

Resultaten klinische studie – Samenvatting voor leken

Een studie met peginterferon alfa-2a plus lamivudine of entecavir bij kinderen en adolescenten met immuuntolerante chronische hepatitis B¹

Dank aan de mensen die aan deze studie hebben deelgenomen

De deelnemers hebben de onderzoekers geholpen bij het beantwoorden van belangrijke vragen over de behandeling van kinderen en adolescenten met immuuntolerante chronische hepatitis B.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinische studie die werd geschreven voor:

- deelnemers aan de studie
- familieleden en voogden van kinderen die aan de studie hebben deelgenomen en
- mensen uit het publiek.

Deze samenvatting is gebaseerd op de informatie die bekend was op het moment van schrijven (Augustus 2020)

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Om alles te weten te komen wat we willen weten, zijn er veel mensen in veel studies nodig. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

Dit betekent dat u geen beslissingen mag nemen op basis van deze samenvatting. Overleg altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over deze studie
2. Wie heeft deelgenomen aan de studie?
3. Wat gebeurde er tijdens de studie?
4. Wat waren de resultaten van de studie?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft deze studie bijgedragen aan onderzoek?
7. Zijn er nog andere studies gepland?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

¹Zie het einde van de samenvatting voor de volledige titel van de studie.

1. Algemene informatie over deze studie

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Hepatitis B is een ernstige leverinfectie die wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus (HBV). Bij sommige mensen is hepatitis B een langdurige of “chronische” aandoening die leverschade kan veroorzaken.

Bij mensen met chronische hepatitis B leeft het virus in levercellen, waar het kopieën van zichzelf maakt. Wanneer dit gebeurt, komen delen van het virus in het bloed terecht. Bij sommige mensen valt het immuunsysteem cellen met HBV geïnfecteerde cellen aan. Deze reactie kan de lever beschadigen.

Wanneer het immuunsysteem bij andere infecties antilichamen tegen het virus aanmaakt, betekent dit dat het immuunsysteem van de persoon de infectie bestrijdt.

Kinderen die bij de geboorte met HBV besmet raken, krijgen “immuuntolerante chronische hepatitis B”. Bij deze kinderen elimineert het immuunsysteem het virus niet maar blijft het virus kopieën van zichzelf maken. Het gevolg hiervan is dat zij grote hoeveelheden virusdeeltjes in het bloed hebben.

Artsen behandelen mensen met immuuntolerante chronische hepatitis B over het algemeen niet met geneesmiddelen. In plaats daarvan komen deze mensen vaak op controle en wordt pas een behandeling gestart als er schade aan de lever wordt vastgesteld.

In deze studie wilden onderzoekers nagaan of behandeling met twee soorten geneesmiddelen het immuunsysteem ertoe kon aanzetten om het virus te beginnen bestrijden bij kinderen en adolescenten met immuuntolerante chronische hepatitis B.

Wat zijn de studiegeneesmiddelen?

Peginterferon alfa-2a

U spreekt dit uit als “peg-IN-ter-FEER-on AL-fa too-ay”.

- Peginterferon alfa-2a is een geneesmiddel dat via een injectie wordt toegediend en dat de natuurlijke afweer (het immuunsysteem) van het lichaam helpt om infecties te bestrijden.

Antivirale geneesmiddelen (entecavir en lamivudine)

- **Entecavir**
 - U spreekt dit uit als “en-TEK-ah-veer”.
- **Lamivudine**
 - U spreekt dit uit als “la-MIV-ue-deen”.
- Entecavir en lamivudine zijn geneesmiddelen die via de mond worden ingenomen. Ze werken door zich vast te hechten aan een eiwit in geïnfecteerde levercellen. Dit betekent dat het virus niet kan worden gekopieerd.

Wat hebben onderzoekers ontdekt?

- Klinische onderzoekers hebben deze studie uitgevoerd om na te gaan hoe effectief de studiegeneesmiddelen (peginterferon alfa-2a plus een antiviraal middel) waren, vergeleken met geen behandeling (monitoring) (zie hoofdstuk 4, “Wat waren de resultaten van de studie?”). Dit deden ze door specifieke delen van het virus in het bloed te meten, met name HBV DNA, hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) en hepatitis B envelope-antigeen (HBeAg).

Datum samenvatting voor leken: Maart 2021

Veeva-code: M-XX-00002241

Pagina 2 van 10

-
- Ze wilden ook te weten komen hoe veilig deze combinatie van geneesmiddelen was, door na te gaan hoeveel mensen bijwerkingen kregen wanneer ze peginterferon alfa-2a plus een antiviraal geneesmiddel innamen (zie rubriek 5, "Wat waren de bijwerkingen?").

De hoofdvragen die de onderzoekers wilden beantwoorden, waren:

Kan behandeling met peginterferon alfa-2a plus een antiviraal geneesmiddel het immuunsysteem aanzetten om de HBV-infectie te bestrijden bij kinderen en adolescenten van 3 tot < 18 jaar met immuuntolerante chronische hepatitis B?

Leidt de behandeling in het bijzonder tot het verdwijnen uit de bloedbaan van virusdeeltjes die HBsAg worden genoemd?

Andere hoofdvragen die de onderzoekers wilden beantwoorden, waren:

Resulteert de behandeling in het verdwijnen uit de bloedbaan van virusdeeltjes die HBeAg worden genoemd?

Resulteert de behandeling in de aanmaak van antilichamen tegen HBsAg?

Heeft de behandeling de aanmaak van antilichamen tegen HBeAg tot gevolg?

Verlaagt de behandeling de hoeveelheid virusdeeltjes in de bloedbaan die HBV DNA worden genoemd?

Resulteert de behandeling in de aanmaak van antilichamen tegen HBeAg en verlaagt ze de hoeveelheid HBV DNA in de bloedbaan?

Welk soort studie was dit?

Dit was een 'fase 3'-studie. Dit betekent dat peginterferon alfa-2a en een antiviraal geneesmiddel (entecavir en lamivudine) al vóór deze studie werden getest bij mensen met chronische hepatitis B.

Kinderen en adolescenten die aan dit onderzoek deelnamen, kregen ofwel peginterferon alfa-2a en een antiviraal geneesmiddel (entecavir of lamivudine) ofwel geen behandeling, maar werden regelmatig door artsen gecontroleerd om na te gaan of de behandeling met peginterferon alfa-2a en een antiviraal geneesmiddel het immuunsysteem aanzette om de HBV-infectie te beginnen bestrijden.

De studie was 'gerandomiseerd'. Dit betekent dat het toeval besliste of een deelnemer aan de studie geneesmiddelen kreeg of frequent werd gecontroleerd maar geen behandeling kreeg in de studie.

Wanneer en waar heeft de studie plaatsgevonden?

De studie is gestart in februari 2007 en werd beëindigd in januari 2020. Deze samenvatting bevat de eindresultaten.

De studie werd uitgevoerd in 22 studiecentra in 12 landen en gebieden in Azië, Europa, Noord-Amerika en Oceanië. Het Verenigd Koninkrijk (31%), Turkije (25%) en de Verenigde Staten (12%) waren de landen met het grootste aantal deelnemers. Op de volgende kaart zijn alle landen aangegeven waar de studie heeft plaatsgevonden.

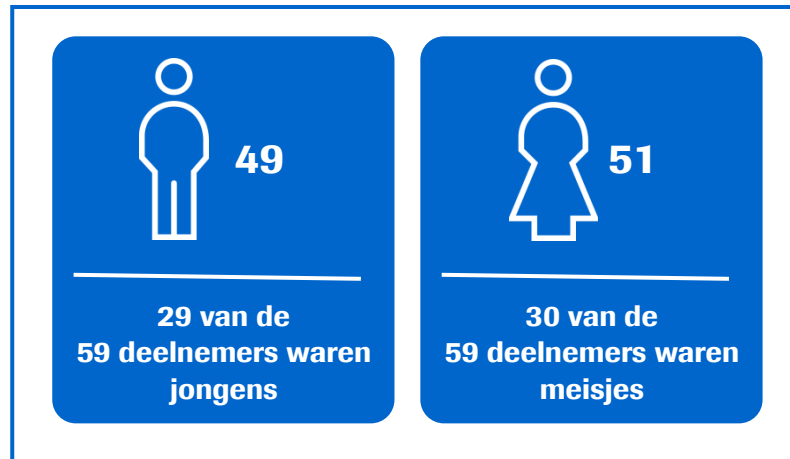


Australië
België
Duitsland
Italië
Maleisië
Roemenië

De Russische
Federatie
Taiwan
Turkije
Oekraïne
Verenigd Koninkrijk
Verenigde Staten

2. Wie heeft deelgenomen aan de studie?

Negenenvijftig kinderen en adolescenten met immuuntolerante chronische hepatitis B namen deel aan deze studie. Meer informatie over de deelnemers aan deze studie vindt u hieronder.



Mensen konden deelnemen aan deze studie als ze:

- jongen of meisje waren,
- 3 tot < 18 jaar waren,
- immuuntolerante chronische hepatitis B hadden,
- in een land of gebied uit de bovengenoemde lijst woonden.

Mensen konden NIET deelnemen aan deze studie als ze:

- hiv hadden,
- bepaalde gezondheidsproblemen hadden, zoals leverziekte door andere oorzaken dan hepatitis B-virusinfectie.

3. Wat gebeurde er tijdens de studie?

Tijdens de studie kregen de mensen willekeurig wel of geen behandeling toegewezen. De toewijzing van deelnemers aan de studiegroepen werd uitgevoerd door een computer.

De studiegroepen waren:

- Een antiviraal geneesmiddel (**lamivudine** of **entecavir**) dat gedurende 8 weken eenmaal per dag oraal werd ingenomen als een tablet. Vervolgens werd **peginterferon alfa-2a** eenmaal per week onderhuids geïnjecteerd en werd elke dag **lamivudine** of **entecavir** ingenomen gedurende 48 weken. De patiënten werden vervolgens regelmatig gecontroleerd tot 1 jaar na het einde van de behandeling. De arts van elke patiënt besliste of een patiënt **lamivudine** of **entecavir** zou krijgen.
- **Regelmatige controle zonder geneesmiddelen gedurende 80 weken.**



In deze studie werden 26 mensen geselecteerd voor behandeling met peginterferon alfa-2a plus een antiviraal middel en werden 33 mensen geselecteerd voor frequente controle zonder behandeling. Aan het begin van de studie werden 3 mensen geselecteerd voor een behandeling met alleen peginterferon alfa-2a. Deze groep is niet opgenomen in deze samenvatting omdat besloten werd om geen patiënten meer op te nemen in deze groep.

De bedoeling was om meer mensen in deze studie op te nemen en deze voort te zetten tot 5 jaar na het einde van de behandeling. Maar terwijl deze studie aan de gang was, werden in oktober 2017 de resultaten vrijgegeven van twee andere, gelijkaardige studies. Uit deze studies bleek dat behandeling van volwassenen of kinderen met peginterferon alfa-2a plus entecavir het immuunsysteem niet aanzette om de HBV-infectie te beginnen bestrijden. Op basis van deze studies en een aanbeveling van de Data Safety Monitoring Board voor deze studie, wijzigde F. Hoffmann La Roche in maart 2018 het plan voor deze studie:

- er zouden geen mensen meer worden geïnccludeerd.
- de follow-up na de behandeling zou 1 jaar duren in plaats van 5 jaar.

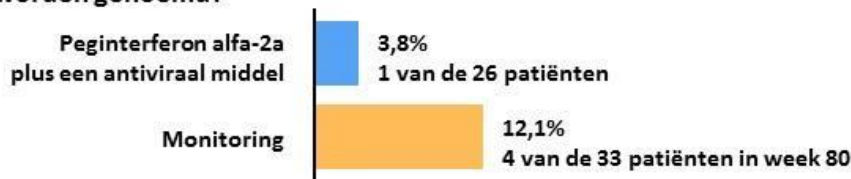
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Kan de behandeling bij kinderen en adolescenten met immuuntolerante chronische hepatitis B:

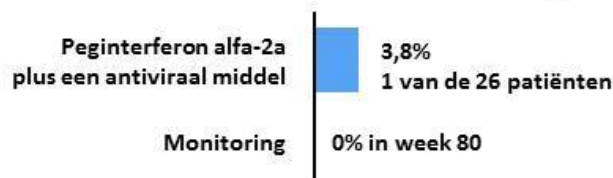
resulteren in het verdwijnen uit de bloedbaan van virusdeeltjes die HBsAg worden genoemd?



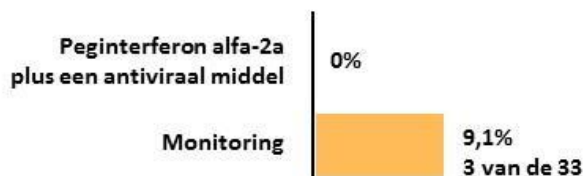
resulteren in het verdwijnen uit de bloedbaan van virusdeeltjes die HBeAg worden genoemd?



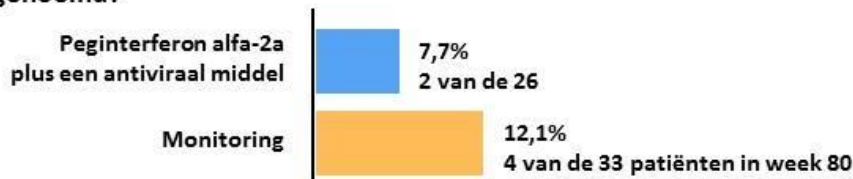
resulteren in de aanmaak van antilichamen tegen HBsAg?



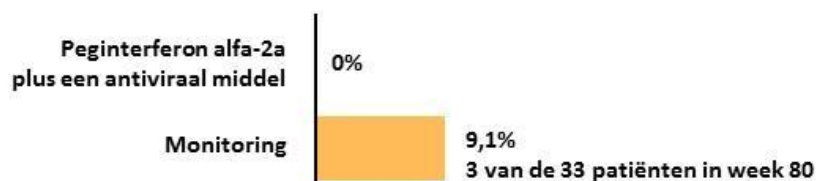
resulteren in de aanmaak van antilichamen tegen HBeAg?



de hoeveelheid virusdeeltjes in de bloedbaan verlagen, die HBV DNA worden genoemd?



resulteren in de aanmaak van antilichamen tegen HBeAg en de hoeveelheid HBV DNA in de bloedbaan verlagen?

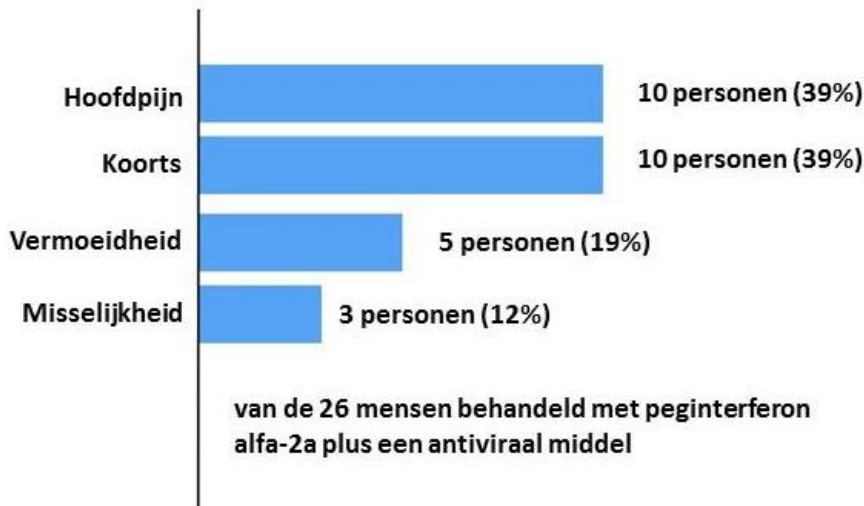


5. Wat waren de bijwerkingen van de behandeling?

Bijwerkingen

Tijdens deze studie had bijna iedereen die met peginterferon alfa-2a plus een antiviraal geneesmiddel (92%) werd behandeld ten minste 1 bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd.

De meest voorkomende behandelingen-gerelateerde bijwerkingen worden weergegeven in het volgende staafdiagram. Dit zijn de vier meest voorkomende bijwerkingen bij mensen die met peginterferon alfa-2a plus een antiviraal geneesmiddel werden behandeld.



6. Hoe heeft deze studie bijgedragen aan klinisch onderzoek?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig uit één studie bij 59 kinderen en adolescenten met immuuntolerante chronische hepatitis B. Mensen met immuuntolerante chronische hepatitis B worden over het algemeen niet behandeld met geneesmiddelen. Ze worden daarentegen regelmatig gecontroleerd door hun arts en beginnen met geneesmiddelen wanneer hun immuunsysteem de infectie begint te bestrijden.

De resultaten van deze studie hebben de onderzoekers doen inzien dat behandeling met peginterferon alfa-2a plus ofwel lamivudine of entecavir in dit stadium van de ziekte niet nuttig is.

De behandeling met peginterferon alfa-2a plus ofwel lamivudine of entecavir was niet beter dan een regelmatige controle van de patiënten. De meeste mensen in de studie hadden ook bijwerkingen.

In twee andere studies bij mensen met immuuntolerante chronische hepatitis B is ook aangetoond dat deze geneesmiddelen het immuunsysteem niet aanzetten om de infectie te bestrijden (vermeld aan het eind van dit document)

Dit betekent dat er andere geneesmiddelen nodig zijn om mensen met immuuntolerante chronische hepatitis B te behandelen.

7. Zijn er nog andere studies gepland?

Vanwege het gebrek aan effect van peginterferon alfa-2a plus een antiviraal middel in deze studie bij kinderen, en het gebrek aan effect van peginterferon alfa-2a plus entecavir in twee andere studies bij mensen met dezelfde aandoening (een bij kinderen en een bij volwassenen), zijn er geen verdere studies van deze combinatie gepland. Deze studie heeft onderzoekers doen inzien dat nieuwe behandelingsstrategieën nodig zijn om het verloop van immuuntolerante chronische hepatitis B te veranderen. Toekomstige geneesmiddelen zullen worden getest bij mensen met dit type chronische hepatitis B.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Meer informatie over deze studie is te vinden op de hieronder genoemde websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263079>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/infectious-diseases/hbv/a-study-of-pegylated-interferon-alfa-2a-in-combination-with-lami.html>

De publicatie van deze studie is:

Mieli-Vergani G, Bansal S, Daniel JF, et al. Peginterferon Alfa-2a (40KD) Plus Lamivudine or Entecavir in Children with Immune-tolerant Chronic Hepatitis B. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021; gepubliceerd vóór het drukken (https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/9000/Peginterferon_Alfa_2a_40KD_Plus_Lamivudine_or.95717.aspx). doi: 10.1097/MPG.0000000000003118.

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over deze studie?

Als u na het lezen van deze samenvatting nog vragen hebt:

- Neem contact op met een vertegenwoordiger van uw lokale vestiging van F. Hoffmann-La Roche.

Als uw kind heeft deelgenomen aan deze studie en u vragen hebt over de resultaten:

- raadpleeg uw arts-onderzoeker of de medewerkers in het studiecentrum of -ziekenhuis.

Wie heeft deze studie opgezet en betaald?

Deze studie werd opgezet en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd, met hoofdzetel in Basel, Zwitserland.

Volledige titel van de studie en andere identificatiegegevens?

De volledige titel van deze studie is: “A study of pegylated interferon alfa-2a plus lamivudine or entecavir compared with untreated control group in children with hepatitis B envelope antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B (CHB) in the immune-tolerant phase” (Een studie met gepegyleerd interferon alfa-2a plus lamivudine of entecavir vergeleken met een onbehandelde controlegroep bij kinderen met hepatitis B envelope-antigen (HBeAg)-positieve chronische hepatitis B (CHB) in de immuuntolerante fase)

- Het protocolnummer van deze studie is: NV25361
- De identificatiegegevens voor deze studie op ClinicalTrials.gov zijn: NCT02263079
- Het EudraCT-nummer van deze studie is: 2006-000977-31

Datum samenvatting voor leken: Maart 2021

Veeva-code: M-XX-00002241

- Andere belangrijke studies bij personen met immuuntolerante chronische hepatitis B:
Rosenthal P, Ling SC, Belle SH, et al. Combination of entecavir/peginterferon alfa-2a in children with hepatitis B e antigen-positive immune-tolerant chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2019;69(6):2326-2337.
Feld JJ, Terrault NA, Lin HS, et al. Entecavir and peginterferon alfa-2a in adults with hepatitis B e antigen-positive immune-tolerant chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2019;69(6):2338-2348.