

临床试验结果摘要

一项旨在了解不同研究药物联合用于治疗长期感染乙型肝炎病毒的人群的效果及安全性的研究

完整的研究标题请参见本摘要末尾。

关于本摘要

这是为一项临床试验（在本文件中称为“研究”）撰写的结果摘要，研究名称为 PIRANGA 乙型肝炎研究。

本摘要面向以下人群编写：

- 公众成员及
- 参加研究的人员。

本摘要以编写时已知的信息为依据。

PIRANGA 研究于 2020 年 7 月启动，计划于 2025 年 1 月结束。

本摘要列出了 2024 年 7 月报告的结果。这包括联合治疗第 2、3、4、6 组的全部结果，以及对照组中已完成治疗的患者得出的结果。

我们无法仅凭一项研究就彻底了解一种药物的风险和益处。通过许许多多的人参与很多项研究，我们才能弄清楚各方面的情况。PIRANGA 研究这一部分的结果可能与使用相同药物所开展其他研究的结果不同。

- 这意味着您不应仅凭这份摘要就做出治疗决定——在做出任何治疗决定之前，请务必咨询您的医生。

谨向本研究的受试者诚挚致谢

参加 PIRANGA 研究这一部分的人（称为“受试者”）帮助研究人员回答了关于长期持续性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染以及在研药物（Xalnesiran [siRNA]、Ruzotolimod [TLR7]、聚乙二醇干扰素- α [PEG-IFN α] 和标准治疗药物恩替卡韦 [ETV]、富马酸替诺福韦二吡呋酯 [TDF] 和富马酸替诺福韦艾拉酚胺 [TAF]）的重要问题。

本摘要的目录

1. 本研究的基本信息
2. 谁参加本研究？
3. 在本研究期间发生了哪些事情？
4. 本研究的结果如何？
5. 有哪些不良反应？
6. 本研究对科研工作有何帮助？
7. 有无开展其他研究的计划？
8. 我在哪里可以找到更多信息？

术语表

- HBV = 乙型肝炎病毒
- NUC = 核苷或核苷酸类似物

本研究的关键信息

- PIRANGA 研究调查了乙型肝炎病毒 (HBV) 及其表面上蛋白质（称为“表面抗原”）的水平。PIRANGA 研究测试了现有药物和研究药物的不同组合能否有效地将 HBV 及其表面抗原降至无法在试验中检出的水平。研究人员还想要了解这些药物的安全性
- 本摘要介绍了 2024 年 7 月报告的结果。这包括联合治疗第 2、3、4、6 组的全部结果，以及对照组中已完成研究的受试者得出的结果
- 在本研究的这一部分中，受试者继续接受其现有的标准治疗，即核苷或核苷酸类似物，称为“NUC”（ETV、TAF 或 TDF）。一些受试者还使用了如下研究药物：
 - 对照组：NUC
 - 联合治疗第 2 组：NUC 以及研究药物 siRNA 100 mg
 - 联合治疗第 3 组：NUC 以及研究药物 siRNA 200 mg
 - 联合治疗第 4 组：NUC 以及研究药物 siRNA 200 mg 和 PEG-IFN α
 - 联合治疗第 6 组：NUC 以及研究药物 siRNA 200 mg 和 TLR7
- 随机决定每名受试者进入哪一组
- 本研究涵盖了 9 个国家/地区的 160 人，其中 159 人被纳入分析
- 研究人员发现，与仅使用 NUC（对照组）的人相比，使用 siRNA 200 mg 和 PEG-IFN α （联合治疗第 4 组）或 siRNA 200 mg 和 TLR7（联合治疗第 6 组）的人血液中未检出 HBV 表面抗原的人数更多。
- 未发现新的安全性问题：
 - 159 人中有 1 人（不到 1%）因 PEG-IFN α 出现严重不良反应，而仅使用 NUC 的受试者中无人出现严重不良反应
- 在本摘要编写之时，PIRANGA 研究仍在进行中。计划于 2025 年 1 月结束

1. 本研究的基本信息

为什么要进行本研究？

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的一种肝脏感染。HBV 是一种导致肝脏肿胀和发炎的病毒。一些 HBV 感染者仅患病几周（称为“急性”感染），但另一些感染者则会进展为严重的终身性疾病，被称为慢性 HBV 感染。慢性意味着感染长期持续存在。长期 HBV 感染会增加肝癌或肝硬化的发病风险。肝硬化是指肝脏形成永久性瘢痕并阻碍其正常工作的疾病。

HBV 可在肝细胞内发出自我复制的指令（称为“DNA”）。这会使肝细胞产生更多的 HBV，包括该病毒中被称为“表面抗原”的一个部分。抗原是一种诸如病毒或花粉的物质，人体将其视为异物，这会触发免疫系统作出应答。免疫系统是人体的自然防御机制，可保护机体免受细菌和病毒等外来或有害物质的侵扰。在正常运作的免疫系统中，人体会在血液中产生一种称为“抗体”的特殊蛋白质，这些蛋白质可以粘附在 HBV 上（称为“血清转换”）。有 HBV 抗体是免疫系统控制 HBV 感染的一个指标。

对于长期 HBV 感染，目前不可能完全清除所有 HBV DNA，也就是尚无法达到“疾病治愈”。但是，当 HBV DNA 和 HBV 表面抗原降低到血液中未检出的水平时，称为“功能性治愈”。若能将 HBV 表面抗原的数量降至检不出的水平，则可阻止疾病恶化。

标准治疗药物是通常用于治疗某病患者的公认标准疗法。帮助对抗病毒的药物称为“抗病毒药”。针对长期 HBV 感染，现有两类抗病毒标准治疗药物：

- 核苷或核苷酸类似物，称为“NUC”
- 聚乙二醇干扰素（长效干扰素），称为“PEG-IFN α ”

这些药物可以降低感染者的 HBV 水平和肝病发病几率，但是：

- NUC 治疗需要长期进行，对有些患者而言需终生用药，该疗法也并非对所有人都有效
- PEG-IFN α 需要用药长达一年，并可能导致不良反应
- NUC 和 PEG-IFN α 治疗仅能使少数长期 HBV 感染者达到功能性治愈（每 33 人中约有 1 人 [3%]）

因此，需要有疗效更好的药物来降低病毒水平并治愈长期 HBV 感染者。

PIRANGA 研究旨在比较并评估标准治疗药物单独用药与不同抗病毒药物联合治疗在降低体内 HBV 表面抗原水平方面的效果。研究人员也在评估不同研究药物联合治疗的安全性。

本研究这一部分使用哪些研究药物？

PIRANGA 研究仍在进行中。本摘要仅包括从 PIRANGA 研究中获得的联合治疗第 2、3、4、6 组的全部结果，以及对照组中已完成研究的受试者得出的结果。

PIRANGA 研究的所有受试者都继续使用其现有的标准治疗药物，即 NUC（ETV、TAF 或 TDF）。

此外，也给有些治疗组的受试者使用了研究药物，以了解不同药物联合治疗是否比标准治疗药物单独用药更有效。研究人员将 NUC 标准治疗单独用药或与在研药物联合治疗进行了比较，从而弄清楚哪些益处或不良反应确实归因于在研药物。

“PEG-IFN α ”

- 也称为“聚乙二醇干扰素- α ” (pegylated interferon-alpha)。读音是“peg-uh-lay-ted in-ter-fear-on al-fuh”
- PEG-IFN α 是一种抗病毒药物，通过帮助免疫系统对抗 HBV 而发挥作用。它被批准用于治疗慢性 HBV

“TLR7”

- 也称为“Ruzotolimod”。读音是“ru-ZOH-toll-i-mod”
- TLR7 通过帮助免疫系统对抗 HBV 而发挥作用
- 这可能意味着 TLR7 能够帮助免疫系统对抗 HBV

“siRNA”

- 也称为“Xalnesiran”。读音是“zall-NI-sih-ran”
- siRNA 通过阻止新 HBV 的合成而发挥作用
- 这可能意味着 siRNA 可以降低体内的 HBV 含量

研究人员想要弄清楚哪些事情？

- 研究人员正在开展关于比较 NUC 标准治疗药物联合或不联合不同研究药物的 PIRANGA 研究，从而了解不同研究药物联合治疗的效果如何（参见第 4 节“各组的结果如何？”）
- 研究人员也想要核实有多少人在研究期间使用每种药物时出现过不良反应，并了解其严重程度（参见第 5 节“各组出现了哪些不良反应？”），从而弄清楚研究药物联合治疗的安全性

研究人员想要回答的主要问题是：

1. 有多少受试者在研究药物末次给药后 6 个月时，在其血液中未检测到任何 HBV 表面抗原？

研究人员想要回答的另一个问题是：

2. 有多少受试者表现出其免疫系统可以通过产生抗体来控制 HBV 病毒（血清转换）的迹象？

这是什么样的研究？

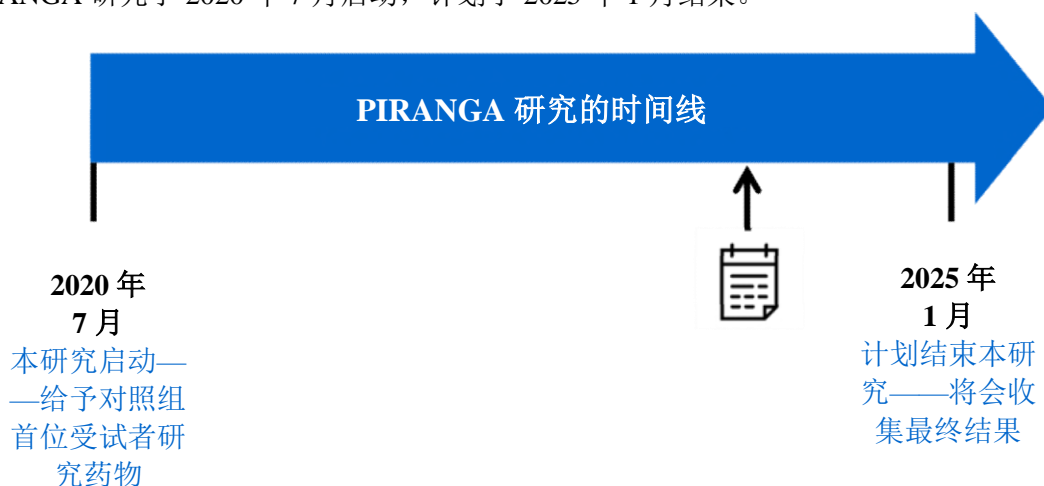
PIRANGA 研究是一项“II 期”研究。这意味着在本研究之前，已在许多长期 HBV 感染者和非感染者中测试了 TLR7 和 siRNA 的安全性。在本研究的这一部分，长期 HBV 感染者仅接受 NUC 标准治疗，或将其仅与 siRNA 联合使用，或与 siRNA 和 PEG-IFN α 或 siRNA 和 TLR7 联合使用。这是为了弄清楚 NUC 联合研究药物治疗与单用 NUC 相比，是否能更有效地将 HBV 及其表面抗原降低到未检出的水平。研究人员还想查明研究药物联合治疗的安全性。

PIRANGA 研究采用“随机分配”方式。这意味着，本研究将随机决定受试者接受哪种药物治疗。通过随机选择受试者使用的药物，更有可能使各组受试者在人员构成类型方面（例如年龄、种族）相似。除了正在明确测试的药物之外，各组在所有其他治疗方面都是相同的。

PIRANGA 研究也采用“开放标签”方式。这意味着，所有相关人员（包括参与研究的人员和研究医生）都知道某人在接受哪些研究药物。

本研究在何时何地进行？

PIRANGA 研究于 2020 年 7 月启动，计划于 2025 年 1 月结束。



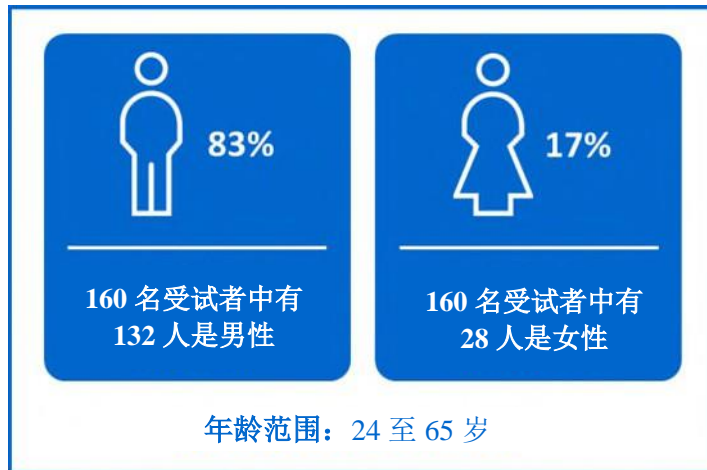
时间线上的符号 (📅) 表明何时报告联合治疗第 2、3、4、6 组的信息——2024 年 7 月

本研究这一部分在 9 个国家/地区的 22 个研究中心进行。这些国家/地区为：智利、中国、法国、中国香港、新西兰、韩国、西班牙、中国台湾和泰国。

2. 谁参加本研究？

在本研究中，160 名使用 NUC 疗法控制病毒水平的长期 HBV 感染患者加入了联合治疗第 2、3、4、6 组或对照组，159 名患者被纳入本分析。

研究受试者的年龄为 24 至 65 岁。在这 160 人中，132 人 (83%) 为男性，28 人 (17%) 为女性。



符合下列条件者可以参加本研究：

- 年龄为 18 至 65 岁
- 有过一次至少持续 6 个月的 HBV 感染，且已通过 NUC 药物得到控制
- 已接受 NUC 药物治疗至少 12 个月
- 在参加研究的 3 个月内未改用其他 NUC 药物

符合下列条件者不能参加本研究：

- 患有其他某些疾病，例如肝脏瘢痕形成、心脏病或某些感染
- 患有药物无法控制的甲状腺疾病
- 有肝癌病史或可能患有肝癌
- 正在或最近接受过其他某些治疗，例如用于杀死癌细胞的药物（化疗）、减轻炎症（皮质类固醇）或影响免疫系统的药物
- 在参加研究前 6 个月内曾经使用另一种临床研究药物治疗 HBV 感染
- 在研究期间或研究药物末次给药后 6 个月内怀孕、哺乳或计划怀孕
- 不符合加入任一治疗组的标准

3. 在本研究期间发生了哪些事情？

在 PIRANGA 研究期间，受试者被随机分配至多达 9 个治疗组（包括 1 个对照组和 8 个研究药物组）其中之一。治疗分组由计算机随机选定。治疗组的选择还取决于某人入选研究时哪些组对新受试者开放，以及受试者是否符合加入特定治疗组的标准。

本摘要中仅包括联合治疗第 2、3、4、6 组和对照组的详细信息。

联合治疗第 2、3、4、6 组的治疗方案为：

- **NUC**（现有药物）——继续以片剂形式每天吞服一次，直至符合指定标准或决定停止治疗
- 和 **siRNA**（在研药物）——每月皮下注射一次，最长持续 1 年（48 周），或直至决定停止治疗

以及

仅限联合治疗第 4 组

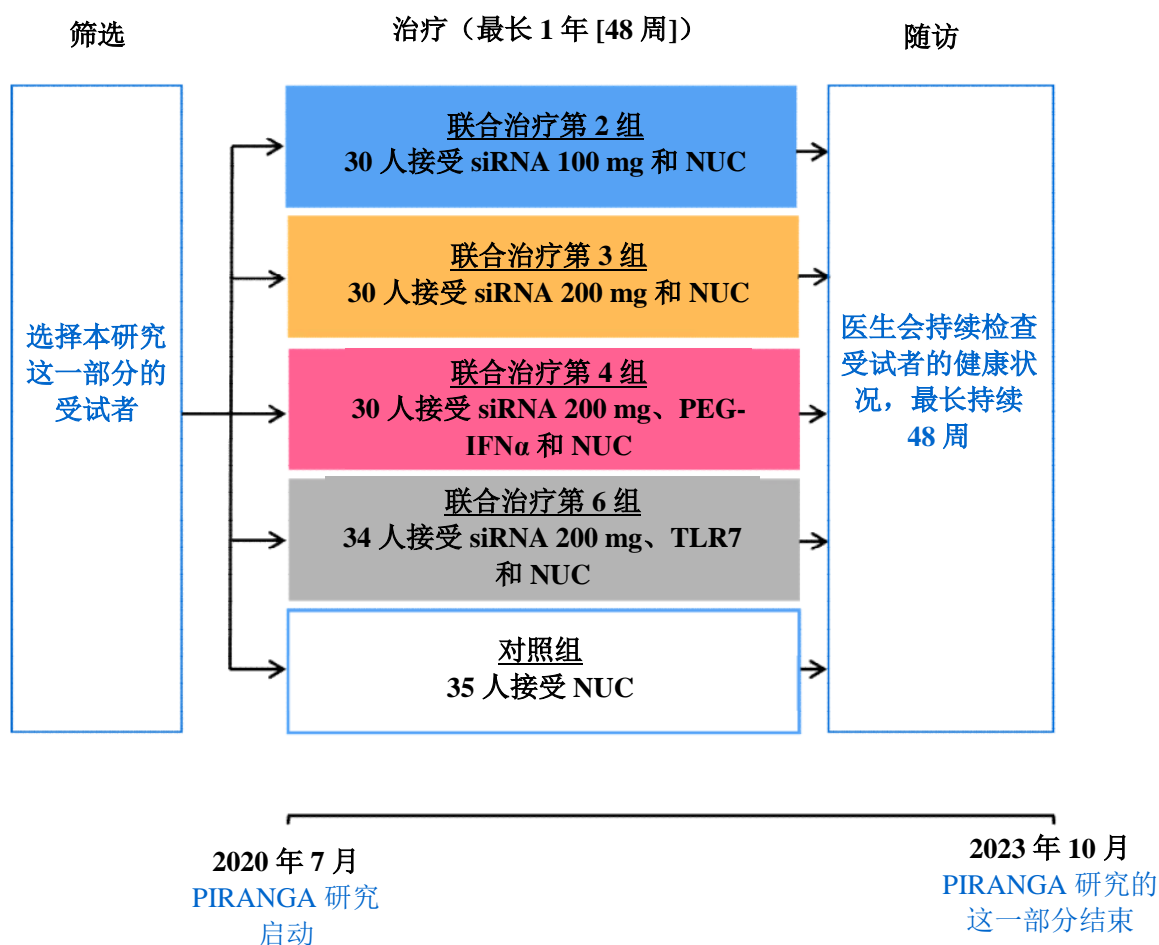
- **PEG-IFN α** （现有药物）——每周皮下注射一次，最长持续 1 年（48 周），或直至决定停止治疗

仅限联合治疗第 6 组

- **TLR7**（在研药物）——仅在第 13-24 周和第 37-48 周或直至决定停止治疗，以片剂形式每隔一天或每周吞服一次

受试者完成本研究这一部分规定的药物治疗后，需返回研究中心参加多次后续访视，以接受总体健康状况检查。

研究流程图显示出联合治疗第 2、3、4、6 组和对照组的各个阶段。



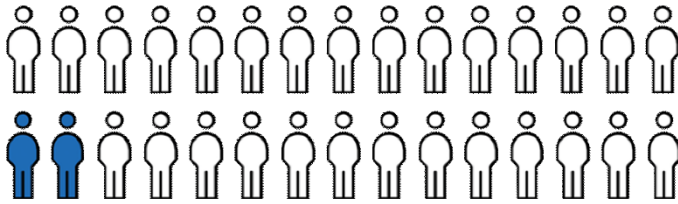
4. 本研究的结果如何？

问题 1： 有多少受试者在研究药物末次给药后 6 个月时，在其血液中未检测到任何 HBV 表面抗原？

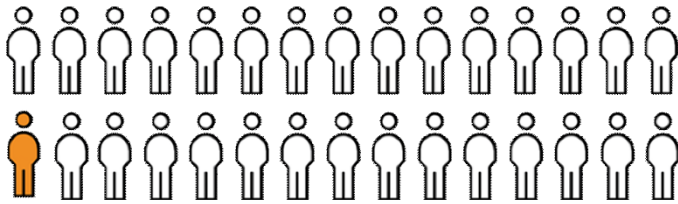
研究人员希望确定研究药物是否能够在治疗结束后 6 个月时将 HBV 及其表面抗原的含量降至在验血中无法检出的水平。这有助于防止疾病恶化。

治疗结束后 6 个月时，血液中未检出 HBV 表面抗原的人数为：

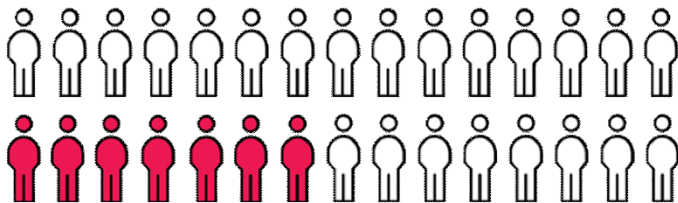
联合治疗 使用 siRNA 100 mg 和 NUC 的每 30 人中有 2 人 (7%) 未检出 HBV 表面抗原水平



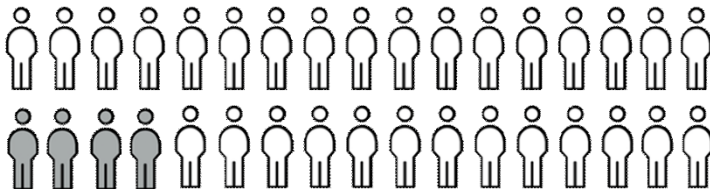
联合治疗 使用 siRNA 200 mg 和 NUC 的 30 人中有 1 人 (3%) 未检出 HBV 表面抗原水平



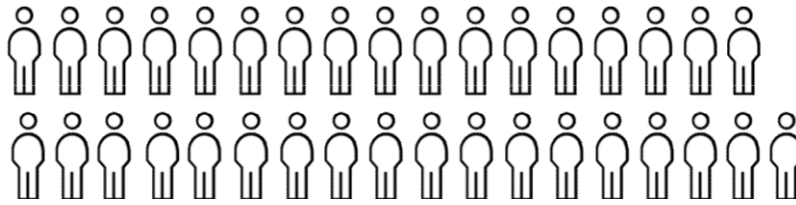
联合治疗 使用 siRNA 200 mg、PEG-IFN α 和 NUC 的 30 人中有 7 人 (23%) 未检出 HBV 表面抗原水平



联合治疗 使用 siRNA 200 mg、TLR7 和 NUC 的 34 人中有 4 人 (12%) 未检出 HBV 表面抗原水平



对照组 仅使用 NUC 的 35 人中有 0 人 (0%) 未检出 HBV 表面抗原水平



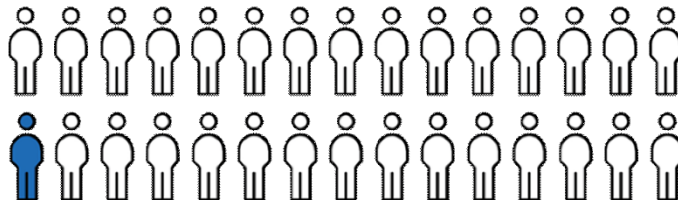
- 与仅使用 NUC 的对照组相比，联合治疗第 4 组和第 6 组（使用 siRNA、PEG-IFN α 和 NUC，以及使用 siRNA、TLR7 和 NUC）在完成治疗后 6 个月时血液中未检出 HBV 表面抗原的人数更多
- 联合治疗第 4 组（使用 siRNA、PEG-IFN α 和 NUC）在完成治疗后 6 个月时血液中未检出 HBV 表面抗原的人数最多

问题 2: 有多少受试者表现出其免疫系统可以通过产生抗体来控制 HBV（血清转换）的迹象？

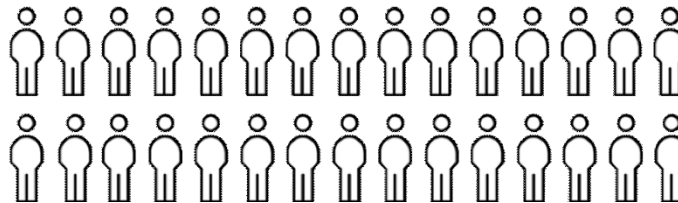
研究人员希望了解研究药物是否增加了治疗结束后 6 个月时在血液中检测到的抗体数量，因为这意味着身体免疫系统控制了 HBV。

治疗结束后 6 个月时，有 HBV 抗体的人数为：

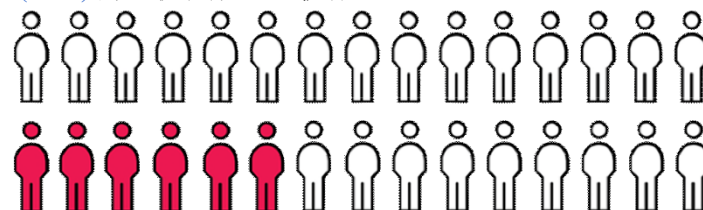
联合治疗 第 2 组 使用 siRNA 100 mg 和 NUC 的每 30 人中有 1 人 (3%) 的血液中有 HBV 抗体



联合治疗 第 3 组 使用 siRNA 200 mg 和 NUC 的 30 人中有 0 人 (0%) 的血液中有 HBV 抗体

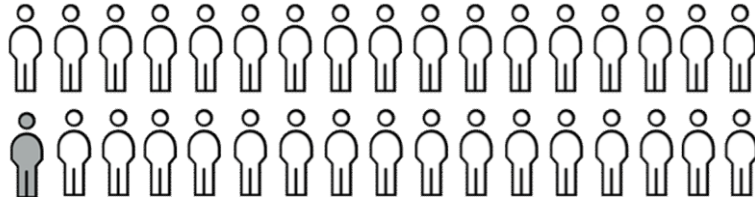


联合治疗 第 4 组 使用 siRNA 200 mg、PEG-IFN α 和 NUC 的 30 人中有 6 人 (20%) 的血液中有 HBV 抗体



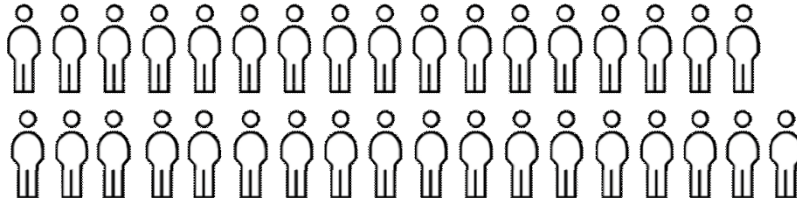
联合治疗
第 6 组

使用 siRNA 200 mg、TLR7 和 NUC 的 **34 人中有 1 人 (3%)** 的血液中有 HBV 抗体



对照组

仅使用 NUC 的 **35 人中有 0 人 (0%)** 的血液中有 HBV 抗体



- 联合治疗第 4 组（使用 siRNA、PEG-IFN α 和 NUC）在完成治疗后 6 个月时血液中抗体最多的人数最多

本节仅介绍本研究的主要结果。您可以在本摘要末尾的网站上找到有关本研究其他所有结果的信息（见第 8 节）。

5. 有哪些不良反应？

不良反应是指研究期间发生的医疗问题（如感觉头晕）。

- 本摘要描述这些不良反应是因为研究医生认为其与本研究进行的治疗相关。
- 并非本研究所有受试者都出现了所提到的全部不良反应。
- 不良反应可能轻微，也可能非常严重，其严重程度因人而异。
- 请务必注意，此处报告的不良反应仅来自本研究。因此，此处显示的不良反应可能与其他研究或药物说明书提到的副作用有所不同。
- 严重和常见不良反应列于以下章节。

严重不良反应

如果某种不良反应危及生命、需要住院治疗或导致持久问题，则认为其“严重”。

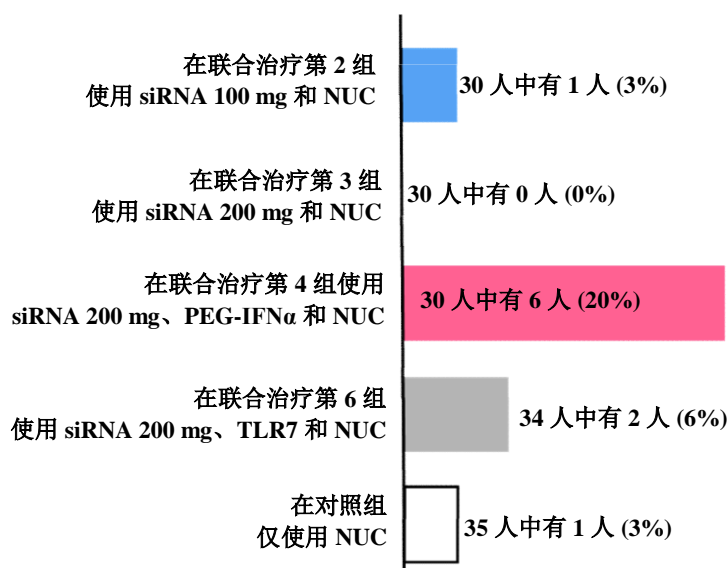
在研究的这一部分，159 人中有 1 人（小于 1%）出现了与 PEG-IFN α 研究治疗相关的严重不良反应：

- 该患者在联合治疗第 4 组使用 siRNA 200 mg、PEG-IFN α 和 NUC 后，出现突发性强烈恐惧或焦虑（惊恐反应）

各组均没有人因可能与任何研究药物相关的不良反应而死亡。

在本研究的这一部分，有些人因不良反应停止用药：

有多少人因不良反应停止用药？

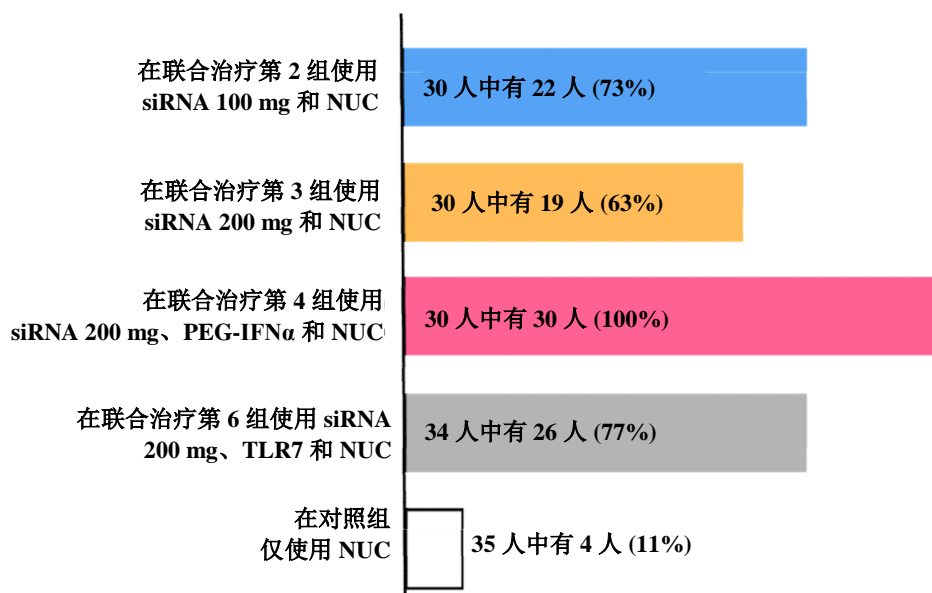


最常见的不良反应

总体而言，5 种联合治疗均耐受良好。根据相应治疗的已知风险，每种联合治疗（联合治疗 2、联合治疗 3、联合治疗 4 和联合治疗 6）的不良反应符合预期。未发现新的安全性问题。

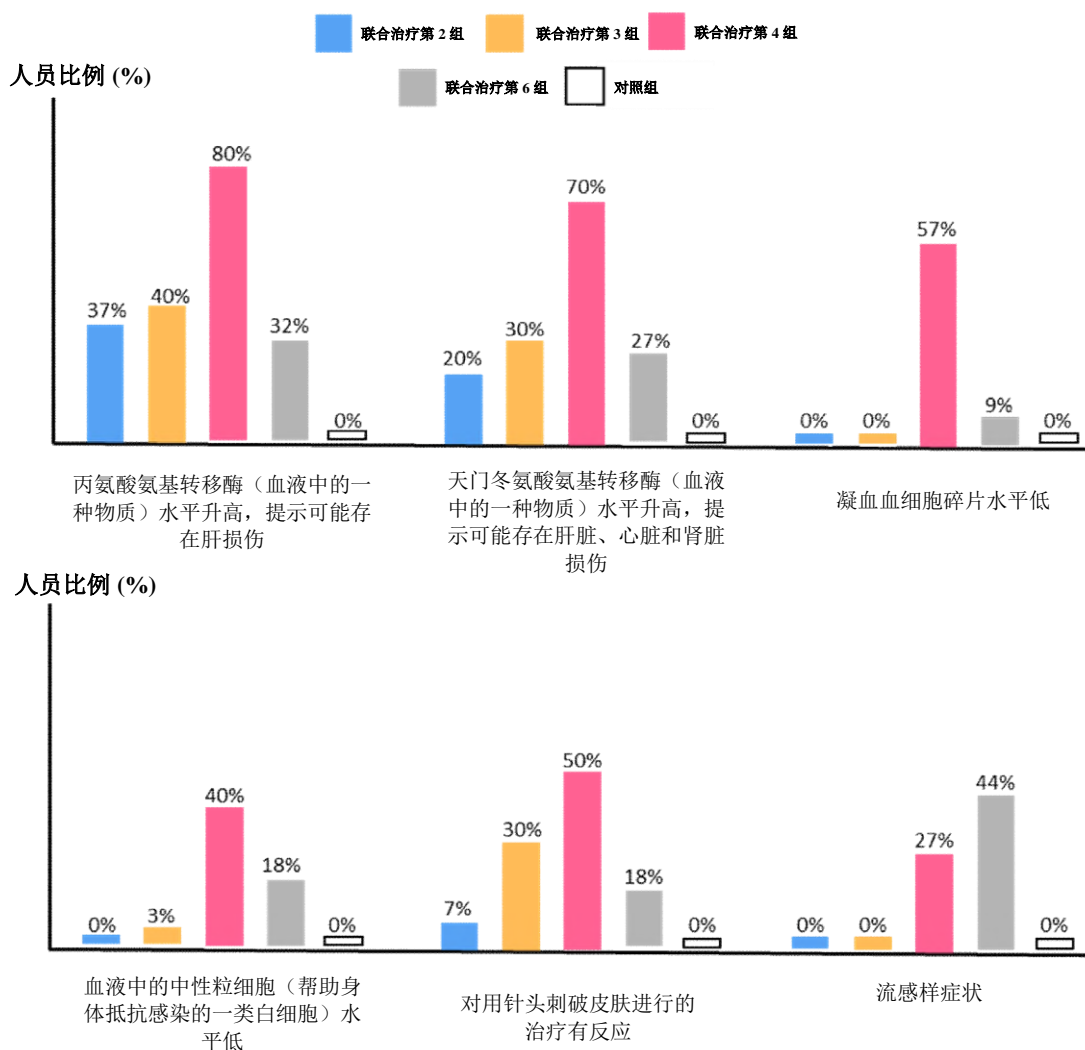
总体来看，在本研究的这一部分，每 10 人中约有 8 人 (78%) 出现了未被视为严重的不良反应。

有多少人出现了未被视为严重的不良反应？



最常见的不良反应见下图——此表列出了本研究这一部分中的 6 种最常见的不良反应。有些人出现过不止一种不良反应——这意味着他们会被纳入此图中的不止一部分。

每种不良反应的人员比例如何？



其他不良反应

您可以在本摘要末尾列出的网站上找到有关其他不良反应（未在上述章节中提到）的信息——参见第 8 节。

6. 本研究对科研工作有何帮助？

此处提供的信息来自对长期 HBV 感染者进行的 PIRANGA 研究中的一个部分。这些结果来自联合治疗第 2、3、4、6 组，报告于 2024 年 7 月。这些结果帮助研究人员加深了对 HBV 感染及在研药物（NUC、PEG-IFN α 、TLR7 和 siRNA）的了解。

7. 有无开展其他研究的计划？

在本摘要编写之时，尚无开展更多研究以评估 siRNA 或 TLR7 的计划。

8. 我在哪里可以找到更多信息？

您可在下列网站找到有关本研究的更多信息：

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04225715>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/infectious-diseases/hbv/a-trial-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-multiple-42976.html>

如果我对本研究有疑问，可以联系谁？

如果您在阅读本摘要后有任何其他问题：

- 请通过以下网址访问 ForPatients 平台并填写联系表——
<https://forpatients.roche.com/en/trials/infectious-diseases/hbv/a-trial-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-multiple-42976.html>
- 联系您当地的罗氏办事处代表

如果您参加了本研究，并对研究结果有任何疑问：

- 请咨询所在研究医院或诊所的研究医生或工作人员

如果您对自己接受的治疗有疑问：

- 请咨询负责您治疗的医生

本研究由谁组织并付费？

本研究由总部位于瑞士巴塞尔的 F. Hoffmann-La Roche Ltd 组织并付费。

本研究的完整标题和其他标识信息

本研究的完整标题为：“一项在慢性乙型肝炎受试者中评价多种联合治疗有效性和安全性的 II 期、随机、适应性、开放标签平台试验”。

本研究被称为“PIRANGA”。

- 本研究的方案编号为：WV41073。
- 本研究的 ClinicalTrials.gov 标识符为：NCT04225715。
- 本研究的欧洲临床试验数据库 (EudraCT) 编号为：2019-002086-35。