

Résultats de l'essai clinique – Résumé vulgarisé

Étude du peginterféron alfa-2a associé à de la lamivudine ou de l'entécavir chez les enfants et les adolescents atteints d'une hépatite B chronique avec immunotolérance¹

Nous remercions toutes les personnes ayant pris part à cette étude

Les personnes ayant participé ont aidé les chercheurs en recherche clinique à répondre à des questions importantes sur le traitement des enfants et des adolescents atteints d'une hépatite B chronique avec immunotolérance.

À propos de ce résumé

Ce résumé des résultats d'une étude clinique est destiné:

- aux personnes ayant participé à l'étude
- aux membres de la famille et aux tuteurs des enfants ayant pris part à l'étude et
- au grand public.

Ce résumé s'appuie sur les informations connues au moment de sa rédaction (août 2020)

Aucune étude ne peut tout révéler à elle seule sur les risques et les bénéfices d'un médicament. Il est nécessaire de conduire de nombreuses études avec un grand nombre de personnes pour découvrir tout ce que nous avons besoin de savoir. Les résultats apportés par cette étude peuvent différer de ceux d'autres études portant sur les mêmes médicaments.

Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décision en vous appuyant sur ce seul résumé. Parlez toujours à votre médecin avant de prendre toute décision relative à votre traitement.

Contenu du résumé

1. Généralités sur cette étude
2. Qui a pris part à cette étude?
3. Que s'est-il passé pendant l'étude?
4. Quels ont été les résultats de l'étude?
5. Quels ont été les effets secondaires?
6. Dans quelle mesure cette étude a-t-elle aidé la recherche?
7. D'autres études sont-elles en projet?
8. Où puis-je trouver plus d'informations?

¹L'intitulé complet de l'étude est donné à la fin du résumé.

1. Généralités sur cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été menée?

L'hépatite B est une infection grave du foie causée par le virus de l'hépatite B (VHB). Chez certaines personnes, l'hépatite B est une maladie de longue durée ou "chronique" pouvant endommager le foie.

Chez les personnes souffrant d'une hépatite B chronique, le virus vit à l'intérieur des cellules du foie et se réplique. Lorsque cela arrive, des parties de ce virus sont libérées dans le sang. Chez certaines personnes, le système immunitaire attaque les cellules infectées par le VHB. Cette réaction peut endommager le foie.

Pour ce qui est des autres infections, si le système immunitaire commence à fabriquer des anticorps contre le virus, cela signifie que le système immunitaire de cette personne combat l'infection.

Les enfants atteints du VHB à la naissance développent une "hépatite B chronique avec immunotolérance". Chez ces enfants, le système immunitaire n'élimine pas le virus qui continue de se répliquer. Il en résulte un taux élevé de particules de virus dans le sang.

En règle générale, les médecins ne traitent pas les personnes souffrant d'une hépatite B chronique avec immunotolérance avec des médicaments. Au lieu de cela, ils contrôlent ces personnes régulièrement et n'entament un traitement que lorsqu'ils constatent des dommages sur le foie.

Dans cette étude, les chercheurs ont voulu voir si un traitement avec deux types de médicaments pourrait déclencher la réaction du système immunitaire contre le virus chez les enfants et les adolescents atteints d'une hépatite B chronique avec immunotolérance.

Quels sont les médicaments soumis à cette étude?

Peginterféron alfa-2a

Cela se prononce "pé-gin-ter-fé-ron alfa deux-a".

- Ce médicament s'administre par injection. Il agit en aidant les défenses naturelles du corps (le système immunitaire) à combattre l'infection.

Médicaments antiviraux (entécavir et lamivudine)

- **Entécavir**
 - Cela se prononce "en-té-ca-vir".
- **Lamivudine**
 - Cela se prononce "la-mi-vu-dine".
- Ces deux médicaments sont administrés par voie orale. Ils agissent en se liant à une protéine à l'intérieur des cellules du foie infectées. Cela signifie que le virus ne peut pas se répliquer.

Qu'est-ce que les chercheurs voulaient découvrir?

- Les chercheurs en recherche clinique ont mené cette étude pour observer l'efficacité des médicaments examinés (peginterféron alfa-2a associé à un antiviral) et la comparer à une absence de traitement (simple suivi) (voir la section 4: Quels ont été les résultats de l'étude?). Pour cela, il a fallu mesurer des parties spécifiques du virus dans le sang, appelées ADN du VHB, antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et antigène de l'enveloppe de l'hépatite B (AgHBe).

Date du résumé vulgarisé: mars 2021

Code Veeva: M-XX-00002241

Page 2 de 10

-
- Ils ont également voulu savoir si cette association de médicaments était sûre en examinant le nombre de personnes souffrant d'effets secondaires à la prise de peginterféron alfa-2a associé à un médicament antiviral (voir la section 5: Quels ont été les effets secondaires?).

Les principales questions auxquelles les chercheurs ont voulu répondre étaient les suivantes:

Chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à < 18 ans et atteints d'une hépatite B chronique avec immunotolérance, est-ce que l'administration de peginterféron alfa-2a associé à un médicament antiviral déclenche la réaction du système immunitaire face à l'infection par le VHB?

Notamment, est-ce que ce traitement entraîne la disparition des particules de virus appelées AgHBs dans le système sanguin?

Les chercheurs ont également essayé de répondre aux questions suivantes:

Est-ce que ce traitement entraîne la disparition des particules de virus appelées AgHBe dans le système sanguin?

Est-ce que le traitement entraîne la production d'anticorps contre les AgHBs?

Est-ce que le traitement entraîne la production d'anticorps contre les AgHBe?

Est-ce que ce traitement réduit le taux de particules de virus appelées ADN du VHB dans le système sanguin?

Est-ce que le traitement entraîne la production d'anticorps contre les AgHBe et réduit le taux d'ADN du VHB dans le système sanguin?

De quel type d'étude s'agissait-il?

C'était une étude de phase 3. Cela signifie que le peginterféron alfa-2a et un médicament antiviral (entécavir et lamivudine) avaient déjà été testés sur des personnes atteintes d'une hépatite B chronique avant cette étude.

Soit les enfants et les adolescents ayant participé à cette étude ont pris du peginterféron alfa-2a et un médicament antiviral (entécavir ou lamivudine), soit ils n'ont reçu aucun traitement mais étaient suivis régulièrement par des médecins. Cela devait révéler si un traitement avec du peginterféron alfa-2a et un antiviral permettait d'aider le système immunitaire à commencer à combattre l'infection par le VHB.

Cette étude était "randomisée". Cela signifie que seul le hasard déterminait si un participant à l'étude recevait des médicaments ou était suivi régulièrement mais sans recevoir de traitement dans le cadre de cette étude.

Où et quand l'étude a-t-elle été menée?

L'étude a démarré en février 2007 et s'est achevée en janvier 2020. Le résumé suivant comprend les résultats finals.

L'étude s'est déroulée dans 22 centres d'étude dans 12 pays et territoires en Asie, Europe, Amérique du Nord et Océanie. Les pays comptant le plus grand nombre de personnes inscrites étaient le Royaume-Uni (31 %), la Turquie (25 %) et les États-Unis (12 %). La carte suivante montre tous les pays où l'étude s'est déroulée.

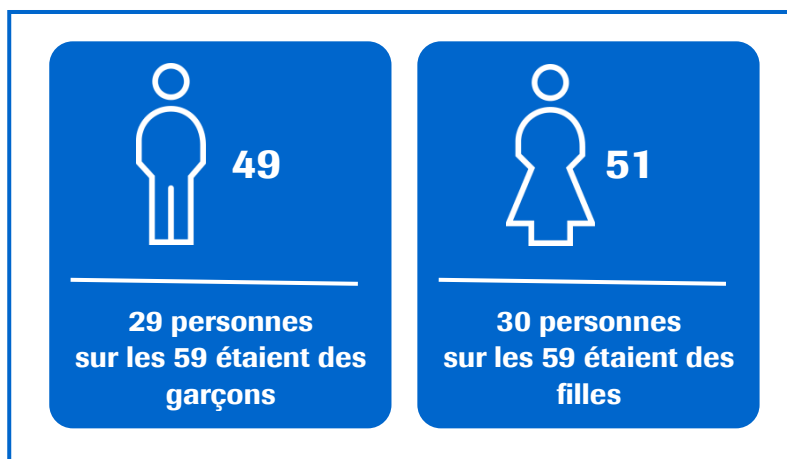


Australie
Belgique
Allemagne
Italie
Malaisie
Roumanie

Fédération de Russie
Taïwan
Turquie
Ukraine
Royaume-Uni
États-Unis

2. Qui a pris part à cette étude?

Cinquante-neuf enfants et adolescents atteints d'une hépatite B chronique avec immunotolérance ont participé à cette étude. Des informations supplémentaires sur les participants sont données ci-dessous.



Une personne pouvait participer à cette étude si:

- Elle était une fille ou un garçon
- Elle était âgée de 3 à <18 ans
- Elle était atteinte d'une hépatite B chronique avec immunotolérance
- Elle habitait dans un des pays ou territoires cités précédemment

Une personne NE pouvait PAS participer à cette étude si:

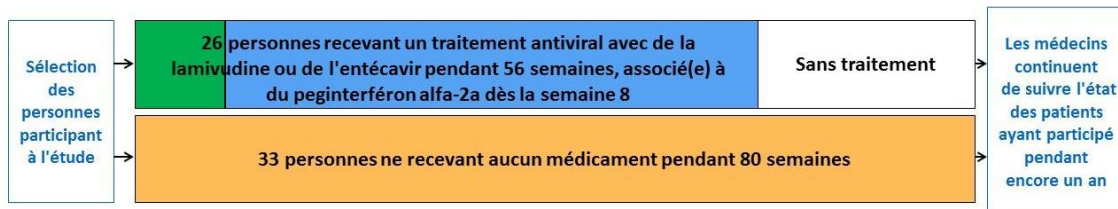
- Elle était porteuse du VIH
- Elle présentait certains problèmes de santé dont une maladie du foie causée par autre chose que l'infection par le virus de l'hépatite B

3. Que s'est-il passé pendant l'étude?

Pendant l'étude, les personnes ont été sélectionnées par hasard pour recevoir un traitement ou non. L'assignation à chaque groupe d'étude était effectuée par un ordinateur.

Les groupes d'étude étaient les suivants:

- Un médicament antiviral (**lamivudine** ou **entécavir**) en comprimé administré par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines sans rien d'autre. Puis du **peginterféron alfa-2a** injecté sous la peau une fois par semaine, plus de la **lamivudine** ou de l'**entécavir** tous les jours pendant 48 semaines. Les patients étaient ensuite suivis régulièrement pendant un an après la fin du traitement. Le médecin de chacun des patients décidait si celui-ci recevrait plutôt de la **lamivudine** ou de l'**entécavir**.
- **Suivi régulier sans médicaments pendant 80 semaines.**



Dans cette étude, 26 personnes ont été sélectionnées pour recevoir le traitement avec du peginterféron alfa-2a et un antiviral et 33 personnes ont été sélectionnées pour être suivies régulièrement sans recevoir de traitement. Au début de l'étude, 3 personnes ont été sélectionnées pour être traitées uniquement avec du peginterféron alfa-2a. Ce groupe n'est pas inclus dans le présent résumé parce qu'il a été décidé de ne pas inscrire davantage de patients dans ce groupe.

Au départ, il était prévu d'inclure plus de personnes et de poursuivre l'étude pendant 5 ans après la fin du traitement. Toutefois, alors même que l'étude était en cours, les résultats de deux autres études similaires ont été publiés en octobre 2017. Ces études ont montré que traiter des adultes ou des enfants avec du peginterféron alfa-2a associé à de l'entécavir n'aidait pas le système immunitaire à commencer à combattre l'infection par le VHB. En s'appuyant sur ces résultats et sur une recommandation du Comité de surveillance et de suivi pour la présente étude, F. Hoffmann-La Roche a modifié le projet initial en mars 2018:

- Aucune personne supplémentaire ne serait incluse.
- Le suivi post-traitement serait ramené à un an au lieu de cinq.

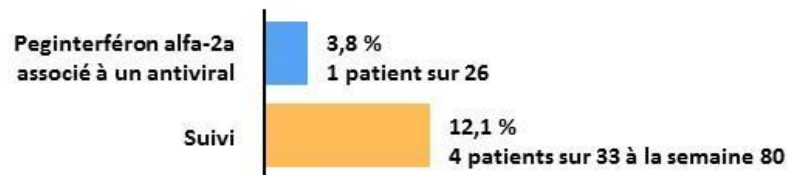
4. Quels ont été les résultats de l'étude?

Chez les enfants et les adolescents atteints d'une hépatite B chronique avec immunotolérance, le traitement peut-il:

Entraîner la disparition des particules de virus appelées AgHBs dans le système sanguin?



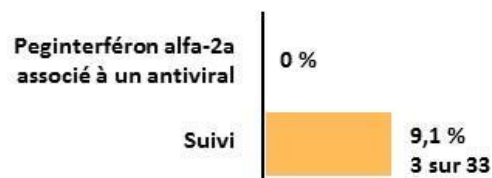
Entraîner la disparition des particules de virus appelées AgHBe dans le système sanguin?



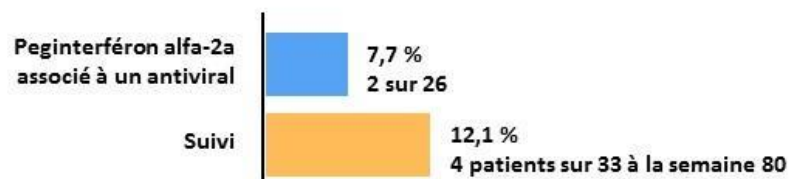
Entraîner la production d'anticorps contre les AgHBs?



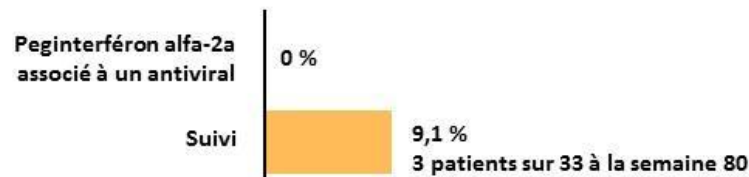
Entraîner la production d'anticorps contre les AgHBe?



Réduire le taux de particules de virus appelées ADN du VHB dans le système sanguin?



Entraîner la production d'anticorps contre les AgHBe et réduire le taux d'ADN du VHB dans le système sanguin?

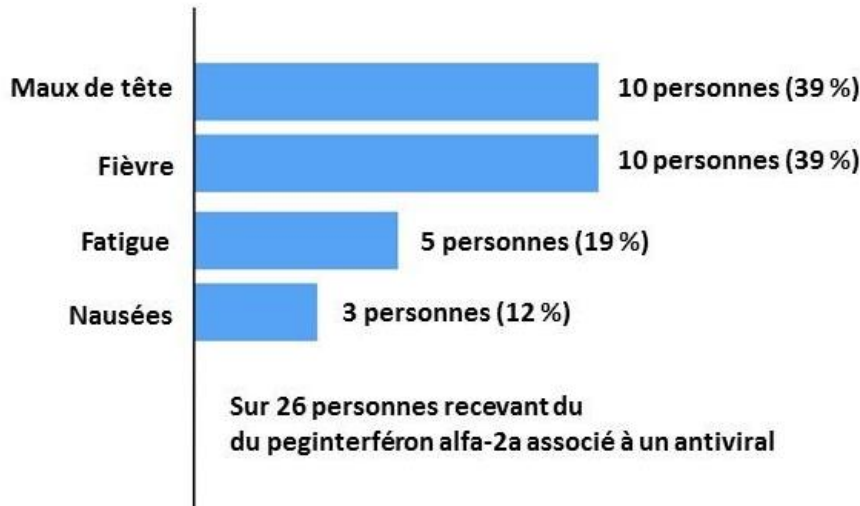


5. Quels ont été les effets secondaires du traitement?

Effets secondaires

Pendant cette étude, presque toutes les personnes ayant reçu le traitement avec du peginterféron alfa-2a et un médicament antiviral (92 %) ont eu au moins un effet secondaire considéré comme bénin.

Les effets secondaires les plus courants en lien avec un traitement sont listés dans le graphique ci-dessous: il s'agit là des quatre effets secondaires les plus courants chez les personnes ayant reçu le traitement du peginterféron alfa-2a associé à un antiviral.



6. Dans quelle mesure cette étude a-t-elle aidé la recherche clinique?

Les informations présentées ici proviennent d'une seule étude portant sur 59 enfants et adolescents atteints d'une hépatite B chronique avec immunotolérance. Les personnes atteintes d'une hépatite B chronique avec immunotolérance ne reçoivent généralement pas de traitement médicamenteux. Au lieu de cela, leur médecin les suit régulièrement et ne démarre le traitement médicamenteux que lorsque le système immunitaire du patient commence à combattre l'infection.

Les résultats de cette étude ont aidé les chercheurs à comprendre que le traitement par du peginterféron alfa-2a associé à de la lamivudine ou de l'entécavir n'est pas utile à ce stade de la maladie.

Le traitement avec du peginterféron alfa-2a associé à de la lamivudine ou de l'entécavir n'est pas plus bénéfique que le seul suivi régulier des patients. De plus, la plupart des participants à l'étude ont subi des effets secondaires.

Deux autres études portant sur des personnes atteintes d'une hépatite B chronique avec immunotolérance ont également révélé que ces médicaments ne déclenchent pas la réaction du système immunitaire face à l'infection (études énumérées à la fin de ce document).

Cela signifie que les personnes souffrant d'une hépatite B chronique avec immunotolérance doivent être traitées avec d'autres médicaments.

7. D'autres études sont-elles en projet?

En raison du manque d'efficacité du peginterféron alfa-2a associé à un antiviral dans cette étude chez les enfants et du manque d'efficacité du peginterféron alfa-2a associé à de l'entécavir dans deux autres études chez des personnes souffrant de la même maladie (une sur des enfants et une sur des adultes), aucune autre étude n'est prévue pour cette association. Cette étude a aidé les chercheurs à comprendre qu'il est nécessaire de poursuivre de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de modifier l'évolution de l'hépatite B chronique avec immunotolérance. De futurs médicaments seront testés sur des personnes atteintes de ce type d'hépatite B chronique.

8. Où puis-je trouver plus d'informations?

Vous trouverez plus d'informations à propos de cette étude sur les sites Web listés ci-dessous:

- <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>

Cette étude a été publiée ainsi:

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; diffusé avant impression (https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/9000/Peginterferon_Alfa_2a_40KD_Plus_Lamivudine_or.95717.aspx). doi: 10.1097/MPG.0000000000003118.

Qui puis-je contacter si j'ai des questions à propos de cette étude?

Si vous avez des questions après la lecture de ce résumé:

- Contactez un représentant dans votre cabinet F. Hoffmann-La Roche le plus proche.

Si vous ou votre enfant avez pris part à cette étude et si vous avez des questions à propos des résultats:

- Parlez au médecin ou au personnel de l'étude à l'hôpital ou à la clinique de l'étude.

Qui a planifié et financé cette étude?

Cette étude a été planifiée et financée par F. Hoffmann-La Roche Ltd, dont le siège se trouve à Bâle en Suisse.

Intitulé complet de l'étude et autres informations d'identification

L'intitulé complet de cette étude est: "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 (Étude de l'interféron pégylé alfa-2a associé à de la lamivudine ou de l'entécavir contre un groupe de contrôle sans traitement chez les enfants atteints d'une hépatite B chronique (HBc) positive à l'antigène d'enveloppe de l'hépatite B (AgHBe) en phase immunotolérante)"

- Le numéro du protocole de cette étude est: NV25361
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est: NCT02263079
- Le numéro EudraCT de cette étude est: 2006-000977-31
- Autres études importantes sur les personnes atteintes d'une hépatite B chronique avec immunotolérance:

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.