
Perspectivas futuras en el tratamiento de la hepatitis crónica C

Fernández-Montero JV, Soriano V

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III, Madrid.

RESUMEN

Se exponen las principales líneas de investigación en nuevos fármacos y estrategias de tratamiento contra la hepatitis vírica tipo C. Esta es una enfermedad que supone un importante problema de salud pública, con más de 700.000 afectados en España y con una importante prevalencia entre las personas privadas de libertad. Las limitaciones del actual tratamiento contra la hepatitis vírica C han forzado la investigación de nuevos fármacos que se van sustanciando en dos líneas principales de productos, algunos de ellos pronto disponibles en el mercado: los inhibidores de la serín-proteasa NS3/4^a (telaprevir, boceprevir, danoprevir o vaniprevir) y los inhibidores de la RNA-polimerasa NS5B (RG-7128, RG-7227, Filibuvir, ANA-598), estos últimos en una fase de desarrollo algo más temprana. Previsiblemente habrá que utilizar estos nuevos fármacos añadidos al tratamiento estándar actual de interferón pegilado más ribavirina y en esas condiciones de uso todos estos fármacos han demostrado ya una mayor efectividad que el tratamiento estándar actual. A pesar de este esperanzador panorama, estos fármacos tienen limitaciones como el desarrollo de resistencias, la toxicidad o el poco conocimiento que tenemos de su efectividad en genotipos virales distintos del 1. No obstante su aparición abre muchas nuevas posibilidades en el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: hepatitis C; terapéutica; preparaciones farmacéuticas; investigación biomédica; toxicidad; salud pública; prisiones; España.

FUTURE PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

ABSTRACT

The main lines of research into new drugs and treatment strategies against type C viral hepatitis are described. This disease is a major public health problem, with more than 700,000 people affected by the illness in Spain and with a high degree of prevalence amongst prison inmates. Limitations on current treatment for viral hepatitis C have led to research into new drugs in the form of two main product lines, some of which are soon to be available on the market: NS3/4^a serine-protease inhibitors (telaprevir, boceprevir, danoprevir and vaniprevir) and the NS5B RNA polymerase inhibitors (RG-7128, RG-7227, Filibuvir, ANA-598). The latter are in a somewhat earlier stage of development. It is expected that these new drugs will have to be used alongside the current standard treatment of pegylated interferon plus ribavirin and under these conditions of use the new drugs have already shown greater effectiveness than the current standard treatment. Despite this encouraging perspective, the new medicines have limitations such as the development of resistances, toxicity, and the little knowledge available of their effectiveness on viral genotypes that are different from 1. That being said, their appearance opens up new possibilities in the treatment of this disease.

Key words: hepatitis C; therapeutics; Pharmaceutical Preparations; biomedical research; toxicity; public health; prisons; Spain.

Texto recibido: enero 2011

Texto aceptado: febrero 2011

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) supone un importante problema de salud pública, con aproximadamente 175 millones de personas infectadas en todo el mundo. Se estima que la prevalencia de hepatitis crónica C en la población española oscila entre el 1,5 y el 2,5%. Es mayor en la población penitenciaria, fundamentalmente debido al antecedente de adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) en una relativamente elevada proporción de reclusos. La existencia de vías comunes de infección con el VIH hace que la coinfección VIH-VHC sea elevada entre la población penitenciaria con antecedentes de ADVP. Al cabo de años, la infección crónica por VHC se asocia con una mayor incidencia de cirrosis hepática y hepatocarcinoma.

En la actualidad, y dado que no existe una vacuna frente al VHC, el tratamiento de la hepatitis crónica C se basa en la combinación de interferón pegilado alfa (pegIFN) y ribavirina (RBV). No obstante, dada su menor eficacia en ciertos grupos de pacientes (p.e., VHC genotipos 1 y 4, coinfección con VIH) y el desarrollo frecuente de efectos adversos, nuevos antivirales frente al VHC están en últimas fases de desarrollo clínico. Son los denominados DAA (*direct acting antivirals*) y en un primer momento se trata de inhibidores de la polimerasa o la proteasa del VHC.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 700.000 personas presentan infección crónica por VHC en España¹, lo que supone una tasa de prevalencia intermedia, en la línea de la existente en la mayoría de países europeos occidentales. La población penitenciaria española presenta prevalencias de hepatitis crónica C significativamente superiores, hasta de un 25% en un estudio². A lo largo de la última década, y gracias a la implementación de programas de prevención y control de enfermedades en las cárceles, junto a programas de reducción de daños y de promoción de la salud, esta prevalencia ha disminuido considerablemente desde cifras próximas al 50% a finales de los 90. Del mismo modo, las tasas de seroconversión para el VHC en las cárceles españolas han disminuido desde un 5% en 1998 al 1,5% en 2008. En lo referente a la distribución de genotipos del VHC, un estudio sobre 800 reclusos de un centro penitenciario español³ demostró un predominio del genotipo 1 (51%) frente a un 30% de pacientes con genotipo 3 ó un 17% con genotipo 4.

REGÍMENES TERAPÉUTICOS ACTUALES

En la actualidad existe un consenso generalizado acerca de la eficacia del tratamiento combinado con pegIFN y RBV para el tratamiento de la hepatitis crónica C. Múltiples estudios han puesto de manifiesto la superioridad del tratamiento con PegIFN α -2a o α -2b sobre el interferón estándar o pegIFN sólo⁴⁻⁶. Además, un metaanálisis de 12 estudios comparativos de pegIFN α -2a y α -2b⁷ mostró una mayor tasa de respuesta viral sostenida (RVS) con pegIFN α -2a respecto a α -2b. A pesar de ello, las guías actuales⁸⁻¹⁰ recomiendan indistintamente el uso de cualquiera de los dos tipos de pegIFN en combinación con RBV como tratamiento de elección.

NUEVOS ANTIVIRALES

Como es bien conocido, el tratamiento antiviral basado en la combinación de pegIFN y RBV presenta muchas limitaciones. En primer lugar, la eficacia del tratamiento es altamente dependiente de factores tanto del paciente, como del virus o del tratamiento. La presencia de coinfección con VIH, frecuente en el ámbito penitenciario, condiciona unas menores tasas de RVS, como han confirmado diversos estudios^{11,12}. De un modo análogo, ciertas condiciones clínicas (síndrome depresivo grave, cirrosis descompensada, etc.) contraindican el uso de terapias basadas en pegIFN, limitando en gran manera el tratamiento de la hepatitis C en estos pacientes. Por otra parte, otros factores dependientes del paciente, como la edad avanzada, el sexo masculino o la raza negra se asocian con menores tasas de RVS^{13,14}.

El genotipo del VHC juega un papel muy importante en la obtención de RVS al tratamiento. Las tasas de RVS en pacientes infectados con genotipos 1 ó 4 ronda el 50%, en comparación con el 85% obtenido en los portadores de los genotipos 2 ó 3⁷. Otros factores virales, como una carga viral mayor de 6×10^5 UI/mL, también se asocian con una peor respuesta al tratamiento con pegIFN y RBV⁶.

Por último, ciertos factores dependientes del tratamiento juegan un importante papel en la obtención de RVS. En concreto, el empleo de dosis de RBV mayores de 10,6 mg/kg se ha asociado a una mayor tasa de RVS¹⁵.

Dadas estas limitaciones, es una prioridad el desarrollo de nuevos antivirales y modalidades estratégicas que permitan obtener mayores tasas de curación en la hepatitis crónica C, con una menor incidencia de efectos adversos. Además, deben ser aplicables en pacientes con cirrosis descompensada.

Inhibidores de proteasa	Inhibidores de polimerasa		Inhibidores de NS5A
	Análogos de nucleósido	No análogos de nucleósido	
<ul style="list-style-type: none"> • Telaprevir • Boceprevir • Danoprevir • Vaniprevir • BI-1335 • TMC-435 • GS-9256 	<ul style="list-style-type: none"> • RG-7128 • PSI-7851 	<ul style="list-style-type: none"> • GS-9190 • Filibuvir • BI-7127 • ANA-598 • VX-222 • VCH-759 	<ul style="list-style-type: none"> • BMS-790052

Tabla I. Nuevos antivirales en fases más avanzadas de desarrollo

Inhibidores de proteasa	Análogos de nucleósidos	No análogos de nucleósidos
<ul style="list-style-type: none"> • Interacción con tríada catalítica • Actividad genotipo-dependiente • Alta selección de resistencias 	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de sustratos naturales • Necesidad de fosforilación • Terminadores de cadena • Actividad frente a diversos genotipos • Alta barrera genética 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición alostérica • Actividad genotipo-dependiente • Alta selección de resistencias • Influenciables por polimorfismos

Tabla II. Características fundamentales de las nuevas clases de antivirales.

Inhibidores de la serín-proteasa NS3/4A

El genoma del VHC es una cadena única de RNA, de unos 10.000 nucleótidos de longitud. Durante la transcripción del RNA viral se obtiene una poliproteína de unos 3.300 aminoácidos, a partir de la cual se liberan tanto proteínas estructurales como no estructurales. El dominio amino-terminal de la proteína NS3 forma con el cofactor NS4A una serín-proteasa responsable de la escisión de la poliproteína del VHC en 4 proteínas funcionales no estructurales. La importancia en el ciclo replicativo del VHC de la serín-proteasa NS3/4A radica en que la replicación viral no puede iniciarse hasta que todas las proteínas han sido escindidas a partir de la poliproteína inicial.

Hasta el momento se han desarrollado dos clases principales de inhibidores frente a la serín-proteasa NS3/4A del genotipo 1 del VHC, los inhibidores covalentes, como el Telaprevir y el Boceprevir, derivados de las α -cetoamidas; y los no covalentes, tanto los lineales que contienen un ácido carboxílico (p.e., BI-1335) como los derivados de las sulfonas (p.e., BMS-650032, danoprevir y vaniprevir).

Telaprevir

Es un inhibidor peptidomimético de la serín-proteasa NS3/4A que se une de modo covalente aunque reversible a la proteasa del VHC con un patrón lento de unión y disociación¹⁶. Telaprevir ha demostrado su

eficacia en el estudio de fase II PROVE-1¹⁷, en el que se compararon regímenes basados en la combinación de Telaprevir durante 12 semanas junto con pegIFN y RBV durante 12, 24 y 48 semanas, frente a una pauta estándar con pegIFN y RBV durante 48 semanas. La tasa de RVS fue significativamente superior en los grupos de Telaprevir (61-67%) en comparación con el tratamiento estándar (41%). Asimismo, el estudio PROVE-3¹⁸ valoró la eficacia de Telaprevir en pacientes con fracaso terapéutico previo a interferón, mostrando tasas de RVS significativamente superiores al tratamiento estándar (51-53% vs 14%, respectivamente).

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con telaprevir fueron la aparición de exantema, anemia y síntomas gastrointestinales, que motivaron el abandono del tratamiento en un 18% de los pacientes en comparación con un 4% en la rama del tratamiento estándar. En términos de aparición de resistencias, un 7% de pacientes en tratamiento con Telaprevir seleccionó cepas del VHC resistentes al Telaprevir, de un modo especial los pacientes infectados con el subtipo 1a.

Los estudios de fase III ADVANCE¹⁹ e ILLUMINATE²⁰ han mostrado la superioridad de la triple terapia con Telaprevir, PegIFN y RBV sobre el tratamiento estándar con PegIFN y RBV, mostrando tasas de RVS significativamente superiores. Se espera la aprobación de telaprevir en España para finales de 2011.

Boceprevir

Es un inhibidor covalente lineal de la serín-proteasa. El estudio de fase II SPRINT-1²¹ mostró la superioridad de la triple terapia basada en Boceprevir+PegIFN+RBV sobre la terapia estándar, con tasas de RVS significativamente superiores (54-75% vs 38%). Estos hallazgos se han confirmado en los ensayos de fase III SPRINT-2²², en pacientes naïve a pegIFN infectados por genotipo 1 y en el estudio RESPOND-2²³, en pacientes con fracaso previo a tratamiento estándar. En estos estudios, el tratamiento con boceprevir se asoció con aparición de anemia y de sintomatología gastrointestinal, que motivaron el abandono del tratamiento hasta en un 15% de los pacientes.

Telaprevir se administrará 2 veces al día durante 12 semanas, mientras que Boceprevir se administrará durante todo el tratamiento (24-48 semanas) tres veces al día. La duración del tratamiento (24-48 semanas) se adaptará a la presencia de respuesta virológica en las semanas 4 a 12. Como en el caso de Telaprevir, se espera la aprobación de Boceprevir en España para finales de año.

Otros inhibidores de NS3/4A

Otros inhibidores de la proteasa del VHC se encuentran en distintas fases de desarrollo. Danoprevir es un inhibidor no covalente macrocíclico, que también ha demostrado actividad frente a genotipos 2 y 3 del VHC²⁴. Los resultados a 12 semanas en el ensayo de fase II ATLAS²⁵ han mostrado la superioridad de la triple terapia con Danoprevir, pegIFN y RBV frente al tratamiento estándar. Dadas sus características farmacocinéticas y su metabolismo hepático a través del citocromo P450, el tratamiento con Danoprevir requerirá potenciación con Ritonavir²⁶.

Otros fármacos de esta familia como BI-1335, TMC-435 o Vaniprevir se encuentran en diversas fases de desarrollo, mostrando resultados prometedores en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

Inhibidores de la RNA polimerasa NS5B

La polimerasa NS5B del VHC es una polimerasa dependiente de RNA que desempeña un papel crítico

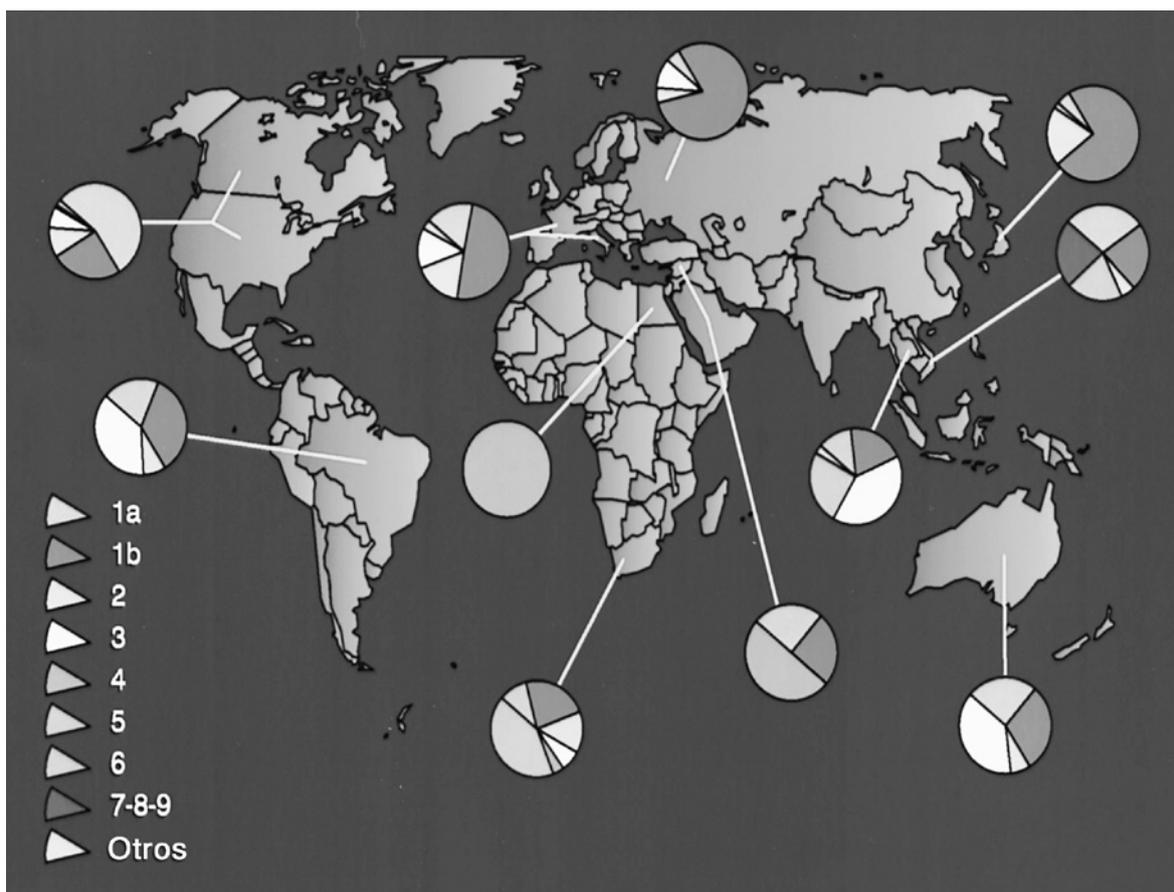


Figura 1. Distribución mundial de genotipos de VHC.

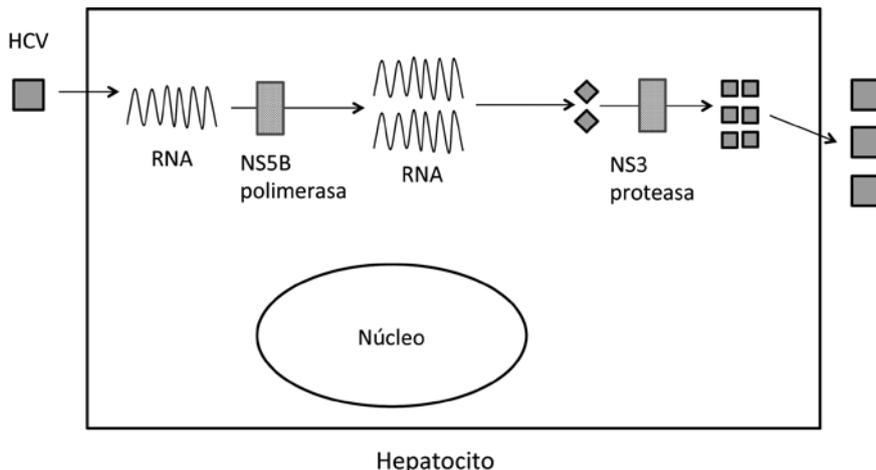


Figura 2. Ciclo vital del VHC.

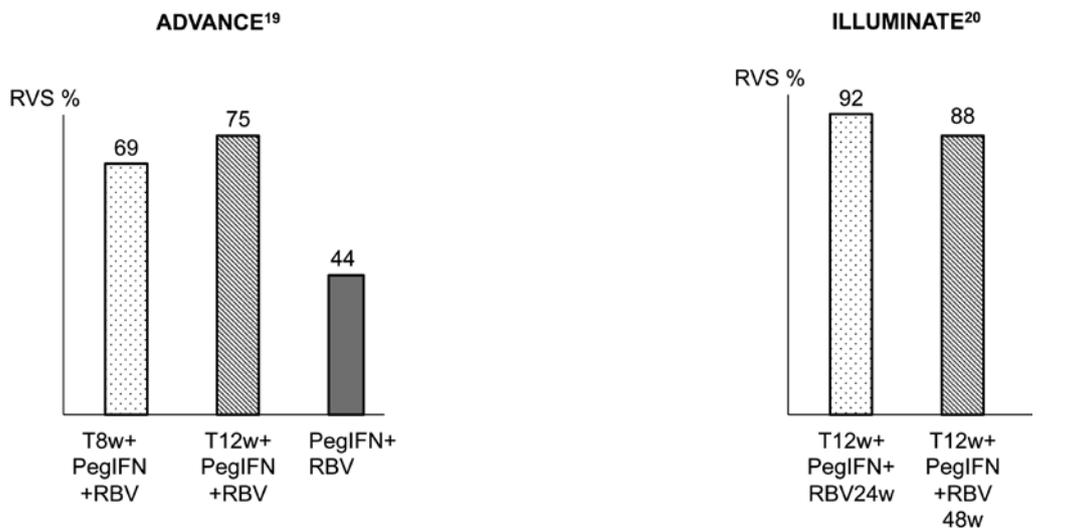


Figura 3. Resultados de ensayos de fase III con Telaprevir en pacientes no pretratados.

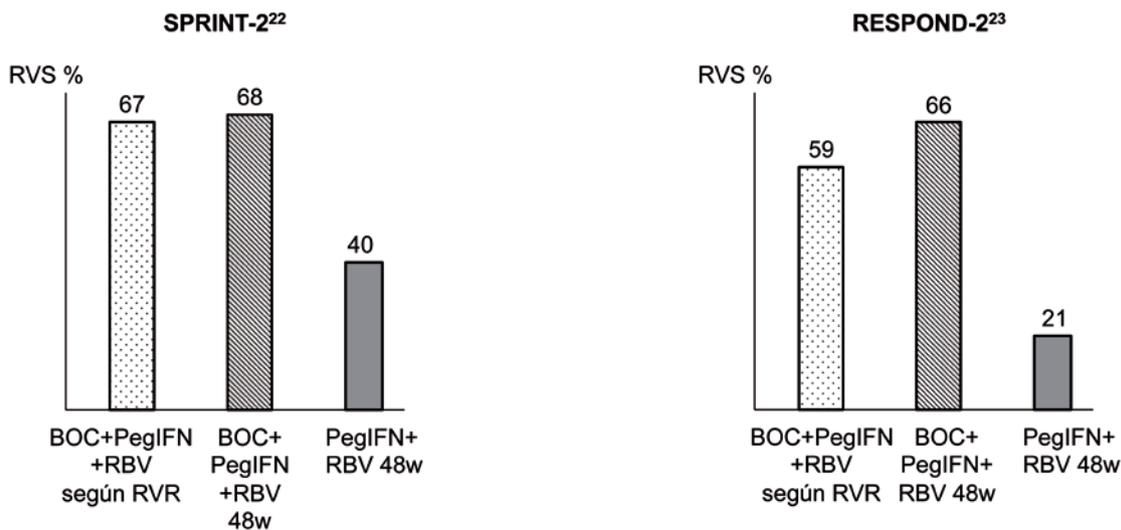


Figura 4. Resultados de ensayos de fase III con Boceprevir.

en la replicación viral. Por ello, se han desarrollado inhibidores que tienen esta enzima como diana específica. En la actualidad existen dos familias distintas de inhibidores de la polimerasa, los análogos y los no análogos de nucleósidos. Cabe señalar que los inhibidores de la polimerasa análogos de nucleósidos son los únicos antivirales frente al VHC que presentan actividad frente a todos los genotipos virales.

Inhibidores de la polimerasa análogos de nucleósidos

El RG-7128 es un profármaco de PSI-6130, un análogo de citidina, que en la actualidad se encuentra en ensayos clínicos de fase II. En ensayos previos, este fármaco ha mostrado una alta especificidad para el VHC, con mínima toxicidad celular y afectación del DNA mitocondrial, a diferencia de lo que sucede con muchos de los análogos de nucleósidos empleados en el tratamiento del VIH. Este fármaco actúa como terminador de cadena tras experimentar trifosforilación intracelular, impidiendo la elongación de la incipiente cadena de RNA viral.

Los resultados preliminares del ensayo de fase IIb PROPEL²⁷ sobre 408 pacientes infectados con genotipos 1 ó 4 mostraron la superioridad de un régimen basado en la combinación de RG-7128 y pegIFN α + RBV durante 8-12 semanas, seguido de pegIFN α y RBV hasta completar 24 ó 48 semanas de tratamiento. La tasa de respuesta viral rápida (RVR) fue del 62% en el grupo de triple terapia en comparación con 18% en el grupo de tratamiento estándar. A las 12 semanas del estudio, un 80-87% de los pacientes con triple terapia presentaban carga viral indetectable, en comparación con 49% en el grupo control.

El estudio INFORM-1²⁸ ha evaluado la eficacia de un régimen de tratamiento sin pegIFN en pacientes infectados con genotipo 1. Se examinó la eficacia de una combinación de dos fármacos orales, el RG-7128 (análogo de nucleósido) y el RG-7227 (inhibidor de la proteasa). Tras 14 días de tratamiento, se evidenció una disminución media de la carga viral del VHC de 5,1 log¹⁰. Los resultados de este estudio muestran por vez primera que regímenes sin pegIFN podrían ser eficaces en el tratamiento de la hepatitis crónica C.

Por último, cabe señalar que en los estudios realizados hasta la fecha no se han identificado resistencias en pacientes en tratamiento con RG-7128, lo cual podría indicar una barrera genética más elevada que la observada para los inhibidores de la proteasa o los inhibidores de la polimerasa no análogos de nucleósidos. Asimismo, el perfil de seguridad de RG-7128 parece ser muy favorable, siendo los efectos adversos más significativos la aparición de cefalea y xerostomía.

Inhibidores de la polimerasa no análogos de nucleósidos

Mientras que los análogos de nucleósidos actúan como terminadores de cadena, los inhibidores de la polimerasa no análogos de nucleósidos interactúan con la polimerasa en un lugar fuera del centro catalítico, produciendo cambios alostéricos en la enzima que afectan críticamente su función. Al presentar diferentes sitios de unión a la polimerasa, la aparición de resistencias cruzadas entre fármacos de esta clase es escasa y podría permitir la combinación de varios de ellos.

Diversos fármacos de esta familia se encuentran en diferentes fases de desarrollo. Filibuvir es un inhibidor altamente selectivo y de elevada potencia, que ha demostrado su eficacia en un ensayo de fase II²⁹ en combinación con pegIFN y RBV. La selección de la mutación M423I/V en la polimerasa disminuye significativamente su actividad. GS-9190 es un derivado de la imidazopiridina, que ha demostrado eficacia en ensayos de fase I, mostrando un patrón de inhibición dosis-dependiente³⁰. Otros fármacos, como ANA-598, están evaluándose en estudios de fase II³¹, mientras que VCH-759 o BI-7127 se encuentran en fases más iniciales de desarrollo^{32,33}.

EL FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C

La aparición de nuevos antivirales para el tratamiento de la hepatitis crónica C supone un importante paso adelante para mejorar la respuesta al tratamiento de esta enfermedad y para aportar soluciones a los muchos pacientes que o bien han fracasado al tratamiento actual o bien no son candidatos a recibir pegIFN y RBV. La evidencia disponible hasta el momento subraya la elevada eficacia de los inhibidores de la proteasa³⁴, así como la elevada barrera genética y eficacia contra diversos genotipos de los inhibidores de la polimerasa análogos de nucleósidos. No obstante, existen ciertas dudas acerca de algunos aspectos relacionados con los nuevos tratamientos para el VHC. En primer lugar parece previsible que sea necesario el uso de pegIFN y RBV con la mayoría de estos nuevos fármacos, al menos en un primer momento. Esto puede continuar penalizando y limitando el beneficio de la nueva medicación. El estudio INFORM-1²⁸ está valorando la eficacia de un régimen sin interferón, basado en la combinación de un inhibidor de la proteasa y otro de la polimerasa. A pesar de los esperanzadores resultados que está arrojando este estudio, la aparición de regímenes terapéuticos sin interferón aplicables a un amplio espectro de pacientes puede demorarse en el tiempo.

La aparición de resistencias a los antivirales supone otra limitación importante de los nuevos antivirales³⁵. La resistencia a los inhibidores de la proteasa puede conferir resistencia cruzada a otros fármacos de la misma familia, lo que complicará el rescate del subgrupo de pacientes con fracaso. Asimismo, es necesario clarificar la persistencia de las mutaciones a lo largo del tiempo, aunque algunos datos sugieren que la mayoría de virus mutantes resistentes desaparecen al cabo de dos años³⁶.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los nuevos antivirales frente al VHC han sido diseñados para ser utilizados en pacientes infectados con genotipo 1, por lo que la eficacia frente a otros genotipos ha de ser clarificada. Las importantes diferencias genéticas entre los genotipos 1 y 3 explican que la actividad de los inhibidores de la proteasa y la potencia de los inhibidores de la polimerasa no nucleósidos sea escasa o nula frente al genotipo 3³⁷. Frente a genotipos 2 y 4 puede ser reconocible, pero generalmente es también escasa. Finalmente, queda por determinar el papel que las terapias específicamente dirigidas pueden jugar en el tratamiento de grupos especiales de pacientes, como pueden ser aquellos coinfectados con el VIH, cirróticos descompensados o aquellos que no han respondido o han presentado recidivas con tratamientos previos basados en pegIFN y RBV.

CONCLUSIONES

El desarrollo de nuevos fármacos con actividad frente al VHC abre nuevas posibilidades para el tratamiento de esta enfermedad. Estos antivirales pueden permitir obtener mejores tasas de curación con una menor duración de tratamiento. Por el momento, la toxicidad y el desarrollo de resistencias son las limitaciones más importantes de estos medicamentos. Aunque en un primer momento se administren junto a pegIFN y/o RBV, es previsible que luego lo hagan en combinaciones sin ellos. No hay duda, se ha iniciado una revolución en el tratamiento de la hepatitis C.

CORRESPONDENCIA

Dr. Vicente Soriano
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Carlos III, Madrid

REFERENCIAS

1. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 113-7.
2. Hernández-Fernández T, Arroyo-Cobo JM. Resultados de la experiencia española: una aproximación global al VIH y al VHC en prisiones. *Rev Esp Sanid Penit* 2010; 12: 86-90.
3. Saiz de la Hoya P, Bedia M, Murcia J, Cebriá J, Sánchez-Paya J, Portilla J. Factores predictivos de infección por el VIH, VHC y coinfección en la población reclusa de una prisión española. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 53-7.
4. 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: 958-965.
5. Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Martin G, Goncales F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
6. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin 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: 346-355.
7. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010; 51: 1176-84.
8. Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49: 1335-74.
9. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. [revista online] 2006 Oct. [consultado 04/11/2010]. Disponible en <http://www.aeeh.org/doc/ConsensoVHB-VHC.pdf>.
10. Saiz de la Hoya P, Marco A. Grupo de expertos para las recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el medio penitenciario. Recomendaciones de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en el medio penitenciario. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 551-9.
11. Torriani F, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Glez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.

12. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: The PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 972-82.
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: 958-965.
14. Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Martinos G, Goncales F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
15. Fried M, Hadziyannis S. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (suppl 2): 47-54.
16. Perni R, Almquist S, Byrn R, Byrn R, Chandorkar G, Chaturvedi P, Courtney L, 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.
17. McHutchison J, Everson G, Gordon S, Gordon S, Jacobson I, Sulkowski M, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827-38.
18. McHutchison J, Manns M, Muir A, Terrault N, Jacobson I, Afdhal N, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292-303.
19. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G. Telaprevir combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 211.
20. Sherman K, Flamm S, Afdhal N. Telaprevir combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of phase 3 ILLUMINATE study. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract LB-2.
21. Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705-16.
22. Poordad F, McCone J, Bacon B. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for treatment-naïve patients with HCV genotype 1: SPRINT-2 final results. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract LB-4.
23. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling J, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 216.
24. Forestier N, Larrey D, Guyader D, Marcellin P, Rouzier R, Patat A, et al. Treatment of chronic HCV genotype 1 patients with the NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 leads to rapid reductions in plasma HCV-RNA: results of a phase 1b multiple ascending dose study. *Hepatology* 2008; 48 (suppl): 1132A.
25. Terrault N, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, et al. Phase II randomized, partially-blind, parallel-group study of oral danoprevir (RG-7227) with pegIFN α plus ribavirin in treatment-naïve genotype 1 patients with chronic hepatitis C: results of planned week 12 interim analysis of the ATLAS study. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 32.
26. Haznedar J, Fretland J, Leong G, Blotner S, Hill T, Smith P, et al. Impact of low-dose ritonavir boosting on the pharmacokinetics of danoprevir (RG-7227; ITMN-191), a highly potent and selective inhibitor of the HCV NS3/4A protease. *J Hepatol* 2010; 52 (suppl): 293.
27. Jensen D, Wedemeyer H, Herring R, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. High rates of early viral response, promising safety profile and lack of resistance-related breakthrough in HCV GT 1/4 patients treated with RG-7128 plus pegIFN-alfa-2a/RBV: planned week 12 interim analysis from the PROPEL study. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 81.

28. Gane E, Roberts S, Stedman C, Angus P, Ritchie B, Elston R, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG1728) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010; 376: 1467-75.
29. Jacobson I, Pockros P, Lalezari J, Lawitz E, Rodríguez-Torres M, DeJesus E, et al. Virologic response rates following 4 weeks of filibuvir in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronically infected HCV genotype 1 patients. *J Hepatol* 2010; 52 (suppl): 465.
30. Harris J, Bae A, Sun S, Svarovskaia E, Miller M, Mo H. Antiviral response and resistance analysis of treatment-naïve HCV-infected subjects receiving single and multiple doses of GS-9190. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 833.
31. Lawitz E, Rodríguez-Torres M, Rustgi V, Hassanein T, Rahimy M, Crowley C, et al. Safety and antiviral activity of ANA-598 in combination with pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic HCV patients. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 31.
32. Cooper C, Lawitz E, Ghali P, Rodríguez-Torres M, Anderson FH, Lee SS, et al. Evaluation of VCH-759 monotherapy in hepatitis C infection. *J Hepatol* 2009; 51: 39-46.
33. Larrey D, Benhamou Y, Lohse A, Trepo C, Mölleken C, Bronowicki JP, et al. BI-207127 is a potent HCV RNA polymerase inhibitor during 5 days monotherapy in patients with chronic hepatitis C. 60th AASLD, November 2009, Boston, MA. Abstract 1599.
34. Michaels A, Nelson D. New therapies in the management of hepatitis C virus. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 196-201.
35. Soriano V, Vispo E, Poveda E, et al. Direct acting antivirals against hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother*. In press.
36. Zeuzem S, Sulkowski M, Zoulim F, Sherman E, Alberti A, Wei LJ, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: interim analysis of the EXTEND study. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 227.
37. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, Lebray P, Backer K, Ghysset A, et al. Activity of telaprevir monotherapy or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 4 hepatitis C patients: final results of study C210. 61th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Boston, MA; October 29-November 2, 2010. Abstract 828.