvir, ombitasvir+paritaprevir+ritonavir (OPR) combinado con dasabuvir (DSV) entre otros.

Debido a la mejor tolerabilidad y mayores tasas de RVS de los nuevos esquemas, en la actualidad los esquemas de PegIFN+RBV con telaprevir o con boceprevir no son recomendados por las guías de práctica clínica en el mundo, aunque por razones de disponibilidad y costos se siguen usando en regiones como Latinoamérica.<sup>17</sup> Como se puede observar los tratamientos para la hepatitis C están evolucionando rápidamente con opciones altamente eficaces y seguras pero que no son accesibles debido a sus altos costos y por lo tanto no están dentro de las coberturas nacionales de la mayoría de países de la región. Sin estrategias para mejorar la asequibilidad, el potencial de ganancia para la salud pública disminuiría marcadamente en estos países.

En el presente documento se evalúa uno de los últimos esquemas aprobados. Se postula el uso de esquemas con OPR para el tratamiento de hepatitis C crónica debido a que podría tener mayores tasas de RVS, presentar menos efectos adversos y tener menor duración comparado

con el esquema estándar.

## 2. LA TECNOLOGÍA

Paritaprevir es un inhibidor de la proteasa no estructural NS3/4a del VHC y que es administrado junto con ritonavir. Ritonavir inhibe el metabolismo de paritaprevir por lo que su administración conjunta aumenta las concentraciones en sangre de esta última. Ombistavir es un inhibidor de la proteasa NS5A y dasabuvir es un inhibidor de la proteasa NS5b.

El esquema de ombistavir+paritaprevir+ritonavir (OPR) con dasabuvir (DSV) fue aprobado por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) para su uso combinado o no con RBV para el tratamiento de infección por VHC genotipo 1. Las mismas instituciones aprobaron el uso del esquema de OPR con o sin RBV para el tratamiento de infección por VHC genotipo 4.

La posología para el tratamiento de VHC genotipo 1 es dos tabletas por día de ombistasvir 12,5mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50mg combinado con DSV 250 mg dos tabletas por día. Este esquema se puede administrar con o sin RBV de acuerdo a la indicación. En el caso del tratamiento para VHC genotipo 4 se recomienda el uso del esquema sin DSV ya que no se encontró efectividad de esta droga in vitro.

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de esquemas con ombistavir/paritaprevir/ritonavir para el manejo de hepatitis C crónica.

## 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

((("ABT-450"[Supplementary Concept] OR paritaprevir[tiab]) AND ("ABT-267"[Supplementary Concept] OR ombistasvir[tiab]) AND (ritonavir[tiab] OR ABT 538[tiab] OR (538[All Fields] AND ABT[tiab]) OR ABT-538[tiab] OR ABT538[tiab] OR Norvir[tiab])) AND (("hepatitis c"[MeSH Terms] OR "hepacivirus"[MeSH Terms]) OR PT-NANBH[tiab] OR Hepatitis C[tiab] OR HVC[tiab])). La búsqueda bibliográfica se realizó en agosto del 2015.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) con más de 50 sujetos, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

## 5. RESULTADOS

Para pacientes no cirróticos sin tratamiento previo se seleccionaron cinco ECAs, para pacientes no cirróticos con tratamiento previo se seleccionaron tres ECAs, para pacientes cirróticos sin tratamiento previo; un ECA y para pacientes cirróticos con tratamiento previo; un ECA. Además se identificaron cinco GPC, dos ETS y cinco PC.

### ***Pacientes sin cirrosis y sin tratamiento previo***

Un ECA publicado por Dore y col.<sup>18</sup> en el año 2015 (Estudio MALACHITE 1) evaluó la eficacia y seguridad de esquemas con OPR+DSV comparado con telaprevir+PegIFN+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis y sin tratamiento previo (N=311, edad promedio=45,9 años, rango de edad=30-60 años). Se aleatorizaron los pacientes de acuerdo al subtipo de genotipo 1 a recibir diferentes esquemas de tratamiento. Para pacientes con VHC genotipo 1a se agruparon pacientes para recibir OPR+DSV+RBV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS a las 12 semanas fue de 97%(67/69) para el grupo que recibió OPR+DSV+RBV mientras que la RVS fue de 82%(28/34) para el grupo que recibió el esquema con telaprevir, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. En el caso de los pacientes con VHC genotipo 1b, se agruparon pacientes para recibir OPR+DSV+RBV o OPR+DSV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS a las 12 semanas fue de 98%(83/84) para los pacientes que recibieron OPR+DSV+RBV, 98%(81/83) para los que recibieron OPR+DSV y de 78%(32/41) en pacientes que recibieron el esquema con telaprevir+PegIFN+RBV. Comparado con el grupo que recibió telaprevir+PegIFN+RBV las diferencias de RVS fueron no inferiores y superiores en los grupos que recibieron OPR+DSV (diferencia 20%; IC 95%: 6 a 33%) y OPR (diferencia 21%; IC 95%: 8 a 34%). Los eventos adversos severos y moderados fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibieron esquema con telaprevir.

Dos ECAs publicados por Ferenci y col.<sup>19</sup> en el año 2014 (Estudio PEARL IV y PEARL III) evaluaron la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 (1a y 1b respectivamente) sin cirrosis y sin tratamiento previo (N= 419 y 305; edad promedio=51,5 años y 49 años; rangos de edad 18-70 respectivamente). En los dos estudios se aleatorizaron a los pacientes para recibir OPR+DSV+RBV o OPR+DSV por 12 semanas. En pacientes con VHC genotipo 1a, la RVS a las 12 semanas post tratamiento fue de 97% (97/100) en el grupo que recibió OPR+DSV+RBV y de 90,2% (185/205) para el grupo que recibió OPR+DSV. En el

caso de pacientes con VHC genotipo 1b, la RVS a las 12 semanas fue de 99,5% (209/210) en el grupo que recibió OPR+DSV+RBV y de 99% (207/209) para el grupo que recibió OPR+DSV.

Un ECA publicado por Feld y col.<sup>20</sup> en el año 2014 (Estudio SAPHIRE-I) evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis y sin tratamiento previo (N=631; edad promedio=50,3; rango de edad=18 a 70 años). Se aleatorizaron a los pacientes en dos grupos para recibir OPR+DSV+RBV o placebo por 12 semanas. Para el análisis se utilizó un control histórico de pacientes con tratamiento con PegIFN+RBV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS a las 12 semanas de terminado el tratamiento fue de 96,2% (455/473) en los pacientes que recibieron OPR+DSV+RBV, este resultado fue no inferior y superior al control histórico. En pacientes con VHC genotipo 1a la RVS fue de 95,3% (307/322) y en pacientes con genotipo 1b la RVS fue de 98% (148/151). Los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga y cefalea y estos fueron estadísticamente mayores en pacientes que recibieron OPR+DSV+RBV comparado con placebo.

Un ECA publicado por Hezode y col.<sup>21</sup> en el año 2015 (Estudio PEARL-I) evaluó la seguridad y eficacia de OPR+RBV en pacientes con VHC genotipo 4 sin tratamiento previo y tratados previamente con PegIFN+RBV (N=135; edad promedio=48; rango de edad=18 a 70 años). Se aleatorizaron a los pacientes en dos grupos para recibir OPR+RBV o OPR por 12 semanas. En pacientes sin tratamiento previo, la RVS a las 12 semanas después del tratamiento fue de 91% (40/44) en el grupo que recibió OPR mientras que la RVS en el grupo que recibió OPR+RBV fue de 100% (42/42). Los eventos adversos más frecuente fueron astenia y cefalea.

### ***Pacientes no cirróticos con tratamiento previo***

Un ECA publicado por Dore y col.<sup>18</sup> en el año 2015 (Estudio MALACHITE-II) evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV comparado con telaprevir+PegIFN+RBV en pacientes VHC genotipo 1 sin cirrosis y con tratamiento previo (N=148; edad promedio=46 años; rango de edad=30-60 años). Se aleatorizaron a los pacientes en dos grupos para recibir OPR+DSV+RBV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS a las 12 semanas fue de 99% (100/101) en el grupo que recibió OPR+DSV+RBV mientras que de 6% (31/47) en el grupo que recibió telaprevir+PegIFN+RBV, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre estos resultados. La frecuencia de eventos adversos moderados y severos fue significativamente mayor en el grupo que recibió el esquema con telaprevir.

Un ECA publicado por Zeuzem y col.<sup>22</sup> en el año 2014 (Estudio SAPPHERE-II) evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis y que han recibido tratamiento previo con PegIFN+RBV (N=394; edad promedio=53,3; rango de edad=19-71 años). Se aleatorizó a los pacientes en dos grupos para recibir OPR+DSV+RBV o placebo por 12 semanas. Para el análisis se utilizó un control histórico de pacientes que recibieron

previamente PegIFN+RBV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS a las 12 semanas de terminado el tratamiento fue de 96,3% (286/297) en los pacientes que recibieron la combinación, este resultado fue no inferior y superior al control histórico. En pacientes con VHC genotipo 1a la RVS fue de 96% (166/173) y para VHC genotipo 1b la RVS fue de 96,7% (119/123). Además, se separaron los resultados de RVS en tres grupos: a) respuesta nula al tratamiento, b) respuesta parcial al tratamiento y c) recaída previa después de tratamiento obteniendo RVS de 95,2% (139/146), 100% (65/65) y 95,3% (82/86) respectivamente. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea y fatiga y fue estadísticamente mayor en el grupo que recibió el tratamiento activo comparado con placebo.

Un ECA publicada por Andreone y col.<sup>23</sup> en el 2014 (Estudio PEARL-II) evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV con o sin RBV en pacientes con VHC genotipo 1b sin cirrosis y con tratamiento previo con PegIFN+RBV (N=186; edad promedio=54 años, rango de edad=18-70 años). Se aleatorizó a los participantes en dos grupos para recibir OPR+DSV+RBV o OPR+DSV por 12 semanas. La RVS después de 12 semanas de tratamiento fue de 96,6% (85/88) en el grupo que recibía OPR+DSV+RBV y 100% (91/91) en el grupo que recibió OPR+DSV, con una diferencia estadísticamente no significativa de 3,4% (IC 95%: -0,4% a 7,2%). Los efectos adversos más comunes fueron cefalea y fatiga.

Un ECA publicado por Hezode y col.<sup>21</sup> en el año 2015 (Estudio PEARL-I) evaluó la seguridad y eficacia de OPR+RBV en pacientes con VHC genotipo 4 previamente descrito. En este estudio se incluyeron pacientes tratados previamente con PegIFN+RBV (N=42, edad promedio=51). En este subgrupo todos los pacientes recibieron OPR+RBV y la RVS a las 12 semanas fue de 100% (42/42).

### ***Pacientes cirróticos sin tratamiento previo***

Un ECA publicado por Poordad y col.<sup>24</sup> en el año 2014 (Estudio TURQUOISE-II) evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV por 12 o 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 cirróticos compensados que hayan recibido tratamiento previo y sin tratamiento previo (N=380; edad promedio=56,8; rango de edad=18-70 años). Se aleatorizó a los participantes en dos grupos para recibir OPR+DSV+RBV por 12 o 24 semanas. Independientemente de la historia de tratamiento y el genotipo, la RVS después de 12 semanas de terminado el tratamiento fue de 91,8% (191/208) en el grupo con tratamiento por 12 semanas y de 95,9%(168/172) en el grupo con tratamiento por 24 semanas, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre estos resultados ( $p=0,09$ ). Se realizó un análisis por subgrupo por subtipo de genotipo y se encontró que en pacientes con VHC genotipo 1a sin tratamiento previo, las RVS fueron de 92,2% (59/64) en el grupo con 12 semanas de tratamiento y de 92,9% (52/56) en el grupo con 24 semanas de tratamiento. En el caso de



pacientes con VHC genotipo 1b sin tratamiento previo, las RVS fueron de 100% en los dos grupos (22/22 y 18/18 respectivamente).

### ***Pacientes cirróticos con tratamiento previo***

Un ECA de Poordad y col.<sup>24</sup> publicado en el 2014 previamente descripto (TURQUOISE-II) evaluó la eficacia y seguridad de OPR+DSV+RBV por 12 o 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 cirróticos compensados que hayan recibido tratamiento previo y sin tratamiento previo. Para el caso del análisis de pacientes con tratamiento previo se separaron los resultados de RVS en tres grupos: a) respuesta nula al tratamiento, b) respuesta parcial al tratamiento y c) recaída previa después de tratamiento. Para el caso de VHC genotipo 1a en pacientes previamente tratados, las RVS en el grupo que recibió 12 semanas de tratamiento fueron de 80%, 100% y 93,3% respectivamente, mientras que en el grupo que recibió 24 semanas de tratamiento fueron 92,9%, 100% y 100% respectivamente. Para el caso de VHC genotipo 1b en pacientes previamente tratados fueron de 100%, 85,7%, 100% respectivamente, mientras que en el grupo que recibió 24 semanas de tratamiento fueron 100% en todos los subgrupos.

### **5.1 Guías de práctica clínica**

La asociación para el estudio de enfermedades del hígado de Argentina, la Asociación para el estudio de enfermedades del hígado de Europa y la Asociación para el estudio de enfermedades del hígado de Estados Unidos<sup>17,25,26</sup> publican en el año 2015 GPCs para el manejo de hepatitis C crónica. El resumen de las recomendaciones de estas tres guías para la utilización de esquema OPR es presentada en la **Tabla 1**. En estos tres documentos las recomendaciones coinciden para el manejo de VHC genotipo 1. Las indicaciones para VHC genotipo 4 sólo son tratadas por la GPC europea y estadounidense (La GPC Argentina no incluye recomendaciones para VHC genotipo 4) y difieren en la duración de tratamiento de OPR+RBV. Mientras que la GPC estadounidense recomienda el uso de OPR+RBV por 12 semanas ya sea en pacientes cirróticos o no cirróticos, la GPC europea diferencia este grupo de pacientes y recomienda OPR+RBV por 12 semanas en pacientes sin cirrosis y OPR+RBV por 24 semanas en pacientes con cirrosis compensada.

**Tabla 1. Indicaciones recomendadas para el uso de OPR de la Asociación de Estudios de Enfermedades del Hígado argentina, europea y estadounidense**

Genotipo/Esquemas	OPR+DSV	OPR+DSV+RBV	OPR+RBV
G1a	No recomendado	No cirrosis= 12s Cirrosis= 24s	No recomendado
G1b	No cirrosis= 12s	Cirrosis= 12s	No recomendado
G4 <sup>#</sup>	No recomendado	No recomendado	No cirrosis=12s* Cirrosis= 24s

S= semanas

# Sólo mencionado por GPC estadounidense y europea

\* La GPC estadounidense recomienda 12 semanas de tratamiento ya sea paciente cirrótico o no

La Organización Mundial de la Salud<sup>27</sup> (2014) y la Asociación Latinoamericana de Estudios del Hígado<sup>28</sup> (2013) no mencionan esquemas con OPR dentro de sus recomendaciones.

## 5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) en el año 2015 elaboró una ETS sobre el uso de OPR con o sin RBV para pacientes con hepatitis C. Se recomienda el uso de OPR+DSV+RBV por 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 1a sin cirrosis y VHC genotipo 1b con cirrosis y este mismo esquema por 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 1a con cirrosis. Además recomienda el uso de OPR+DSV para pacientes con VHC genotipo 1b sin cirrosis por 12 semanas. Para VHC genotipo 4 recomienda el uso de OPR+RBV sólo en pacientes sin cirrosis y con historia de tratamiento previo. En este documento se recomienda que el acceso a estas drogas debería ser manejado por una comisión especializada del Sistema de Salud de Inglaterra y que la decisión de prescripción debería hacerse de forma multidisciplinaria priorizando pacientes con las necesidades médicas menos alcanzadas.<sup>29</sup>

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and technologies in Health*) en el año 2015 elaboró una ETS sobre el uso de OPR+DSV con o sin RBV para pacientes con VHC genotipo 1. Esta menciona que la evidencia sugiere que el esquema tiene elevadas tasas de RVS y poca ocurrencia de eventos adversos para VHC genotipo 1b y para pacientes con VHC genotipo 1a combinado con RBV con un tratamiento de 12 semanas. En el caso de pacientes con VHC genotipo 1a y con cirrosis se



evidencia mayor efectividad con tratamiento por 24 semanas. No se encontraron estudios de costo-efectividad comparado con otras drogas.<sup>30</sup>

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de Andalucía en el año 2015 elaboró una ETS sobre el uso de OPR+DSV asociada o no a RBV para el manejo de pacientes con infección por VHC genotipo 1. Se recomienda que el esquema asociada o no a RBV durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1 (1a y 1b), independiente de su historia de tratamiento, presenta RVS a las 12 semanas entre 90 y 100 %, mostrándose superiores frente a cohortes históricas. El régimen sin RBV ha demostrado ser no inferior al mismo con RBV en los pacientes con genotipo 1b, a diferencia del genotipo 1a. En pacientes con cirrosis compensada se consiguen RVS después de 12 semanas del 92% y RVS de 96% después de 24 semanas de tratamiento.<sup>31</sup>

### **5.3 Políticas de cobertura**

El Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud de la República Argentina ni el Plan Médico Obligatorio de Argentina ni el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay ni la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil mencionan esquemas con OPR dentro de sus políticas de cobertura o recupero.<sup>32,33</sup>

Dos agencias financiadora privadas de Estados Unidos (AETNA y BlueCross Blueshields California) considera medicamento necesario el uso de esquema con OPR en pacientes con cirrosis compensada.<sup>34,35</sup>

### **5.4 Costos**

Actualmente el esquema de ritonavir/paritaprevir/ombistavir no ha sido aprobado para su comercialización en Argentina por lo que no se cuenta con costos locales.

## **6. CONCLUSIONES**

La evidencia es abundante y de buena calidad metodológica. Los esquemas con ombitasvir paritaprevir y ritonavir con o sin dasabuvir han demostrado lograr altas tasas de respuesta viral sostenida en diferentes grupos de pacientes, incluyendo pacientes cirróticos, con genotipos de VHC 1 y 4, comparables con la eficacia observada para otros esquemas con nuevas drogas. Aunque se encuentra contemplado por distintas guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias identificadas, su alto costo podría limitar la disponibilidad del tratamiento en los diferentes países.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Solis-Herruzo JA, Solis-Munoz P. [Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. Apr 2005;22(4):157-161.
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Feb 2011;17(2):107-115.
3. Szabo SM, Bibby M, Yuan Y, et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Annals of hepatology*. Sep-Oct 2012;11(5):623-635.
4. Vladimirovsky S, Silvina MM, Otegui L, et al. [Surveillance of viral hepatitis in Argentina: analysis of information from sentinel units 2007-2010]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. Mar 2013;43(1):22-30.
5. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. Nov 2002;36(5 Suppl 1):S21-29.
6. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. Aug 2005;9(3):383-398, vi.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. Nov 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
8. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. Feb 1997;112(2):463-472.
9. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology*. Apr 1999;29(4):1311-1316.
10. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. May 1998;27(5):1435-1440.
11. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*. Dec 26 2012;308(24):2584-2593.
12. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, et al. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology : WJG*. May 14 2013;19(18):2793-2798.
13. European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. Aug 2011;55(2):245-264.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. Mar 31 2011;364(13):1207-1217.
15. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. Jun 23 2011;364(25):2405-2416.
16. Taieb V, Pacou M, Ho S, et al. A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon-alpha and ribavirin in patients infected with genotype 1 Hepatitis C virus. *Journal of medical economics*. May 26 2015:1-10.
17. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology*. Jul 2015;63(1):199-236.
18. Dore GJ, Conway B, Luo Y, et al. Randomized trials of ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir+/-ribavirin vs telaprevir+pegIFN/ribavirin in adults with genotype 1 HCV. *Journal of hepatology*. Aug 27 2015.
19. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine*. May 22 2014;370(21):1983-1992.
20. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine*. Apr 24 2014;370(17):1594-1603.
21. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, 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-1): a randomised, open-label trial. *Lancet (London, England)*. Jun 20 2015;385(9986):2502-2509.
22. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine*. Apr 24 2014;370(17):1604-1614.
23. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. Aug 2014;147(2):359-365.e351.

24. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. May 22 2014;370(21):1973-1982.
25. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. United States of America: American Association for the Study of the Liver / Infectious Diseases Society of America / International Antiviral Society; 2014: <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed Agosto 2015.
26. Actualización de las Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. 2015. <http://www.aaeeh.org.ar/newweb/docs/AAEEH-Guia-tto-Hepatitis-C-Cronica.pdf> Accessed Septiembre 2015.
27. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. France: World Health Organization; 2014: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1). Accessed Agosto 2015.
28. Chavez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Annals of hepatology*. Mar-Apr 2013; 12 Suppl 2:s3-35.
29. Ombitasvir–paritaprevir–ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis C. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG483/documents/hepatitis-c-chronic-ombitasvirparitaprevirritonavir-with-or-without-dasabuvir-appraisal-consultation-document2>. Accessed Septiembre 2015.
30. Canadian Agency for Drugs and Health Technology. Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence. 2015. <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan2015/RC0632%20Holkira%20and%20Harvoni%20Final.pdf> Accessed Septiembre 2015
31. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir asociado o no, a Dasabuvir en pacientes con Hepatitis C Crónica. España, Andalucía: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2015: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/INFORME\\_SINTESIS\\_OMBI\\_PARI\\_RITO\\_DASA\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/INFORME_SINTESIS_OMBI_PARI_RITO_DASA_def.pdf). Accessed Septiembre 2015.
32. Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>.
33. Sitio Oficial: Fondo Nacional de Recursos. Uruguay: Fondo Nacional de Recursos (FNR); 2015: <http://www.fnr.gub.uy/>. Accessed agosto 2015.
34. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Estados Unidos: AETNA; 2015: [http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2014/GI/hepatitis\\_c.html](http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2014/GI/hepatitis_c.html). Accessed Agosto 2015.
35. VIEKIRA PAK (dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir) United States of America, California: BlueCross Blue Shields California; 2015: [https://www.blueshieldca.com/sites/medicare/documents/PA\\_CY2015\\_VIEKIRA%20PAK\\_dasabuvir,%20ombitasvir,%20paritaprevir,%20ritonavir\\_MCweb.pdf](https://www.blueshieldca.com/sites/medicare/documents/PA_CY2015_VIEKIRA%20PAK_dasabuvir,%20ombitasvir,%20paritaprevir,%20ritonavir_MCweb.pdf). Accessed Septiembre 2015.