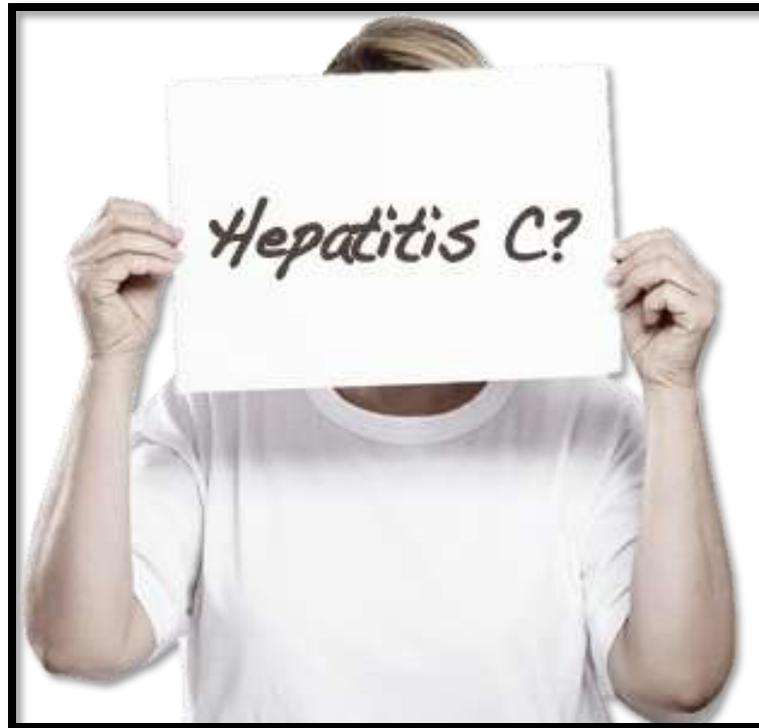


TRATAMIENTO COMBINADO DE INTERFERON Y RIBAVIRINA

INDICACIONES ACTUALES



Dr. C. Marlen I. Castellanos Fernández
Instituto de Gastroenterología

Hepatitis C

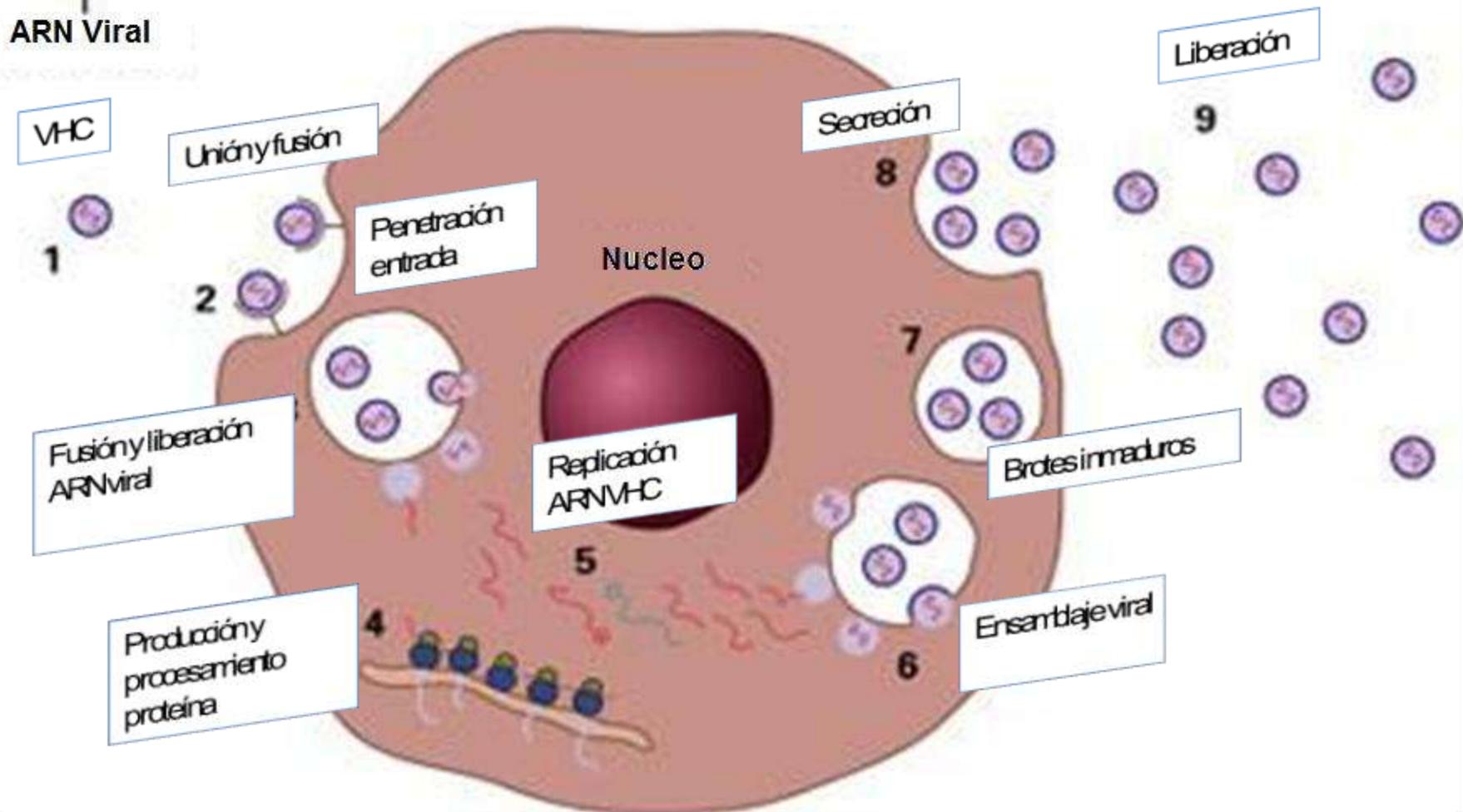
Ciclo de Vida

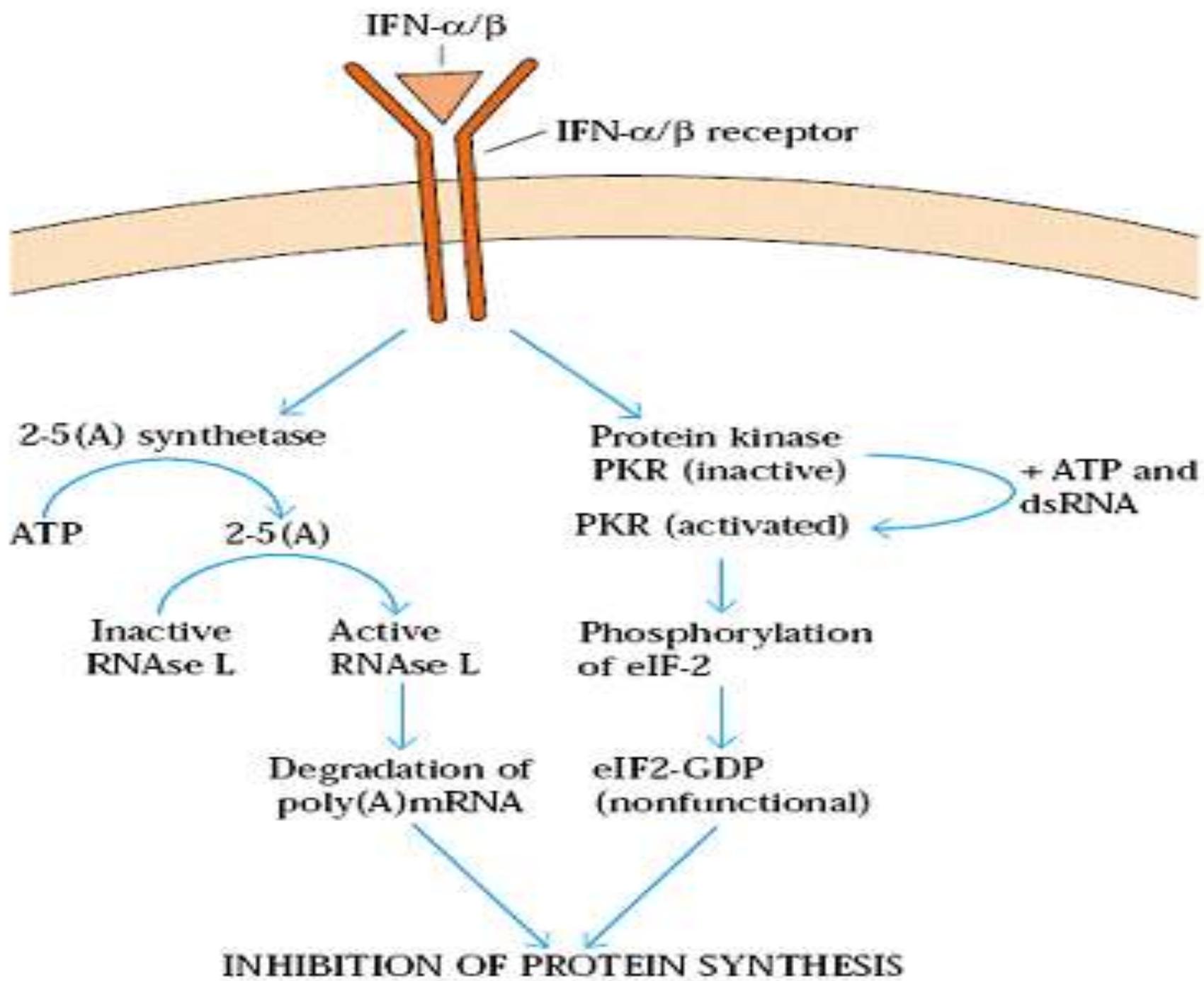


Virus Hepatitis C



Hepatocito





Interferones pegilados

PegInterferon alfa-2a

estructura ramificada, 40KD
Lisina posición 23



Octubre 2002

PegInterferon alfa-2b

estructura lineal, 12KD
Arginina posición 23

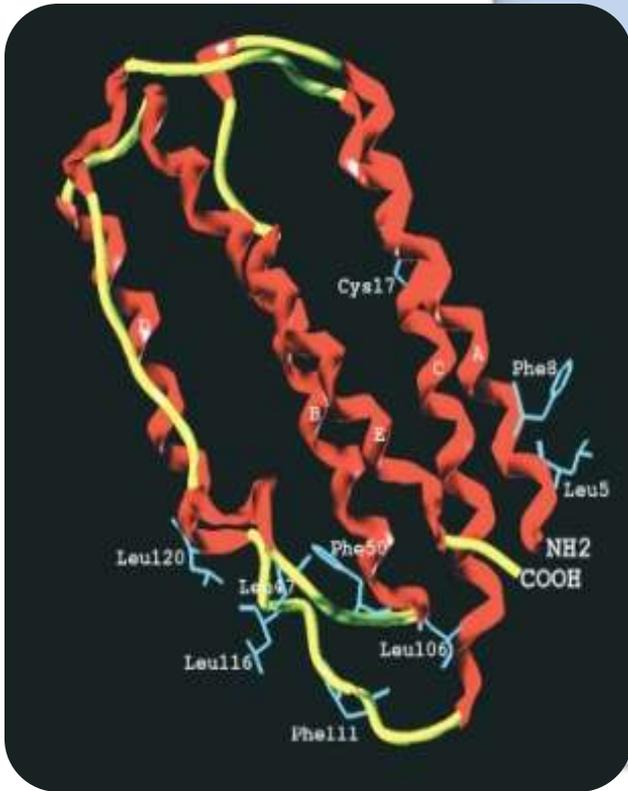


Agosto 2001

Aprobación FDA

“Los interferones α pegilados presentan ventajas farmacocinéticas que se traducen en mejoras de la eficacia terapéutica”

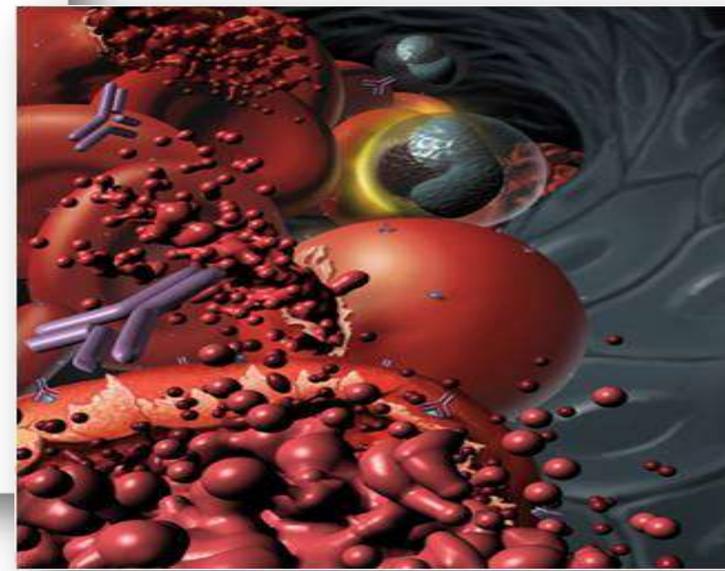
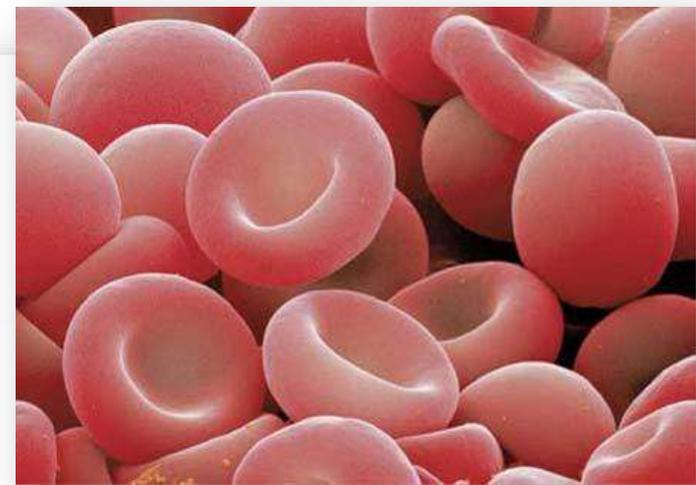
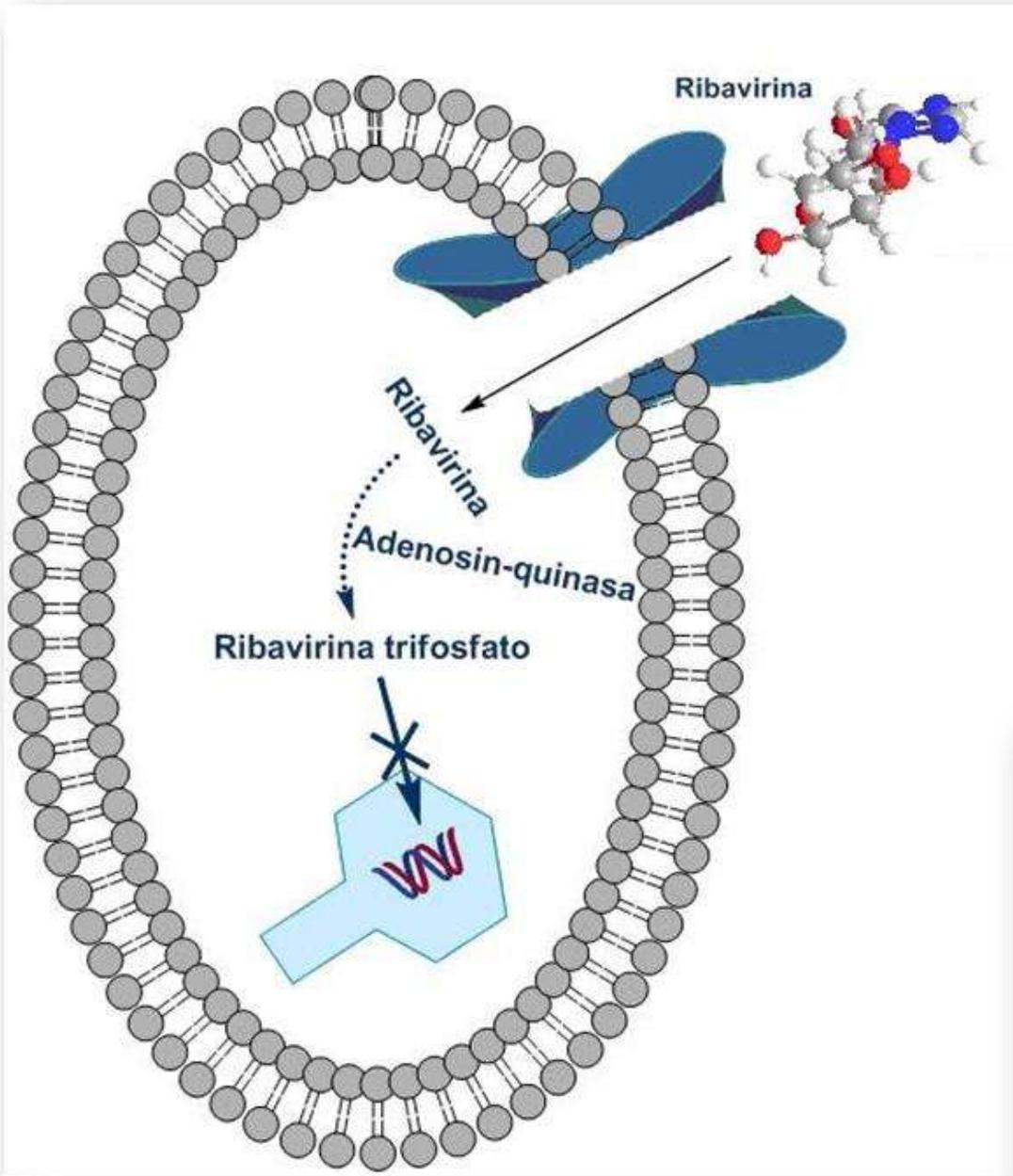
1. Degrada el ARN del virus y de la célula hospedadora.
2. Induce la producción de citoquinas que potencia la respuesta antivírica e inmune celular específica contra las células infectadas por el virus.

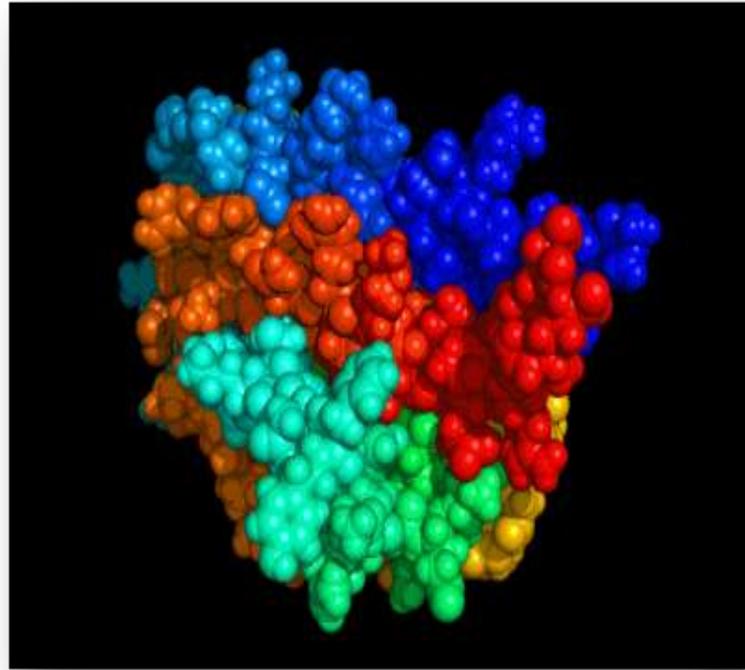


Ribavirina

“La ribavirina sintetizada en el año 1970, es un análogo de nucleósido con actividad frente al virus de la hepatitis C, aunque su mecanismo de acción no se conoce”





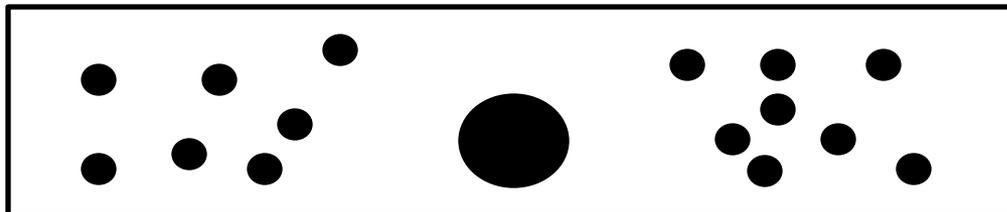


Ribavirina

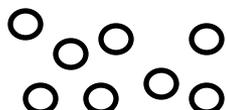
1. Favorece la inmunidad frente al VHC (IFN- γ , TNF α e IL-2) que aumenta la lisis de los hepatocitos infectados y reduce la producción de viriones.
2. Inhibe una enzima que transitoriamente depleciona el pool intracelular de trifosfato de guanosina, esencial para la transcripción y replicación de los virus ARN.
3. Actúa como un mutágeno del VHC al incorporarse dentro de los nuevos genomas virales sintetizados.



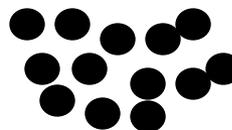
Hepatocito infectado



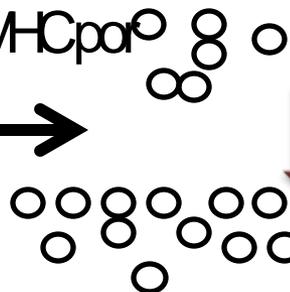
Viriones no
infectiosos



Viriones
infectiosos

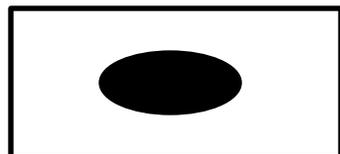


Aumento de mutaciones VHC por
la RBV



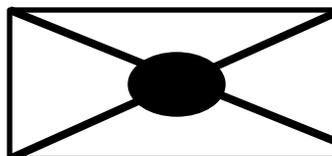
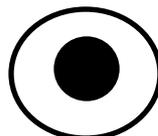
RBV
sinergismo

IFN
Inhibe la producción
VHC
Producción de citocinas



Curación celular no citolítica

NK Linfoцитos T



Muerte celular citolisis

Guías actuales de tratamiento

La combinación de interferón pegilado y ribavirina es la terapéutica estándar aprobada y aceptada para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C.

Se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas con el objetivo de lograr mayor eficacia, acortar el tratamiento, facilitar la administración y mejorar la tolerancia y adherencia al tratamiento.

Hepatitis C

Ciclo de Vida

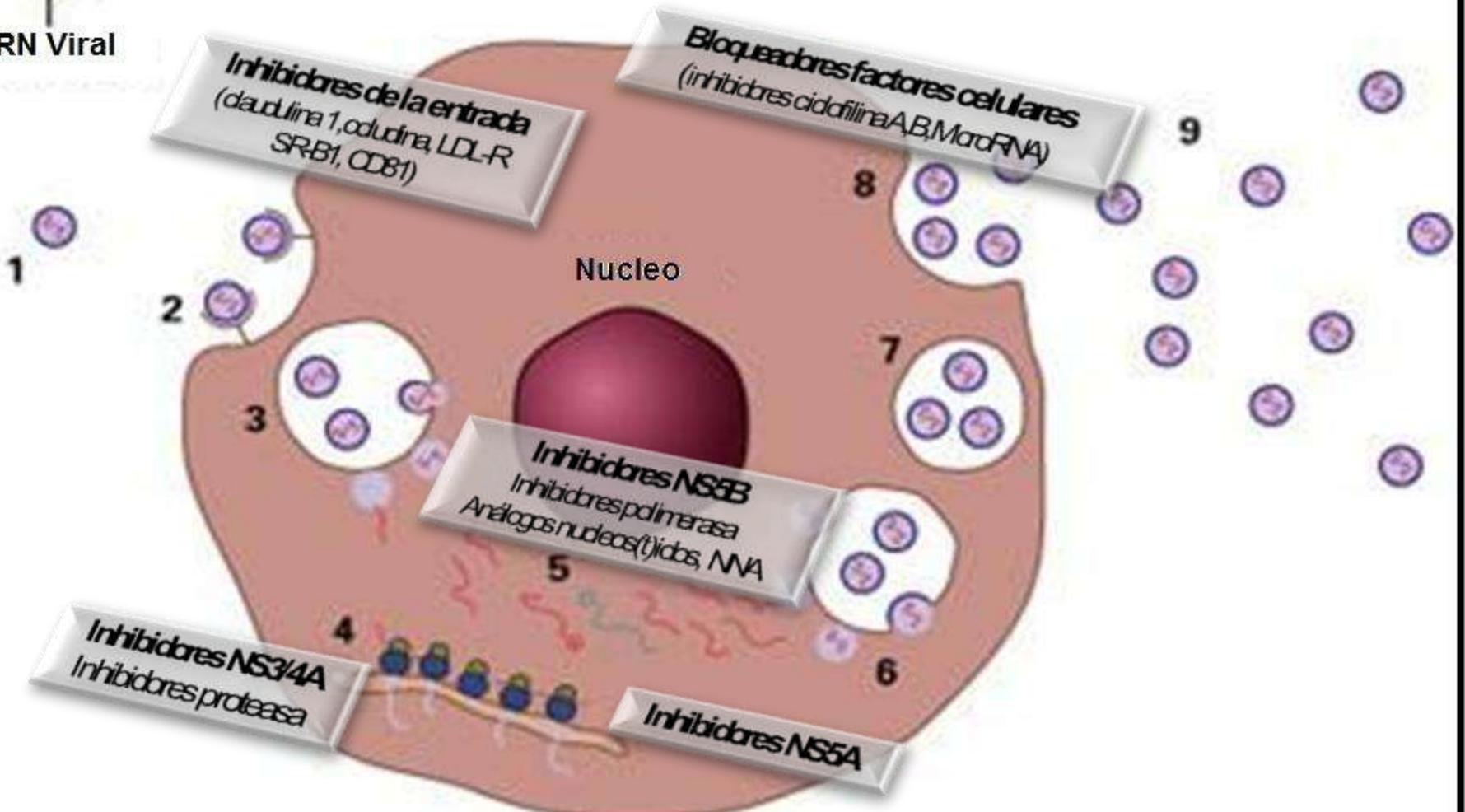


Virus Hepatitis C



ARN Viral

Hepatocito



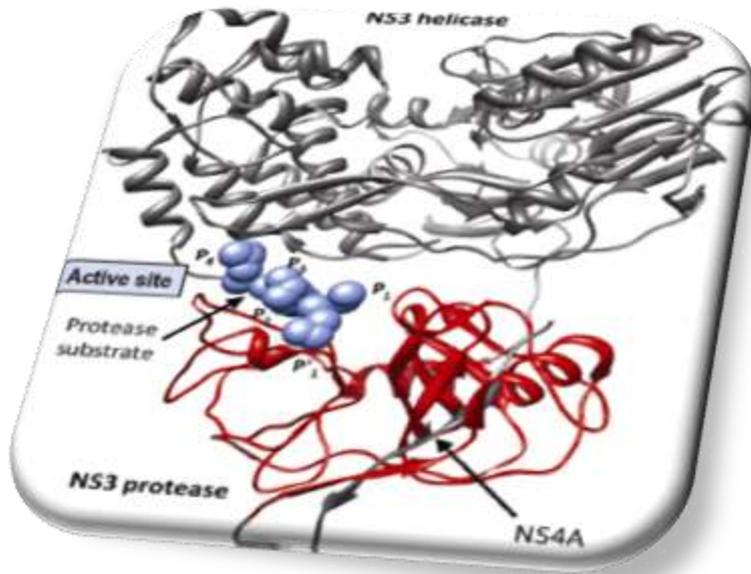
Ensayos clínicos (terapia libre de interferon)

INFORM-1 (NS3/4A PI Danoprevir + Nuc NS5B polymerase inhibitor mericitabine)

SOUND-C1, SOUND-C2 (PI/NN/ribavirin)

ELECTRON (PSI-7977/ribavirin)

QUANTUM (PSI-7977/PSI-938)



Ensayos clínicos (con interferon)

Combinación doble, triple, cuádruple
(PI GS-9256/NN GS-9190/peg-IFN/ribavirin)

ZENITH (telaprevir/NN vx-222/peg-IFN/ribavirin)

SPRINT

ADVANCE

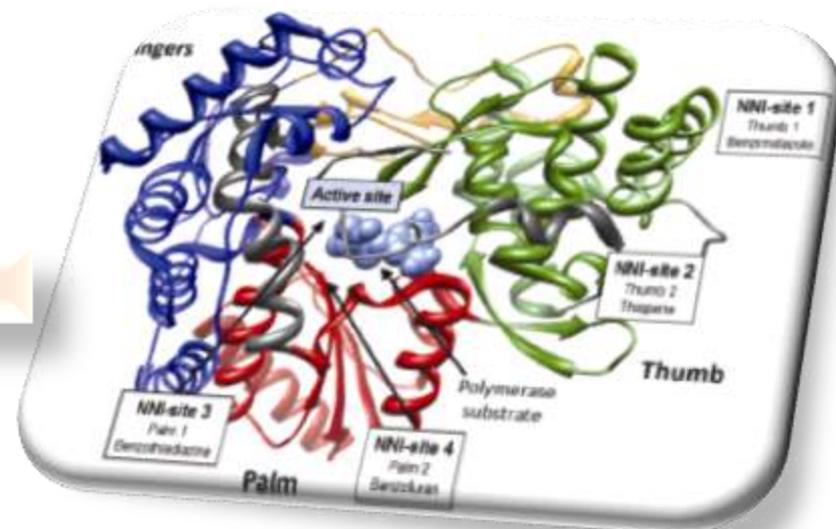
ILLUMINATE

REALIZE

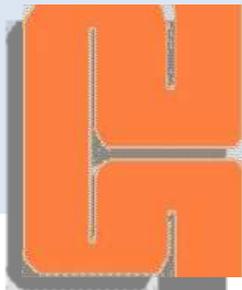
PROMDE

RESPOND

PROTON



PIGHEERIN® Y RIBAVIRINACOND TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA PROYECTO DE INTRODUCCIÓN AL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



OBJETIVOS

GENERAL

- Introducir el PEG-Heberona la práctica médica habitual del Sistema Nacional de Salud

ESPECÍFICOS

- Incorporar el uso de PEG-Heberon en combinación con ribavirina al tratamiento de la hepatitis C crónica en la práctica médica habitual del país.
- Estimar la eficacia virológica
- Registrar y evaluar la aparición de eventos adversos

Características Generales del Ensayo

Ensayo Clínico Fase IV Post-comercialización

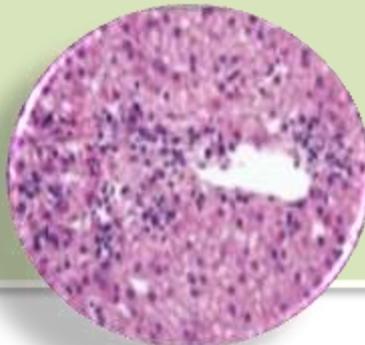
PEG Heberon®

Interferón alfa 2b pegilado

180 microgramos



Indicación terapéutica: Hepatitis C crónica



Planificados a incluir	200
Pesquisados PCR pre-inclusión	323
Positivos PCR pre-inclusión	259
Negativos PCR pre-inclusión	64
Incluidos al tratamiento	175 (87,5%)
Tratamiento en curso	120
Tratamiento concluido	9
	45
Salidas definitivas de tratamiento	No Respuesta: 28 Evento adverso: 8 Abandono: 9
En seguimiento	9

Sitios Clínicos



Sitio	PCR pre-indusión	PCR negativo	PCR Positivos	induidos al tto
IGE	261	59	202	133
CIMEQ	27	1	26	22
HHA	35	4	31	20
Total	323	64	259	175

	Actual
Aprobación del protocolo	08-sep-10
Primer sujeto pesquisado	IG(Site01). Fecha: 24/05/11
Primer paciente incluido	CQ-01 (Site02). Fecha: 14/06/11
Último sujeto pesquisado	IG-271 (Site01). Fecha: 13/03/12
Último paciente incluido	IG-255(Site01). Fecha: 06/06/12

Producto	Presentación	Dosis	Vía	Frecuencia
PEGHeberon	Solución x 180 μ g	180 μ g	Subcutánea	Semanal
Ribavirina 200*	Cápsulas x 200mg	1 000- 1 200mg	Oral	Diario

Genotipo VHC	PCR VHC semana 12	Duración del tratamiento
1,4,5y6	Negativo	48 semanas
	Disminución ≥ 2 log carga viral basal	
	Disminución < 2 log carga viral basal	12 semanas
2y3	Negativo	24 semanas
	Disminución ≥ 2 log carga viral basal	
	Disminución < 2 log carga viral basal	12 semanas

HOSPITAL

Laboratorio Clínico

Traslado de **SANGRE**
TOTAL dentro de las 6
horas posteriores a su
extracción

V
I
A
J
E

D
I
R
E
C
T
O

Vacutainers para sangre: ClGB

Transporte muestras: ClGB

Personal para extracción: Hospital

Local para extracción: Hospital

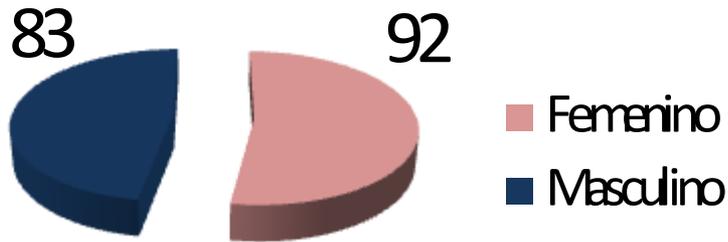
Día de extracción: MARTESAM

LISIDA

San Jose de las Lajas

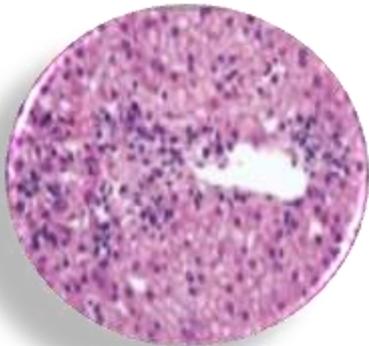
Características generales de los pacientes

Sexo



Edad

50 (19-72) años



HEPATITIS CRÓNICA
156



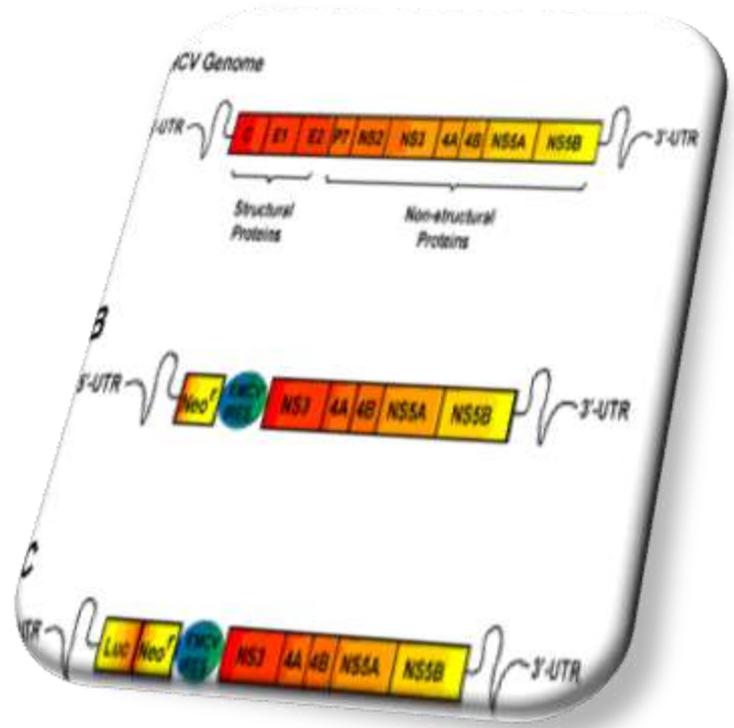
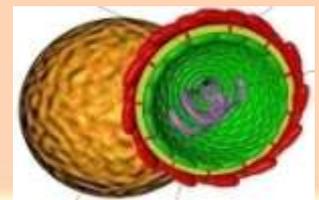
Cirrhosis

CIRROSIS HEPÁTICA
17

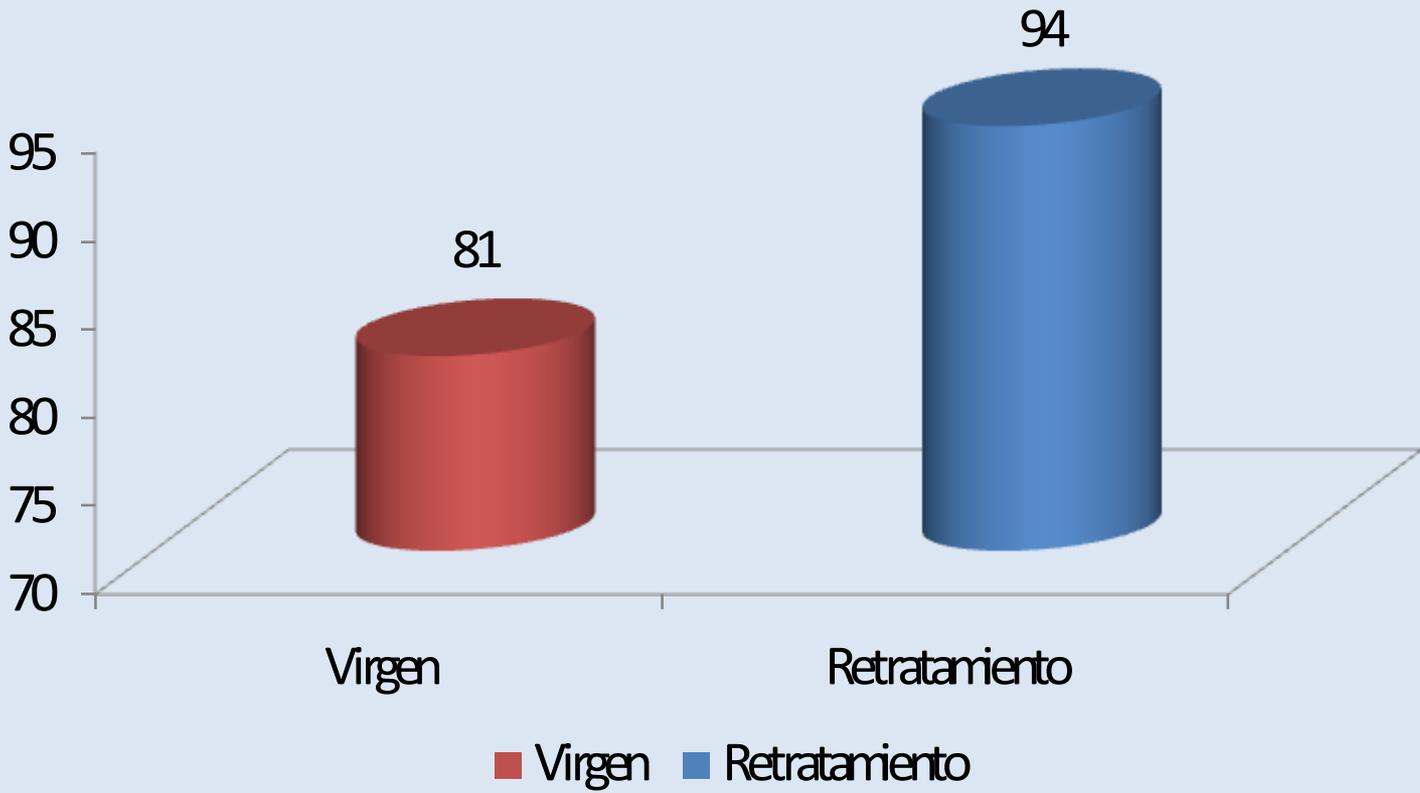


TRASPLANTADOS
2

Virus de Hepatitis C



Genotipos	No.	Por ciento
1	159	92%
2	6	3,4%
3	4	2,3%
6	4	2,3%



Cargaviral: 854303.06 UI/ml
5.7log

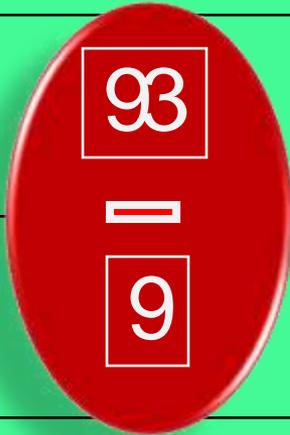
Procedencia de los pacientes del estudio



CARGAS VIRALES BASALES

N	cargaviral basal (log)	cargaviral basal (UI)
115 (65,7%)	5.7	>600000
26 (14,8%)	5.7-5.9	600-<1000000
80 (45,7%)	6.0-6.7	1-6000000
9 (5,1%)	6.8-7.2	7-16000000

EFICACIA TERAPEUTICA

	Evaluados N=116	Respuesta viroológica (negativo o reducción >2 log cargaviral basal)	No Respuesta viroológica (≥ cargaviral basal)
SEMANA 4		58 (50%)	58
SEMANA 12		35 (30,1%)	23
SEMANA 24		7 (6,0%)	25
TOTAL			25

CONSIDERACIONES DE EFICACIA

CARGAVIRAL

	No Detectable	<1,18log (<15UI/ml)	<2log(carga viral basal)	TOTAL
--	---------------	------------------------	-----------------------------	-------

SEMANA4	17(29,3%)	7	34	58
SEMANA12	12(29,2%)	2	27	35
SEMANA24	1(14,2%)	0	6	7

CONSIDERACIONES DE EFICACIA

EFICACIA TERAPÉUTICA POR GENOTIPO

	Respuesta virológica (negativización o disminución > 2 log c _{vb})	
	Genotipos 1,6	Genotipos 2,3
SEMANA 4	50/108 (46,2%)	7/8 (87,5%)
SEMANA 12	35/108 (32,4%)	8/8 (100%)
SEMANA 24	7/108 (6,4%)	8/8 (100%)
	83/108 (76,8%)	8/8 (100%)

CONSIDERACIONES DE EFICACIA

EFICACIA TERAPÉUTICA (ESTADO PRE-TRATAMIENTO)

Respuesta virológica
(negativización o disminución > 2 log₁₀ cvb)

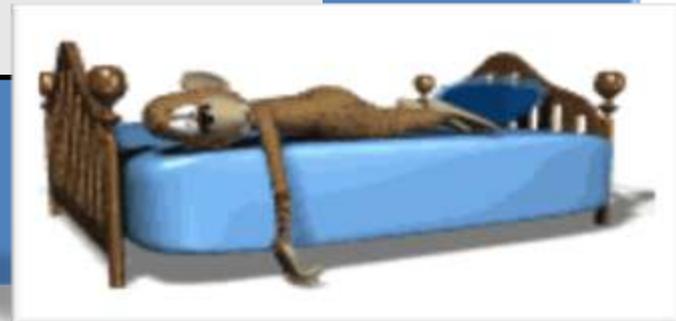
	Virgen N=54	Retratamiento N=62
SEMANA 4	36	22
SEMANA 12	15	20
SEMANA 24	0	7
	51/3 (94,4%)	40/13 (64,5%)

CONSIDERACIONES DE EFICACIA

PCR	Semana 4	Semana 12	Semana 24	Ptes (%)
Respuesta virológica rápida	Negativo	Negativo	Negativo	17/116 14,6%
Respuesta virológica temprana	$\text{dism} < 2 \log \text{cvb}$	$\text{dism} \geq 2 \log \text{cvb}$	Negativo	75/116 64,6%
Respondedor parcial	$\text{dism} < 2 \log \text{cvb}$	$\text{dism} < 2 \log \text{cvb}$	$\text{dism} < 2 \log \text{cvb}$ $\text{dism} \geq 2 \log \text{cvb}$	7/116 6%



Reportes de eventos adversos	No
Clínicos	830
Hematológicos	343
Total	1173



Eventos Adversos Clínicos (N=830)

Evento(I)	No	%	Evento(II)	No	%
Astenia	110	62,8	Escalofríos	23	13,1
Ardor en sitio de inyección	71	40,5	Mareos	22	12,5
Mialgia	64	36,5	Prurito	17	9,7
Artralgia	63	36	Depresión	16	9,1
Cefalea	60	34,2	Diarreas	15	8,5
Fiebre	50	28,5	Pérdida de peso	13	7,4
Insomnio	35	20	Dermatitis	13	7,4
Anorexia	32	18,2	Ansiedad	11	6,2
Malestar general	31	17,7	Disnea	11	6,2
Náuseas	26	14,8	Vómitos	11	6,2
Irritabilidad	25	14,2	Alopecia	10	5,7
Xerostomía	24	13,7	Otros	70	-

Eventos Adversos Hematológicos (N=343)

Evento	Nº	%
Leucopenia	113	64,5%
Anemia	83	47,4%
Neutropenia	74	42,2%
Trombocitopenia	73	41,7%



Hebevital
0,3mg/sem
N=19
(25,6%)



EPO
40000UI/sem
N=6
(7,2%)

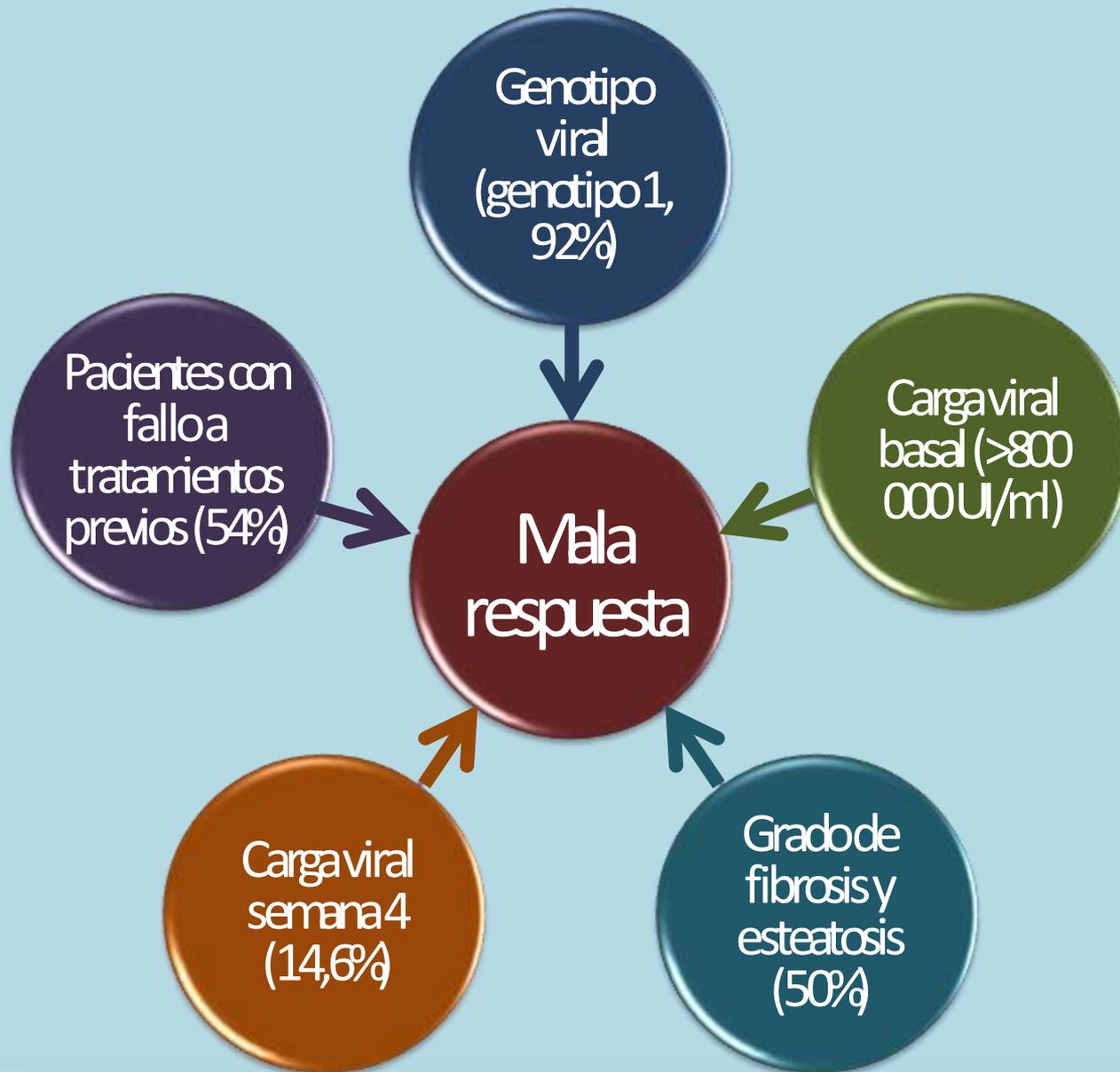
EPOCIM

Hebevital

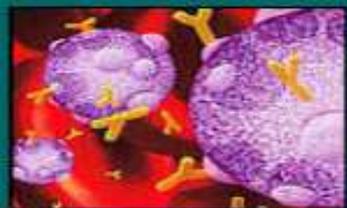
Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)

- Hebevital® improves the life quality of cancer patients
- Hebevital® restores the leukocyte blood count
- Hebevital® corrects neutropenia caused by chemotherapy treatments
- Hebevital® reduces the incidence of infections

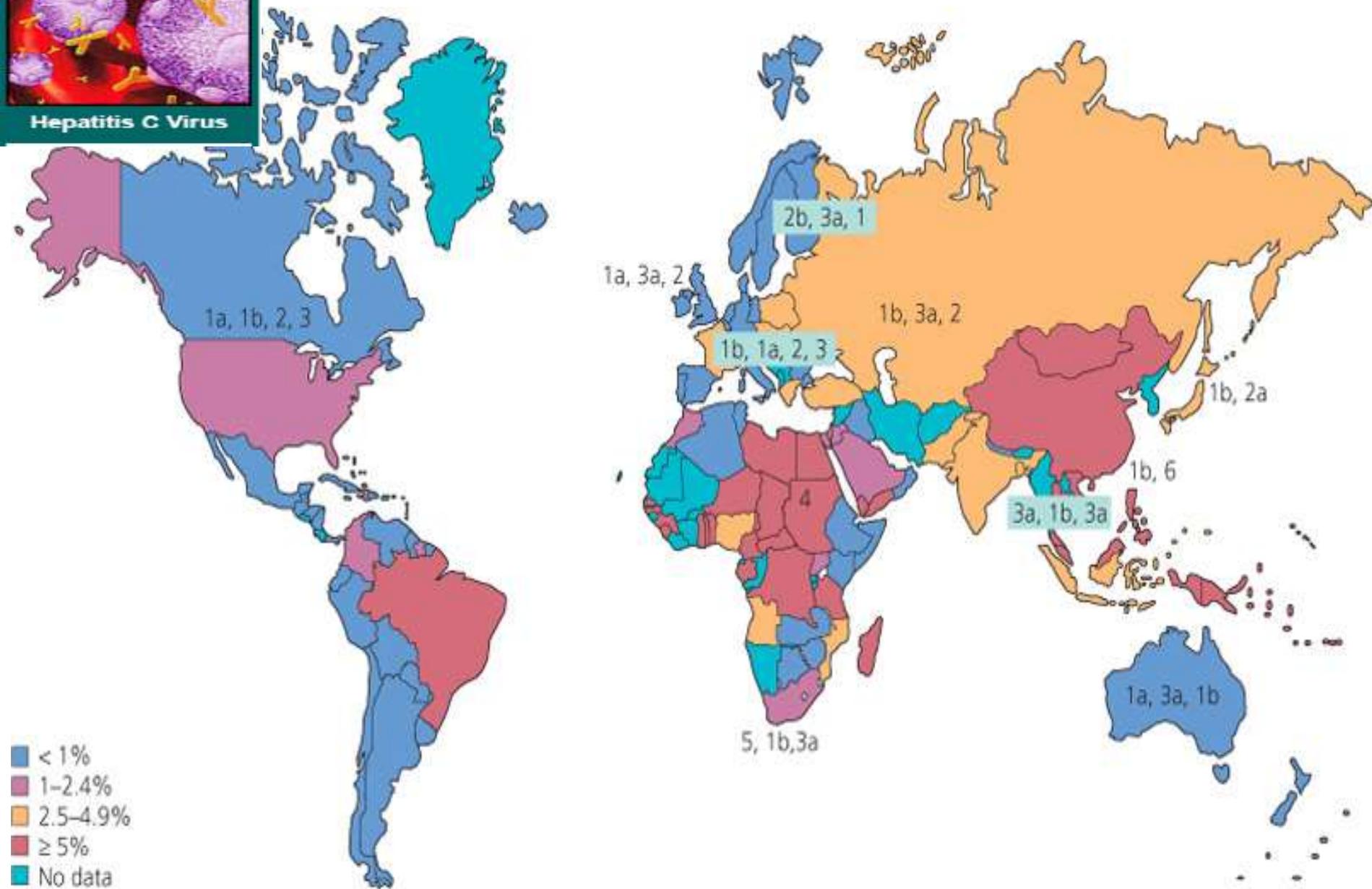
FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA



**Comparación con
otros estudios**



Hepatitis C Virus



ESTUDIOS CUBANOS CON GENOTIPOS VHC

Referencia	N	1a	1b	2	3	6a
Hepatitis C Virus Genotyping in Developing Countries: Results from Cuba, India and Turkey. <i>Biología Aplicada</i> . 1999; 16: 88-92	16	0	14 (87.5%)	-	-	-
Genotipos del VHC en diferentes grupos cubanos de población. Laboratorio de Referencia Nacional para las Hepatitis Virales, Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kouri», La Habana, Cuba. Cartel 017-0215 <i>Hepatología</i> 2010	99	13 (12.5%)	86 (82.6%)	-	-	-
Heberviron. Programa Nacional. (En revisión por <i>Biología Aplicada</i>)	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	-	-	-

ESTUDIOS CUBANOS CON GENOTIPOS VHC

Referencia	N	1a	1b	2	3	6a
Clinical evaluation of DNA vaccine candidate in chronic hepatitis C patients. Institute of Gastroenterology, CIGB, Biotecnología HABANA 2012. Cartel ID-49	139	2	128	2a-4 2b-2	3a-2	
INTRODUCCIÓN DEL PEG-HEBERONAL AL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. CUBA PEG 2011	236	222 (94.1%)		6 (2.5%)	4 (1.7%)	4 (1.7%)

Pegylated Interferons for the Treatment of Chronic Hepatitis C

Pharmacological and Clinical Differences between Peginterferon- α -2a and Peginterferon- α -2b

Graham R. Foster

Queen Mary University of London, The Liver Unit, Blizard Institute of Cellular and Molecular Science, Barts and The London School of Medicine, The Royal London Hospital, London, UK

Study	Details	Treatment regimen (weekly)	Ribavirin Dosage (mg/day)	No. of evaluable patients	RVR (%)	EVR (%)
Treatment-naïve patients						
McHutchison et al. (2009)	IDEAL study RCT genotype 1	PEG-IFN-2a 180mg	1000-1200	1035	11.9	45.0
		PEG-IFN-2b 1.0mg/kg	800-1400	1016	7.8	36.0
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	800-1400	1019	11.4	39.9
Manga et al. (2008)	RCT genotype 1	PEG-IFN-2a 180mg	1000-1200	334	24	
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	1000-1200	362	29	
Di Bisceglie et al. (2007)	RCT genotype 1	PEG-IFN-2a 180mg	1000-1200	189	41.8	66.1
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	1000-1200	191	49.2	63.3
Non-responders to previous treatment with interferon-α plus ribavirin						
Scotto et al. (2008)	RCT	PEG-IFN-2a 180mg	15mg/kg/day	54		27.8
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	15mg/kg/day	54		31.5

COMPARACIÓN CON PRODUCTOS SIMILARES

EFICACIA x GENOTIPO		PEG Heberon	PEGASYS–Peginterferon 2007-2009
Respuesta rápida (Semana 4)	Todos	14,6%	7,8-49,2%
	1 y 6	12,9%	15-27%
	2 y 3	37,5%	64-76%
Respuesta temprana (Semana 12)	Todos	76,7%	36-66,0%
	1 y 6	75,0%	40-66,0%
	2 y 3	100,0%	60-95,0%
Respuesta lenta (Semana 24)	Todos	78,4%	50-80,0%
	1 y 6	76,8%	41-70,0%
	2 y 3	100,0%	65-98,0%

Eventos Adversos

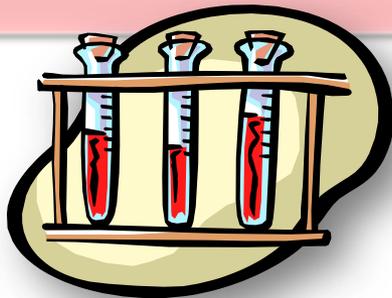
Comparación con otros estudios

Eventos Adversos Clínicos

Peg-Heberon/Rbv	%	IDEAL study 2007	Manns 2011	Vertex 2011	Jacobson 2011
Astenia	62,8		57%	50%	
Cefalea	34,2		43%		39%
Fiebre	28,5	50%	31%		24%
Insomnio	20	57%			31%
Náuseas	14,8		40%		31%
Prurito	9,7		23%	28%	
Depresión	9,1	29%	20%		
Diarreas	8,5		18%	17%	
Alopecia	5,7		25%		

Eventos Adversos Hematológicos (N=343)

	PegHeberon/Rbv	Pegasys/Rbv	PegIntron/Rbv
Leucopenia	64,5%	50%	25%
Anemia	47,4%	34%	34%
Neutropenia	42,2%	52%	35%
Trombocitopenia	41,7%	48%	27%



Predicción de la RVS en el estudio para los pacientes con Genotipo 1

Genotipo 1	RVS	PegHeberon Genotipo 1 (92%)	PegHeberon Predicción de RVS	RVS probable
RVR (4 semanas)	91%	14	13	40-41%
RVT 12 semanas	75%	68	53	
RP 24 semanas	45%	7	3	

Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. J Hepatol 2005;43:425-433.

"Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy."

IDEAL Study Finds Higher End-of-treatment Response with Pegasys, but Lower Relapse Rate with PegIntron

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Mir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *New Eng J Med* 2009;361:580-593

Results

- At 48 weeks, the end-of-treatment response rate was higher in the Pegasys arm:
 - Standard-dose PegIntron/ribavirin: 53%
 - Low-dose PegIntron/ribavirin: 49%;
 - Standard-dose Pegasys/ribavirin: 64%%.
- However, the relapse rate was lower in the PegIntron arms:
 - Standard-dose PegIntron/ribavirin: 24%;
 - Low-dose PegIntron/ribavirin: 20%;
 - Standard-dose Pegasys/ribavirin: 32%.
- Thus, the primary endpoint of sustained virological response, in an intent-to-treat analysis, was statistically similar across all 3 treatment arms:
 - Standard-dose PegIntron/ribavirin: 40%; 
 - Low-dose PegIntron/ribavirin: 38%;
 - Standard-dose Pegasys/ribavirin: 41%. 

Study	Details	Treatment regimen (weekly)	Ribavirin Dosage (mg/day)	No. of evaluable patients	SVR (%)
Treatment-naïve patients					
McHutchison et al. (2009)	IDEAL study RCT genotype 1	PEG-IFN-2a 180mg	1000–1200	1035	40.9
		PEG-IFN-2b 1.0mg/kg	800–1400	1016	38.0
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	800–1400	1019	39.8
Mangia et al. (2008)	RCT genotype 1	PEG-IFN-2a 180mg	1000–1200	334	49.1
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	1000–1200	362	45.6
Rumi et al. (2008)	MIST study RCT	PEG-IFN-2a 180mg	800–1200	212	66
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	800–1400	219	54
Ascione et al (2007)	RCT	PEG-IFN-2a 180mg	1000–1200	160	68.7
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	1000–1200	160	54.4
Yenice et al (2006)	RCT genotype 1	PEG-IFN-2a 180mg	800–1200	37	48.6
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	800–1200	37	35.1
Non-responders to previous treatment with interferon-α plus ribavirin					
Scott et al. (2008)	RCT	PEG-IFN-2a 180mg	15 mg/kg/day	71	19.7
		PEG-IFN-2b 1.5mg/kg	15 mg/kg/day	72	18.0



PRINCIPALES

DIFICULTADES

PEG-Heberon[®] y ribavirina como tratamiento de la hepatitis C crónica. Protocolo de Introducción al Sistema Nacional de Salud.

No disponibilidad de PEG-Heberon en las instituciones de salud.



PEG-Heberon[®] y ribavirina como tratamiento de la hepatitis C crónica. Protocolo de introducción al Sistema Nacional de Salud.

No disponibilidad de RIBAVIRINA (ha afectado el cumplimiento de los tratamientos en curso y la inducción de nuevos pacientes)



PEG-Heberon[®] y ribavirina como tratamiento de la hepatitis C crónica. Protocolo de introducción al Sistema Nacional de Salud.

No disponibilidad de PCR CUALITATIVO, CARGA VIRAL y GENOTIPAJE en las instituciones de salud



PEG-Heberon[®] y ribavirina como tratamiento de la hepatitis C crónica. Protocolo de introducción al Sistema Nacional de Salud.

Dificultades (laboratorio clínico) Determinaciones de
enzimas tiroideas

