

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Aspectos bioquímicos y farmacológicos de telaprevir

Raúl J. Andrade^{a,*} y Javier García-Samaniego^{b,c}

^aUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^bUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Carlos III, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Farmacocinética de telaprevir
Metabolismo de telaprevir
Inhibición NS3-4A
Inhibición CYP3A4

Telaprevir es el primero de una generación de medicamentos basados en ensamblar andamiajes moleculares con enzimas codificadas por el virus de la hepatitis C, las cuales son esenciales para su replicación y propagación. Telaprevir inhibe de forma reversible la serin proteasa NS3-4A del virus de la hepatitis C y es especialmente activo frente al genotipo 1, aunque, para que sea eficaz, requiere la asociación con interferón pegilado y ribavirina durante las 12 semanas que debe mantenerse su administración. Las propiedades fisicoquímicas de telaprevir son las de un compuesto muy poco soluble en agua y con tendencia a cristalizar, propiedades que dificultaron su formulación en una presentación oral estable. Telaprevir se absorbe eficazmente tras su administración oral, pero únicamente si se administra con alimentos, preferentemente ricos en grasas, ya que la ingesta en ayunas reduce notablemente la exposición sistémica. La dosis total diaria de telaprevir es de 2.250 mg y aunque por su farmacocinética se ha desarrollado en esquemas de dosificación cada 8 h, la eficacia se mantiene en pauta de administración cada 12 h. La cirrosis hepática compensada no requiere modificaciones de dosis. Telaprevir interacciona con otros muchos medicamentos debido a que es sustrato e inhibidor potente del CYP3A4 y de la glucoproteína P. El genotipo de *IL-28B* tiene una influencia limitada en la probabilidad de respuesta a la triple terapia con telaprevir.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biochemical and pharmacological features of telaprevir

ABSTRACT

Keywords:

Telaprevir pharmacokinetics
Telaprevir metabolism
NS3-4A inhibition
CYP3A4 inhibition

Telaprevir is the first of a new generation of drugs based on blocking the NS3-4A protease of hepatitis C virus (HCV), which is essential for viral reproduction, and is especially active against genotype 1 HCV. However, to be effective, telaprevir must be combined with pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. Telaprevir has poor solubility in water and tends to crystallize, properties that hamper its formulation as a drug intended for oral delivery. This agent is efficiently absorbed after oral administration, but only if administered with food (not low in fat), since fasting intake markedly reduces systemic exposure. The total daily dose is 2,250 mg. Because of its pharmacokinetics, telaprevir has been designed for administration every 8 hours but efficacy is maintained in a twice-daily dosing regimen. Dose adjustment is not required in compensated liver cirrhosis. Because it is a substrate and potent inhibitor of CYP3A4 and glycoprotein P, telaprevir has multiple drug-drug interactions. The *IL-28B* genotype has little influence on the likelihood of response to telaprevir triple combination therapy.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andrade@uma.es (R.J. Andrade).

Introducción

Hasta mediados de 2011, el tratamiento de la hepatitis C consistía en la utilización combinada de interferón pegilado (Peg-IFN), un inmunomodulador que activa el sistema inmune e inhibe la replicación viral, y ribavirina (RBV), un agente antiviral inespecífico que probablemente también inhibe la replicación viral y aclara el virus del hígado una vez que la replicación declina. Sin embargo, y a pesar de los avances indudables habidos en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en las últimas décadas, la erradicación efectiva del VHC en pacientes con infección crónica es todavía hoy un desafío, teniendo en cuenta que numerosos factores del virus y del huésped influyen en la respuesta al tratamiento antiviral. Entre los factores virales previos a la iniciación del tratamiento es indudablemente el genotipo el más determinante en las probabilidades de éxito¹. Los pacientes con genotipo 1, el predominante en Europa y España, son particularmente resistentes al tratamiento con la combinación de Peg-IFN y RBV, con tasas de curación variables pero no superiores, en general, al 50%^{2,3}, lo que significa que hay claramente necesidades terapéuticas no satisfechas en la hepatitis crónica C (HCC). Telaprevir (antes VX-950) es un agente antiviral con acción directa (AAD) sobre el VHC, genotipo 1⁴. El desarrollo y comercialización —conjuntamente con el de boceprevir, el otro AAD— de este agente ha abierto una nueva era en el tratamiento de la HCC, que se caracteriza por la incorporación de compuestos orales dirigidos contra el virus en sí mismo, de elevada potencia antiviral per se, y que en asociación al tratamiento combinado con Peg-IFN y RBV (y en nuevos esquemas también sin Peg-IFN y/o RBV) suponen una expectativa real de curación de esta enfermedad⁵. En el presente artículo se revisarán de forma resumida los aspectos farmacológicos y químicos (farmacocinética), y el mecanismo de acción y actividad antiviral (farmacodinámica) de telaprevir, haciendo énfasis en los aspectos relevantes para el clínico, ya que para un mayor detalle se remite al lector a revisiones en profundidad recientes sobre el tema^{6,7}, así como a la ficha técnica del producto⁸.

Antecedentes y bases farmacológicas de la actividad antiviral de telaprevir

El VHC es un virus ARN de una única cadena anclada, cuyo genoma consta de una longitud aproximada de 9.600 nucleótidos. Una vez en la célula del huésped, el VHC se une a los ribosomas y el genoma se traduce a una poliproteína de gran tamaño, que en el retículo endoplásmico de las células infectadas es procesada a su vez por proteasas celulares y extracelulares en proteínas estructurales (*core*, E1, E2, P7) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B y NS5B), todas ellas con significado funcional en el ciclo vital del virus. Las proteínas estructurales son esenciales para la formación de un virión completo, su salida de las células y su capacidad para infectar a otras células. Las proteínas no estructurales con ayuda de una polimerasa son necesarias para la replicación viral. Las modernas técnicas de diseño de medicamentos basados en estructuras químicas son especialmente adecuadas para el objetivo de ensamblar andamiajes moleculares con enzimas codificadas por agentes infecciosos, como el VHC, y que son esenciales para su replicación y propagación⁹. De las 4 enzimas virales esenciales en la homeostasis viral, las dianas más atractivas para el desarrollo de nuevos antivirales orales son la serin proteasa NS3-4A¹⁰ y la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B. La región NS3 codifica una serin proteasa, ARN helicasa y NTP asa. La región NS4A produce un cofactor para la serin proteasa. El producto de NS4B es una membrana en red que sirve como una especie de andamiaje para el complejo de replicación. La región NS5B codifica una polimerasa dependiente de ARN^{11,12}. La diana de los primeros AAD, telaprevir y boceprevir, es la proteasa NS3/4A debido a que parece preservada entre las diferentes cepas virales y, al realizar la escisión

inicial de la poliproteína, su desactivación interrumpe el ciclo vital del VHC.

Una serie de barreras logísticas y prácticas explicaban la dificultad para desarrollar moléculas orales con la capacidad de inhibir la proteasa NS3/4A del VHC¹³. De una parte, la enzima es estructuralmente poco adecuada para el anclaje de sustratos. Además se carecía de una validación sobre el hecho de que la inhibición de la proteasa fuese realmente relevante para inhibir la replicación viral in vivo del VHC, pero también de cultivos celulares o modelos animales no primates robustos de infección por el VHC, lo que obligaba a los investigadores a basar sus predicciones en una combinación del efecto de las moléculas testadas en cultivos celulares y su farmacocinética en el animal de experimentación como marcadores subrogados de eficacia, antes de ensayarlo en humanos¹⁴.

A pesar de estas dificultades, el éxito de los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana-1 estimuló enormemente a los investigadores en la búsqueda de moléculas con un mecanismo de acción similar sobre la proteasa NS3/4A. Los hitos que hicieron posible el desarrollo de esta nueva generación de moléculas con AAD fueron el desarrollo en 1999 del replicón del VHC, un ARN subgenómico que contiene todos los genes para replicar en hepatocitos de la línea del hepatoma Huh-7¹⁵, y, posteriormente, de un modelo de infección por genotipo 1 del VHC en hepatocitos fetales humanos¹⁴. Dichos modelos permitieron demostrar que la inhibición por parte de telaprevir de la proteasa NS3/4A resultaba sucesivamente en la inhibición del ARN-VHC en cultivos celulares y en una inhibición efectiva de la replicación viral¹³. En un siguiente paso, Vertex, la compañía propietaria de telaprevir, puso a punto un modelo murino que permitía medir in vivo la actividad expresada en hígado de la serin proteasa NS3/4A¹⁴. El impulso definitivo para el desarrollo preclínico de telaprevir lo proporcionó el inhibidor macrocíclico de la proteasa BILN 2061, desarrollado por Boehringer-Ingelheim, el primero de este grupo de fármacos en alcanzar la fase de investigación clínica¹⁶. Este compuesto, aunque no alcanzó el mercado farmacéutico por toxicidad cardíaca¹⁷, proporcionó la prueba de concepto necesaria para el desarrollo de los inhibidores de la proteasa al demostrar que en dosificación oral de hasta 500 mg cada 12 h inducía una inhibición de la replicación del VHC de hasta 3,0 log₁₀¹⁶.

Estructura química

Telaprevir es un inhibidor peptidomimético covalente y reversible de la NS3-4A proteasa del VHC sin efecto apreciable sobre otras serin proteasas, como trombina, quimiotripsina, tripsina, kaliceína y plasmina¹⁸. Es una molécula de pequeño tamaño, cuya fórmula molecular es C₃₆H₅₃N₇O₆ (fig. 1) y su peso molecular es 679,85⁸. El compuesto es muy poco soluble en agua y se metaboliza rápidamente a su *R*-diastereómero (VRT-127394), un metabolito mucho menos potente.

Las características fisicoquímicas de telaprevir —un compuesto altamente cristalino y muy escasamente soluble en agua— plantearon importantes problemas para su formulación en un fármaco viable y supusieron un reto industrial de gran magnitud, ya que el compuesto tendía a cristalizar en las primeras formulaciones usadas y, consiguientemente, la exposición oral a este era muy variable. Mediante sucesivos y laboriosos procesos químicos, el uso de la calorimetría isotérmica titriada fue, finalmente, el que permitió dilucidar los mecanismos de cristalización y diferenciar el papel de varios polímeros y surfactantes en los procesos, tanto de aceleración como de inhibición de la nucleación, y crecimiento de los cristales. Según estos estudios se pudo conseguir, en última instancia, una formulación oral con una excepcional estabilidad física, tanto para su almacenaje a temperatura ambiente manteniendo sus propiedades durante más de 3 años como para su dosificación para estudios toxicológicos y en fluidos fisiológicos simulados usados como marcador subrogado de su comportamiento in vivo¹³.

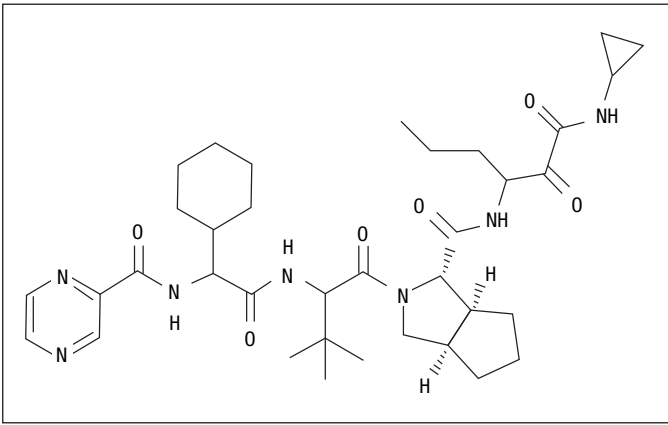


Figura 1. Estructura química de telaprevir.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de telaprevir se conocen a partir de estudios tanto en voluntarios sanos como en pacientes con hepatitis C (tabla 1). Mucha de esta información se recoge en la ficha técnica del producto, que periódicamente se actualiza⁸, y también en la documentación reportada por la compañía farmacéutica al FDA (Food and Drug Administration) Antiviral Drug Advisory Committee, y se refiere exclusivamente a población adulta¹⁹, ya que no se dispone de datos relevantes en sujetos mayores de 70 años y en la edad pediátrica.

Absorción y distribución

El compuesto se absorbe eficazmente tras su administración oral y alcanza su concentración máxima (C_{max}) a las 4-5 h de la ingestión de una dosis terapéutica aislada. La exposición sistémica al fármaco se incrementa —con una C_{max} , C_{min} y un área bajo la curva (AUC) mayores— cuando se administra en combinación con Peg-IFN y RBV^{8,19}, y no hay diferencias relativas al tipo de Peg-IFN utilizado, α -2a o α -2b²⁰. La absorción de telaprevir es óptima cuando se administra con una dieta estandarizada que contenga 20 g de grasa, y el AUC se reduce un 73% cuando se administra en ayunas, un 39% con una comida hipocalórica y baja en grasa (3,6 g de grasa) y un 26% con una comida hipocalórica rica en proteínas (9 g de grasa)²¹. En dicho estudio, una comida rica en grasa (56 g) incrementó el AUC de telaprevir aproximadamente un 20%²¹. Telaprevir es sustrato e inhibidor potente de la glucoproteína-P, y dicha característica explica algunas de las interacciones con otros fármacos²². El volumen de distribución aparente de telaprevir es de aproximadamente 252 l (mayor que el volumen total de agua corporal), con una variabilidad interindividual del 72%^{8,19}. Entre el 59 y el 76% del fármaco se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y glucoproteína ácida α_1 , y en menor medida a γ -globulinas¹⁹.

Metabolismo

Telaprevir presenta un importante metabolismo hepático en reacciones de hidroxilación, oxidación y reducción, dando lugar a distintos metabolitos detectados en plasma, orina y heces. Los principales metabolitos son un *R*-diasterómero (VRT-127394) 30 veces menos potente que telaprevir, ácido pirazinóico y un isómero M3 inactivo que resulta de la reducción del anillo α -ketoamídico. Telaprevir no inhibe los citocromos P-450 (CYP) 2D6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP1A2¹⁹, pero es sustrato e inhibidor potente del CYP3A4, la isoenzima microsomal más importante en el metabolismo de los xenobióticos en el ser humano, y esta propiedad explica las frecuentes interacciones entre telaprevir y otros fármacos, revisadas en otro artículo de esta

Tabla 1

Principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de telaprevir derivadas de estudios in vitro, en voluntarios sanos y en pacientes con hepatitis C^{8,19,20,31}

Buena absorción tras administración oral, preferentemente con alimentos ricos en grasa
La exposición sistémica aumenta asociado a Peg-IFN α -2a y RBV
Administración cada 7-9 h, posible cada 12 h manteniendo eficacia
Unión a proteínas plasmáticas 59-76%
Metabolismo hepático por CYP3A4 y otras enzimas y transportadores
Metabolismo por glucoproteína-P intestinal
Su principal metabolito, un <i>R</i> -diasterómero (VRT-127394), es prácticamente inactivo
La insuficiencia renal no modifica significativamente la eliminación
La insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) disminuye la exposición sistémica un 46%
Sustrato e inhibidor potente de la glucoproteína-P y del CYP3A4. Numerosas interacciones farmacológicas
Actividad similar frente a los subtipos 1a y 1b del genotipo 1
Su asociación a Peg-IFN α -2a ejerce un efecto sinérgico sobre la carga viral

Peg-IFN: interferón pegilado.

monografía, y que pueden resultar tanto en un incremento de la toxicidad²³ como en una reducción de eficacia de telaprevir y el fármaco con el que interacciona^{24,25}. El efecto de telaprevir sobre otros sistemas involucrados en el metabolismo o eliminación de fármacos, como los transportadores, se está investigando mediante modelos funcionales. Así, en líneas celulares HEK293 que sobreexpresan un único transportador, telaprevir se mostró como un inhibidor significativo de los transportadores renales OCT2 y MATE1, con una concentración inhibitoria (IC_{50}) de 6,4 y 23,0 mM, respectivamente, pero no se apreció efecto inhibitorio sobre OAT1 y OAT3. El compuesto también mostró capacidad inhibitoria sobre los transportadores hepáticos, con una IC_{50} de 2,2 mM para OATP1B1, 6,8 mM para OATP1B3 y 20,7 mM para OCT1²⁶. Estos resultados sugieren que también pueden existir interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre telaprevir y fármacos que son sustratos de transportadores hepáticos y renales.

Excreción

Tras la administración de una dosis oral única de 750 mg de ¹⁴C-telaprevir a voluntarios sanos se recupera un 82% en heces, un 12% en el aire espirado y un 1% en orina, oscilando la vida media de eliminación entre 4,0 y 4,7 h^{8,19}. Ello sugiere que el fármaco debe administrarse 3 veces al día para el mantenimiento de unos valores valle eficaces en plasma. Así, la dosificación considerada óptima durante la fase de desarrollo clínico del producto fue 750 mg (2 comprimidos de 375 mg)/8 h. Sin embargo, un régimen que mantiene la dosis total diaria de 2.250 mg/día pero en una pauta de 1.125 mg/12 h, en un estudio comparativo fue tan eficaz como el de 750 mg/8 h²⁰.

La insuficiencia renal parece tener un impacto limitado en la eliminación de telaprevir. En un estudio comparativo, las diferencias en los parámetros farmacocinéticos obtenidos con una dosis única de 750 mg en voluntarios con marcada insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) frente a las de los sujetos con función renal normal fueron escasas, estimándose un incremento del 21% en el AUC de telaprevir en el grupo de insuficiencia renal. Además, los efectos adversos fueron leves y no diferentes entre los sujetos con función renal normal o deteriorada²⁷. Sin embargo, la administración obligada de telaprevir con RBV en triple terapia es un importante factor limitante para su uso en pacientes con disfunción renal y, has-

ta el momento actual, no hay estudios o recomendaciones de expertos que incluyan este supuesto clínico²⁸.

A pesar de que telaprevir se ha utilizado en los ensayos clínicos de registro en pacientes con cirrosis²⁹, hay muy poca información acerca de la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de telaprevir. En pacientes cirróticos con grado funcional B de Child-Pugh, la exposición sistémica de telaprevir disminuye un 46% con respecto a los voluntarios sanos³⁰, aunque en el momento actual no se recomienda su uso en este grupo de pacientes. En pacientes con disfunción hepática leve (grado A de Child-Pugh) no se efectuaron modificaciones de dosis²⁹.

Propiedades farmacodinámicas

La eficacia de telaprevir para inhibir la replicación del genotipo 1 del VHC fue evidente en estudios *in vitro* utilizando cultivos celulares y el modelo de replicón¹⁴. En un estudio piloto orientado a examinar el efecto de telaprevir solo o asociado a Peg-IFN α -2a, en la cinética viral durante 14 días³¹, se incluyeron 20 pacientes con infección por VHC genotipo 1, de los que 4 recibieron placebo asociado a Peg-IFN α -2a, 8 una dosis de carga de 1.250 mg de telaprevir seguidos de 750 mg/8 h y los 8 restantes telaprevir con el mismo esquema de dosificación del grupo anterior asociado a Peg-IFN α -2a. Al finalizar el período de tratamiento (día 15) se observó un descenso promedio de la carga viral desde la basal de 1,09 log₁₀ en el grupo placebo y Peg-IFN α -2a, 3,99 log₁₀ en el grupo telaprevir y 5,49 log₁₀ en el grupo telaprevir y Peg-IFN α -2a, con un perfil bifásico en todos los grupos. En el día 15, la concentración de ARN-VHC era indetectable en el 50% de los pacientes con la combinación, frente a ninguno en el grupo de placebo y Peg-IFN α -2a y solo 1 en el grupo de telaprevir³¹.

Aunque las proteasas son específicas del genotipo se ha testado la eficacia de telaprevir frente a otros genotipos. En estudios *in vitro*, el compuesto demostró una actividad similar frente a los subtipos 1a y 1b, con una IC₅₀ de 20 nM, y también fue activo frente a otros genotipos, aunque de forma variable, con valores promedio de IC₅₀ de 16 nM para el genotipo 2, de 40 nM frente al genotipo 3a y de 130 nM para el genotipo 4a⁸.

En un ensayo clínico con pacientes infectados con genotipos 2 (n = 23) y 3 (n = 26) se evaluó la eficacia de un régimen de telaprevir durante 14 días en monoterapia, comparado con telaprevir o placebo durante el mismo período asociado a Peg-IFN α -2a y RBV (PR), y seguido en los 3 grupos por Peg-IFN α -2a y RBV durante 22 a 24 semanas adicionales³². En pacientes con genotipo 2, los 3 regímenes de tratamiento produjeron un marcado descenso de la carga viral en el día 15 de tratamiento, pero fue más pronunciado en los 2 grupos que recibían telaprevir, aunque la carga viral solo fue indetectable en el 40 (telaprevir + PR [TPR]) y el 22% (PR) frente a 0% (telaprevir); en el grupo de telaprevir en monoterapia, la respuesta virológica sostenida fue del 56%, frente al 100 (PR) y al 89% (TPR), respectivamente. Con respecto al grupo de genotipo 3, los valores de ARN-HVC descendieron muy ligeramente en los pacientes con telaprevir en monoterapia y marcadamente en los otros 2 grupos. Las tasas de respuesta virológica sostenida fueron del 50, 67 y 44% para pacientes que recibieron telaprevir en monoterapia, los que se trataron con TPR o PR, respectivamente. El *breakthrough* viral fue frecuente durante la monoterapia con telaprevir en ambos grupos. Este estudio demuestra que telaprevir es eficaz en inhibir la actividad del VHC en pacientes con genotipo 2, pero no en aquellos con genotipo 3, aunque la eficacia global del tratamiento no se incrementa con la triple terapia. De hecho, el fármaco no se recomienda en otros genotipos distintos al 1²⁸.

Aspectos farmacogenéticos

Uno de los avances más significativos en la identificación de los factores que impactan en la respuesta al tratamiento antiviral en la HCC provino de un análisis amplio del genoma en los pacientes par-

ticipantes en el estudio IDEAL, orientado a evaluar la eficacia del Peg-IFN α -2a frente a α -2b asociado a RBV³³. En dicho análisis se puso de manifiesto una asociación entre algunos polimorfismos (SNP) cercanos al gen de la interleucina *IL-28B*, que codifica para el IFN λ -3 y la respuesta al tratamiento antiviral³⁴. Para el SNP rs12979860, el genotipo más favorable se denomina CC y los menos favorables son CT y TT. Este descubrimiento coincidió cronológicamente con la finalización de los ensayos fase III de telaprevir y boceprevir. Un análisis por parte de la FDA de la colección de muestras de ADN de los pacientes participantes en los ensayos de registro de telaprevir confirmó, por una parte, la amplia variabilidad en la respuesta entre los pacientes del brazo control de Peg-IFN y RBV en línea con lo que había sido previamente publicado³⁴ y, por otra, mostró resultados contradictorios en los pacientes que recibían la triple terapia³⁵; en tanto que en el estudio ADVANCE para pacientes *naïve* las tasas de respuesta virológica sostenida fueron del 90 (CC), 71 (CT) y 73% (TT), en el estudio REALIZE no se apreciaron diferencias significativas entre los 3 genotipos en relación con la probabilidad de alcanzar respuesta virológica. Por ello, las guías actuales de práctica clínica no recogen una recomendación de determinar el genotipo de *IL-28B* previo al inicio de la triple terapia con telaprevir³⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fried MW. Viral factors affecting the outcome of therapy for chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord.* 2004;4 Suppl 1:S8-13.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
- Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, Van Vliet A, Van de Wetering de Rooij J, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology.* 2006;131:997-1002.
- Chung RT. A watershed moment in the treatment of hepatitis C. *N Engl J Med.* 2012;366:273-5.
- Perry CM. Telaprevir. A review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C. *Drugs.* 2012;72:619-41.
- Mathews SJ, Lancaster JW. Telaprevir. A hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther.* 2012;34:1857-82.
- European Medicines Agency. Telaprevir (Incivo): EU summary of product characteristics [consultado 14-12-2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
- Kolykhalov A, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication *in vivo*. *J Virol.* 2000;74:2046-51.
- Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. Characterization of the hepatitis C virus-encoded serine proteinase: determination of proteinase-dependent polyprotein cleavage sites. *J Virol.* 1993;67:2832-43.
- Rosen H. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2429-38.
- Davis G. Hepatitis C. En: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, editors. *Diseases of the liver.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 807-35.
- Kwong AD, Kauffman RS, Hurter P, Mueller P. Discovery and development of telaprevir: an NS3-4A protease inhibitor for treating genotype 1 chronic hepatitis C virus. *Nat Biotechnol.* 2011;29:993-1003.
- Perni RB, Almqvist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Courtney LF, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:899-909.
- Lohmann V, Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science.* 1999;285:110-3.
- Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, Calleja JL, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology.* 2004;127:1347-55.
- Vanwolleghem T, Meuleman P, Libbrecht L, Roskams T, De Vos R, Leroux-Roels G. Ultra-rapid cardiotoxicity of the hepatitis C virus protease inhibitor BILN 2061 in the urokinase-type plasminogen activator mouse. *Gastroenterology.* 2007;133:1144-55.

18. Chen SH, Tan SL. Discovery of small-molecule inhibitors of HCV NS3–4A protease as potential therapeutic agents against HCV infection. *Curr Med Chem.* 2005;12:2317–42.
19. Antiviral Drugs Advisory Committee. Telaprevir briefing document April 28, 2011 [consultado 12-1-2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/Committees/MeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisory-Committee/UCM252562.pdf>
20. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140:459-68 e451; quiz e414.
21. Van Heeswijk R, Boogaerts G, De Paepe E, Vangeneugden T, De Backer K, Beumont M, et al. The effect of different types of food on the bioavailability of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *Rev Antiviral Ther Infect Dis.* 2011;6:21. Abstract 19.
22. Garg V, Chandorkar G, Smith F, Smith F, Alves K, Van Heeswijk R. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1566-73.
23. Garg V, Van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology.* 2011;54:20-7.
24. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology.* 2012;55:1620-8.
25. Garg V, Chandorkar G, Yang Y, Adda N, McNair L, Alves K, et al. The Effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:431-9.
26. Kunze A, Huwyler J, Camenisch G, Gutmann H. Interaction of the antiviral drug telaprevir with renal and hepatic drug transporters. *Biochem Pharmacol.* 2012;84:1096-102.
27. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor Telaprevir. *J Hepatol.* 2011;54:S492.
28. Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, Dusheiko GM, Forns X, Jensen DM, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012;19 Suppl 2:1-26.
29. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28.
30. Adiwijaya B, Chandorkar G, Van Heeswijk R, McNair L, Kwo PY, Gordon S, et al. Effect of mild and moderate hepatic impairment on telaprevir pharmacokinetics. *Rev Antiviral Ther Infect Dis.* 2011;6:3. Abstract 1.
31. Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology.* 2007;46:640-8.
32. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology.* 2011;141:881-9.
33. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.
34. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461:399-401.
35. Pacanowski M, Amur S, Zineh I. New genetic discoveries and treatment for hepatitis C. *JAMA.* 2012;307:1921-2.
36. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guidelines by the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology.* 2011;54:1433-44.