

**EFFICACIA E TOLLERABILITA' DI
PEG-INTERFERON ALFA 2a
VERSUS
PEG-INTERFERON ALFA 2b
NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI
DA EPATITE CRONICA HCV-CORRELATA,
GENOTIPO 1B.**

**UNITÀ OPERATIVA UNIVERSITARIA DI
MALATTIE INFETTIVE
FOGGIA**

Paestum, 13 maggio 2004

Background

- La terapia di scelta per la cura dell'epatite cronica HCV-correlata è rappresentata dall'associazione di interferone pegylato, somministrato sc una volta la settimana, e ribavirina.
- In commercio vi sono due tipi di interferone pegylato, la cui struttura chimica è frutto del legame covalente fra una molecole di polietilenglicole (PEG) e l' IFN ricombinante alfa 2a (PEG-IFN alfa 2a, P.M. 40 KD) o alfa 2b (PEG-IFN alfa 2b, P.M. 12 KD).

VANTAGGI DELLA PEGILAZIONE

- Ridurre la clearance renale, con aumento dell'emivita plasmatica
- Riduzione dell' antigenicità e della immunogenicità del farmaco
- Aumento della solubilità
- Protezione dalla proteolisi
- Riduzione della tossicità
- Aumento della aderenza alla terapia (somministrazione settimanale)

12 KD - PEG INTRON

LE FASI FARMACEUTICA E FARMACOCINETICA CONDIZIONANO LA FASE FARMACODINAMICA

**Buona
diffusibilità**



FARMACO
nella formulazione
farmaceutica

disintegrazione

FARMACO

presentato al sito di
assorbimento

dissoluzione

FARMACO

in soluzione nei liquidi
biologici

I FASE FARMACEUTICA

-tempo di disintegrazione
-tempo di solubilizzazione

ASSORBIMENTO

-gastrointestinale
-intramuscolare
-sottolinguale
-polmonare
-oculare
-sottocutaneo
-ecc.

METABOLISMO

-attivazione
-inattivazione
-trasformazione in
composti coniugati



II FASE FARMACOCINETICA

COMPARTIMENTO
PERIFERICO (tissutale)

COMPARTIMENTO
CENTRALE (ematico)
FARMACO libero ↔ FARMACO legato

SECREZIONE

-urinary
-biliare
-polmonare
-salivare
-cutanea
-lattea

riassorbimento
- tubulare
- enteroepatico

SITO DI
AZIONE

III FASE FARMACODINAMICA

-a livello dei recettori
tissutali specifici
-sede dell'effetto
tossico e terapeutico

enzimi metabolizzanti

distribuzione



i.v.
i.m.
p.o.



40 KD - PEGASYS

LE FASI FARMACEUTICA E FARMACOCINETICA CONDIZIONANO LA FASE FARMACODINAMICA

Scarsa diffusibilità



FARMACO
nella formulazione
farmaceutica

disintegrazione

FARMACO

presentato al sito di
assorbimento

dissoluzione

FARMACO

in soluzione nei liquidi
biologici

I FASE FARMACEUTICA

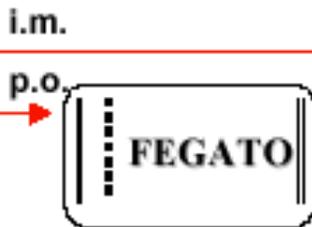
- tempo di disintegrazione
- tempo di solubilizzazione

ASSORBIMENTO
-gastrointestinale
-intramuscolare
-sottolinguale
-polmonare
-oculare
-sottocutaneo
-ecc.

II

FASE FARMACOCINETICA

METABOLISMO
-attivazione
-inattivazione
-trasformazione in
composti coniugati



COMPARTIMENTO
PERIFERICO (tissutale)

COMPARTIMENTO
CENTRALE (ematico)

FARMACO libero ↔ FARMACO legato

SECREZIONE

- biliare
- polmonare
- salivare
- cutanea
- lattea

riassorbimento
- tubulare
- enteroepatico



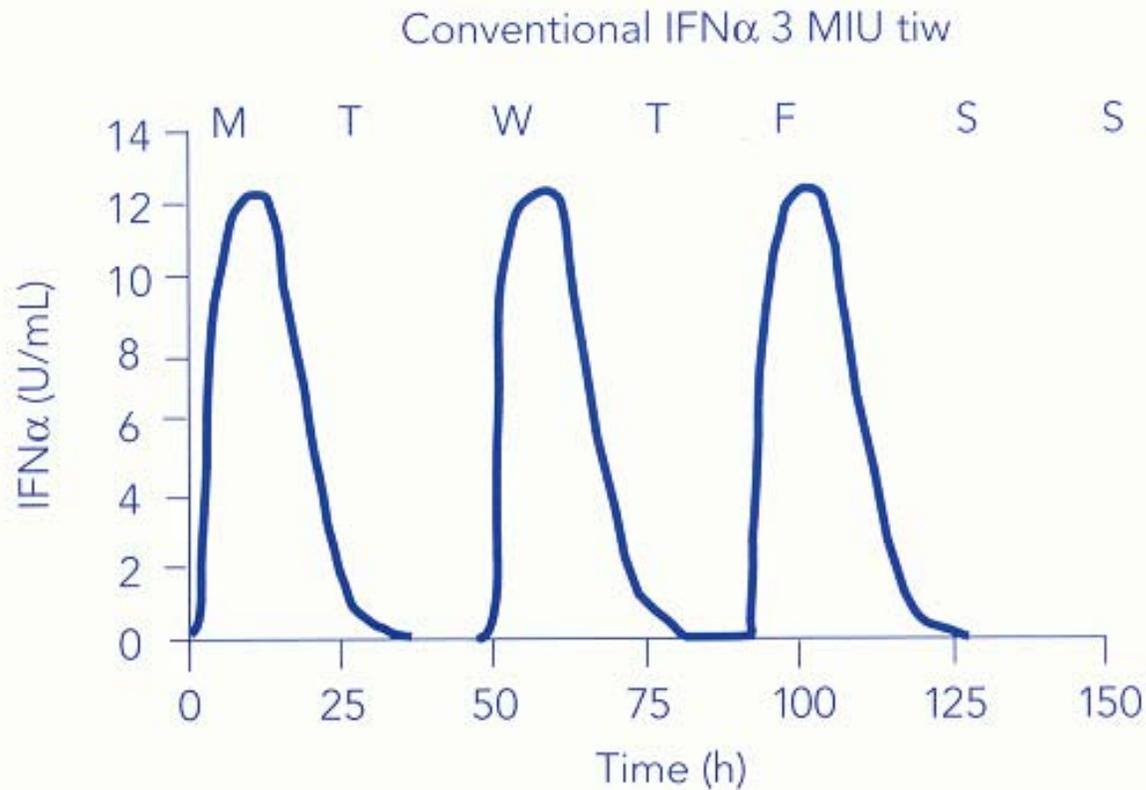
III FASE FARMACODINAMICA

-a livello dei recettori
tissutali specifici
-sede dell'effetto
tossico e terapeutico

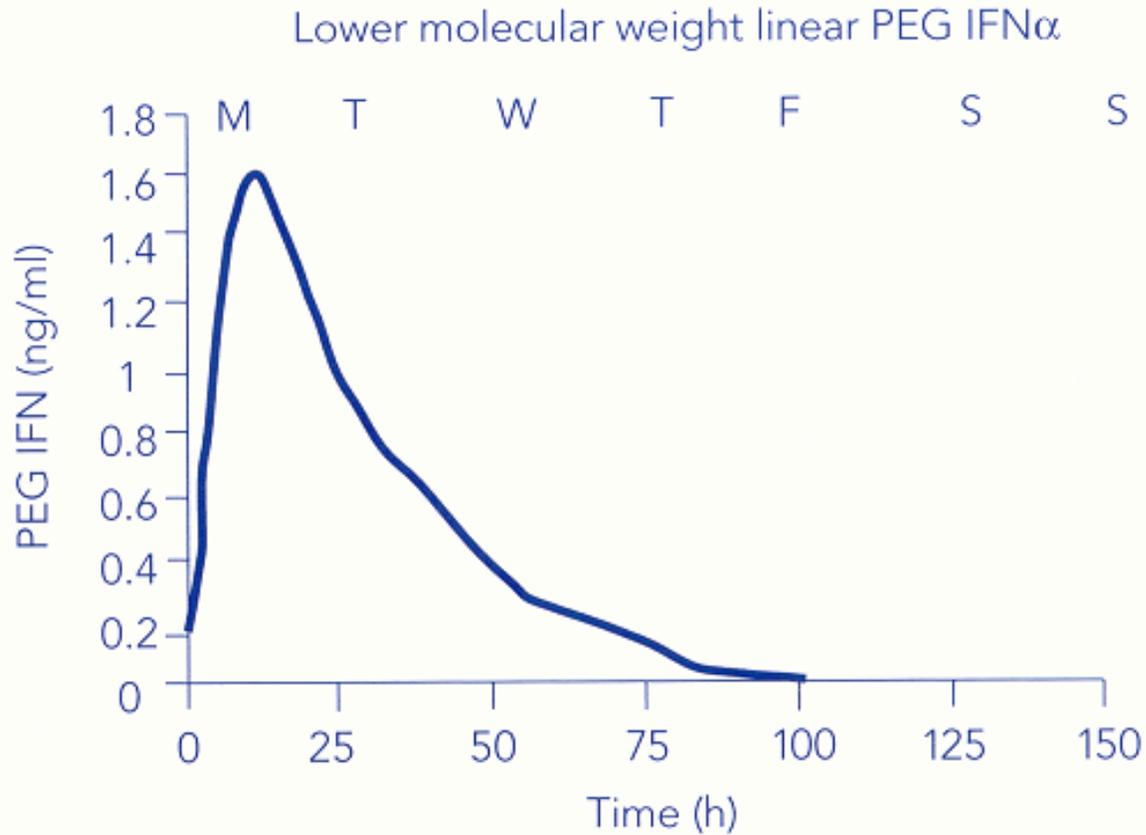
enzimi metabolizzanti

distribuzione

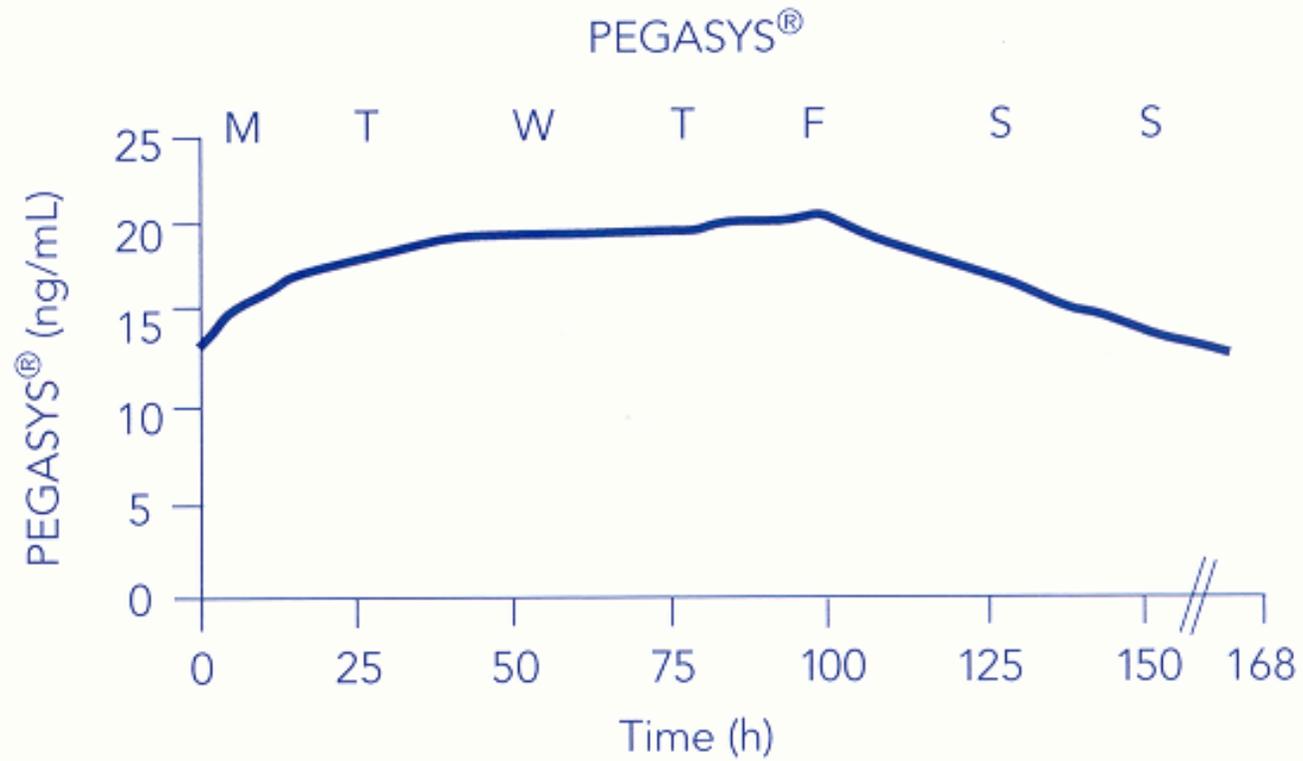
FARMACOCINETICA



FARMACOCINETICA



FARMACOCINETICA



Obiettivo dello studio

Valutare l'efficacia e la tollerabilità di un ciclo di trattamento della durata di 48 settimane con Peg-IFN alfa 2a vs Peg-IFN alfa 2b, in associazione con ribavirina, in pazienti affetti da epatite cronica attiva HCV-correlata, genotipo 1b, non-responder ad uno o più cicli di terapia con interferone ricombinante, l'ultimo dei quali sospeso da almeno sei mesi.

Pazienti e Metodi

- 42 soggetti affetti da epatite cronica attiva HCV-correlata sono stati randomizzati e distribuiti in egual numero in due gruppi:
 - gruppo A: 21 pazienti trattati con Peg-IFN alfa 2a 180 μ g 1 fl sc/settimana e ribavirina 800-1200 mg/die, in base al BMI
 - gruppo B: 21 pazienti trattati con Peg-IFN alfa 2b 1.5 μ g/Kg 1fl sc/settimana e ribavirina 800-1200 mg/die, in base al BMI

in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per 48 settimane e la durata del follow-up è stata di 24 settimane

Caratteristiche dei pazienti al baseline

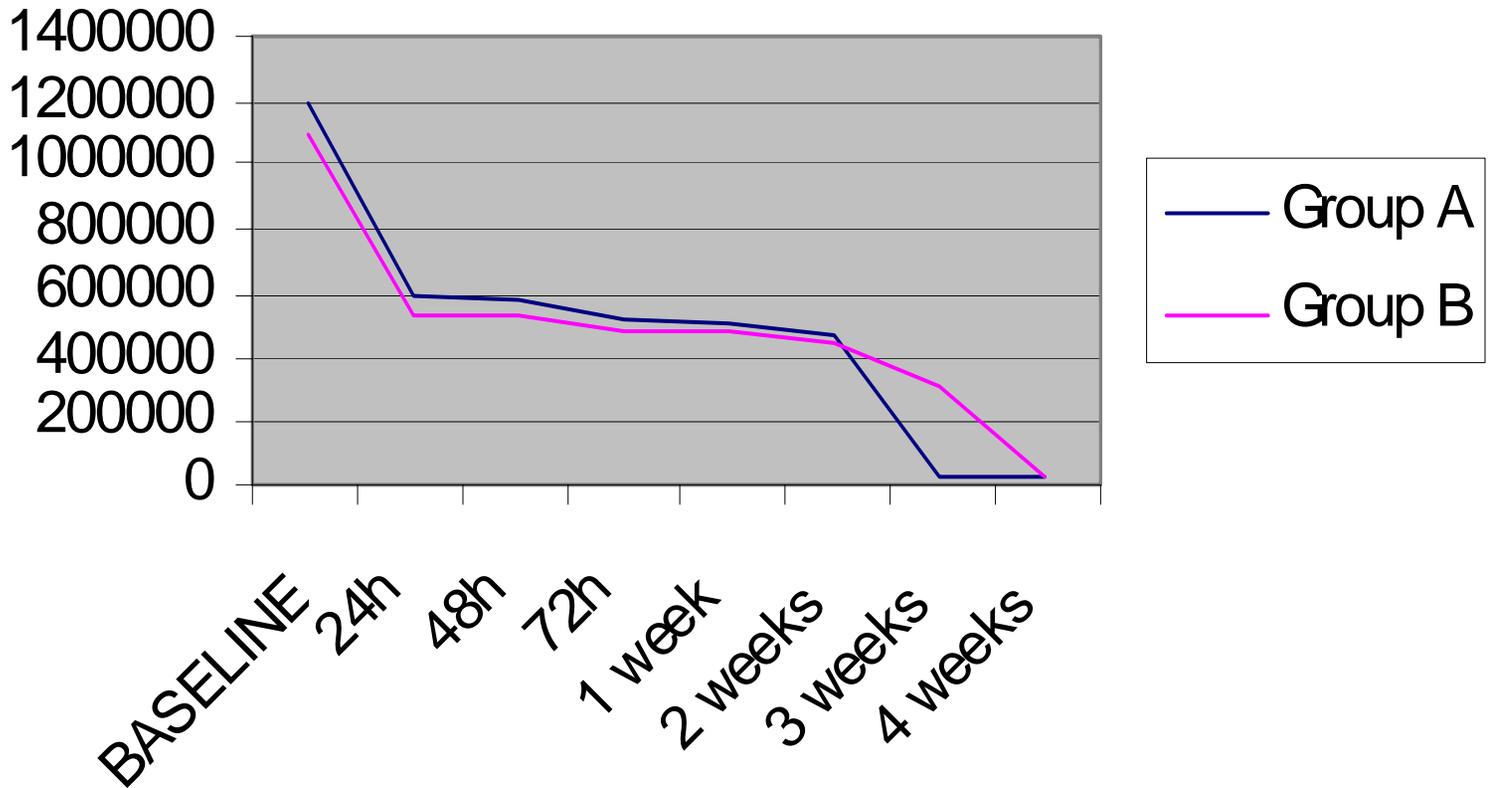
	Gruppo A (Peg-IFN alfa 2a)	Gruppo B (Peg-IFN alfa 2b)
Sesso (M/F)	10/11	11/10
Età media (anni) (range)	56 (24-63)	58 (31-65)
GPT medie (UI/L) (range)	212 (197-375)	189 (154-349)
HCVRNA (UI/ml) (range)	1.2x10 ⁶ (0.9-1.4x10 ⁶)	1.1x10 ⁶ (0.8-1.3x10 ⁶)
IK (range)	9 (8-18)	10 (8-18)
Cirrosi	2	3

CINETICA DELLA RISPOSTA VIRALE ALLA TERAPIA

	(Peg-IFN alfa 2a)	(Peg-IFN alfa 2b)
	GRUPPO A	GRUPPO B
BASELINE	1.2×10^6	1.1×10^6
24 h	5.9×10^5	5.4×10^5
48 h	5.8×10^5	5.3×10^5
72 h	5.2×10^5	4.9×10^5
1 week	5.0×10^5	4.8×10^5
2 weeks	4.7×10^5	4.4×10^5
3 weeks	3.8×10^4	3.2×10^4
4 weeks	3.6×10^4	3.4×10^4

La riduzione della viremia fu >1 log alla fine della prima settimana e >2 log alla fine delle prime 4 settimane di trattamento in entrambi i gruppi.

VIRAL KINETIC



Efficacia (HCV RNA negativo e ALT normali)

	Gruppo A (Peg-IFN alfa 2a)	Gruppo B (Peg-IFN alfa 2b)
Mese 1	7/21 (33%)	7/21 (33%)
Mese 3	11/21 (52.3%)	10/21 (47.6%)
Mese 6	11/21 (52.3%)	10/21 (47.6%)
Mese 12	11/21 (52.3%)	10/21 (47.6%)
24 wks follow-up	9/21 (42.8%)	8/21 (38%)

Pz cirrotici: i due pz del gr. A risultarono non responder al termine del trattamento, mentre dei 3 pz del gr. B due non risposero al termine della terapia ed uno riattivò durante il follow-up

Tollerabilità

	Gruppo A (Peg-IFN alfa 2a)	Gruppo B (Peg-IFN alfa 2b)
Sindrome influenzale	18/21	19/21
Astenia	18/21	18/21
Anemia (Hb <10 g/dl)	3/21	2/21
Piastrinopenia (PLT < 100.000/ml)	7/21	6/21
Leucopenia (GB <3000/ml, N <750/ml)	3/21	2/21
depressione	NO	NO

Non si è verificato alcun caso di drop-out

Conclusioni

- Mentre altri studi presenti in letteratura dimostrano una maggior efficacia di Peg-IFN alfa 2a in termini di risposta sostenuta, in questo studio non è stata evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa, sia in termini di tolleranza che di efficacia, tra le due coorti di pazienti al termine del trattamento e dopo il follow-up.
- Ciò potrebbe essere legato in parte al ridotto numero di pazienti che costituivano i due gruppi di studio, in parte allo scarso numero di cirrotici, nei quali il Peg-IFN alfa 2a sembra essere più efficace.