

Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Studie für Laien

Eine Studie zu Peginterferon alfa-2a und Lamivudin oder Entecavir bei Kindern und Jugendlichen mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B¹

Danke den Teilnehmern der Studie

Diese Menschen haben dazu beigetragen, dass die Forschung wichtige Fragen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B beantworten kann.

Über diese Zusammenfassung

Es handelt sich hier um eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer klinischen Studie für:

- die Studienteilnehmer
- Familienmitglieder und Erziehungsberechtigte der Kinder, die an der Studie teilnahmen, und
- die Öffentlichkeit.

Diese Zusammenfassung basiert auf den Daten, die zum Zeitpunkt der Erstellung (August 2020) bekannt waren.

Eine einzelne Studie kann niemals alle Risiken und den umfassenden Nutzen eines Medikaments aufzeigen. Um alle benötigten Erkenntnisse zu erhalten, müssen viele Patienten an zahlreichen Studien teilnehmen. Die Ergebnisse dieser Studie sind unter Umständen andere als die Ergebnisse weiterer Studien mit demselben Medikament.

Sie dürfen also keine Entscheidungen allein aufgrund dieser Zusammenfassung treffen. Sprechen Sie stets mit Ihrem Arzt, bevor Sie Entscheidungen über Ihre Behandlung treffen.

Inhalt der Zusammenfassung

1. Allgemeine Informationen über diese Studie
2. Wer waren die Studienteilnehmer?
3. Wie lief die Studie ab?
4. Was waren die Ergebnisse der Studie?
5. Welche Nebenwirkungen traten auf?
6. Wie hat diese Studie zur Forschung beigetragen?
7. Gibt es Pläne für weitere Studien?
8. Wo kann ich weitere Informationen finden?

¹Den vollständigen Titel der Studie finden Sie am Schluss der Zusammenfassung.

1. Allgemeine Informationen über diese Studie

Warum wurde die Studie durchgeführt?

Hepatitis B ist schwerwiegende Leberinfektion, die durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) hervorgerufen wird. Bei manchen Patienten ist die Hepatitis B eine langwierige oder „chronische“ Erkrankung, die zu Leberschäden führen kann.

Wenn jemand eine chronische Hepatitis B hat, lebt das Virus in den Leberzellen, wo es sich vermehrt. Dabei werden Bestandteile des Virus ins Blut freigesetzt. Bei manchen Patienten greift das Immunsystem die mit HBV infizierten Zellen an. Diese Immunreaktion kann zu Schäden an der Leber führen.

Wenn das Immunsystem, wie bei anderen Infektionen auch, Antikörper gegen das Virus bildet, heißt das, dass das Immunsystem des Patienten die Infektion bekämpft-

Kinder, die bei der Geburt mit HBV infiziert werden, entwickeln eine „immuntolerante chronische Hepatitis B“. Bei diesen Kindern wird das Virus nicht durch das Immunsystem beseitigt, sondern vermehrt sich weiter. Folglich ist im Blut eine erhöhte Menge von Virusbestandteilen zu finden.

Im Allgemeinen werden Patienten mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B nicht mit Medikamenten behandelt. Stattdessen wird der Gesundheitszustand dieser Patienten häufig überprüft und die Ärzte beginnen mit der Behandlung erst, wenn ein Schaden an der Leber festgestellt wird.

In dieser Studie wollten die klinischen Forscher herausfinden, ob das Immunsystem durch eine Behandlung mit zwei Arten von Medikamenten dazu gebracht werden kann, bei Kindern und Jugendlichen mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B das Virus zu bekämpfen.

Welche Studienmedikamente gab es?

Peginterferon alfa-2a

Ausgesprochen wird es „Peg-IN-ter-FEH-ron AL-fa zwei-a“.

- Peginterferon alfa-2a ist ein Medikament, das über eine Injektion verabreicht wird und dadurch wirkt, dass es die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers (das Immunsystem) bei der Bekämpfung der Infektion unterstützt.

Antivirale Medikamente (Entecavir und Lamivudin)

- **Entecavir**
 - Ausgesprochen wird es „en-TEK-ah-vir“.
- **Lamivudin**
 - Ausgesprochen wird es „la-MIV-uh-din“.
- Entecavir und Lamivudin sind Medikamente, die als Tablette eingenommen werden. Sie wirken, indem sie sich an ein Protein in infizierten Leberzellen anheften. Das Virus kann sich also nicht vermehren.

Was wollten die Forscher mit der Studie herausfinden?

- Mit der Studie wollten die klinischen Forscher herausfinden, wie wirksam die Studienmedikamente (Peginterferon alfa-2a und ein antivirales Medikament) waren im Vergleich dazu, wenn keine Behandlung stattfand (nur Überwachung) (siehe Abschnitt 4, „Was waren die Ergebnisse der Studie?“). Um das zu erfahren, wurden bestimmte Bestandteile des Virus im Blut gemessen, die als HBV DNA, Hepatitis-B-

Zusammenfassung für Laien – Datum: März 2021

Veeva-Code: M-XX-00002241

Seite 2 von 10

Oberflächenantigen (HBsAg) und Hepatitis-B-Hüllenantigen (HBeAg) bezeichnet werden.

- Die Forscher wollten ebenfalls herausfinden, wie sicher die Kombination dieser Medikamente war, indem sie überprüften, bei wie vielen Teilnehmern der Studie Nebenwirkungen auftraten, wenn sie Peginterferon alfa-2a und ein antivirales Medikament einnahmen (siehe Abschnitt 5 „Welche Nebenwirkungen hatte die Behandlung?“).

Die wichtigsten Fragen, die die klinischen Forscher beantworten wollten, waren:

Kann die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und einem antiviralem Medikament bei Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B das Immunsystem anregen, die HBV-Infektion zu bekämpfen?

Führt die Behandlung insbesondere dazu, dass die als HBsAg bezeichneten Virusbestandteile aus dem Blut verschwinden?

Weitere Fragen, die die klinischen Forscher beantworten wollten, waren:

Führt die Behandlung dazu, dass die als HBeAg bezeichneten Virusbestandteile aus dem Blut verschwinden?

Führt die Behandlung zur Bildung von Antikörpern gegen HBsAg?

Führt die Behandlung zur Bildung von Antikörpern gegen HBeAg?

Geht durch die Behandlung die Menge der als HBV DNA bezeichneten Virusbestandteile im Blut zurück?

Führt die Behandlung zur Bildung von Antikörpern gegen HBeAg und geht die Menge von HBV DNA im Blut zurück?

Um welche Art von Studie handelte es sich?

Es handelte sich um eine „Phase 3“-Studie. Das bedeutet, Peginterferon alfa-2a und ein antivirales Medikament (Entecavir und Lamivudin) waren bereits vor dieser Studie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B getestet worden.

Die an dieser Studie teilnehmenden Kinder und Jugendlichen erhielten entweder Peginterferon alfa-2a und ein antivirales Medikament (entweder Entecavir oder Lamivudin) oder keine Behandlung. Sie wurden jedoch regelmäßig ärztlich untersucht, um herauszufinden, ob die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und einem antiviralem Medikament das Immunsystem bei der Bekämpfung der HBV-Infektion unterstützte.

Die Studie war „randomisiert“. Es wurde per Zufall entschieden, ob ein Studienteilnehmer Medikamente erhielt oder im Rahmen der Studie keine Behandlung erhielt, aber regelmäßig untersucht wurde.

Wann und wo fand die Studie statt?

Die Studie begann im Februar 2007 und endete im Januar 2020. Diese Zusammenfassung enthält die abschließenden Ergebnisse.

Die Studie fand in 22 Studienzentren in 12 Ländern in Asien, Europa, Nordamerika und Ozeanien statt. Das Vereinigte Königreich (31%), die Türkei (25%) und die Vereinigten Staaten (12%) waren die Länder mit den höchsten Zahlen teilnehmender Patienten. Die nachfolgend abgebildete Karte zeigt die Länder, in denen die Studie stattfand.

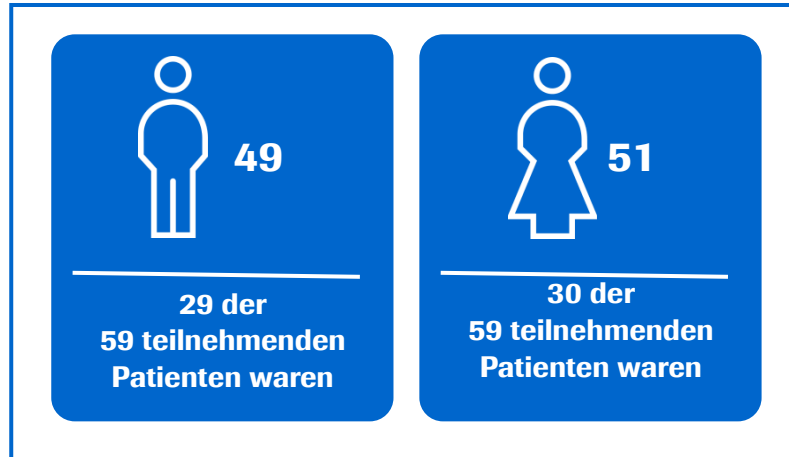


Australien
Belgien
Deutschland
Italien
Malaysia
Rumänien

Russische Republik
Taiwan
Türkei
Ukraine
Vereinigtes Königreich
Vereinigte Staaten

2. Wer waren die Studienteilnehmer?

An der Studie nahmen neunundfünfzig Kinder und Jugendliche mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B teil. Weitere Informationen zu den Menschen, die an der Studie teilgenommen haben, finden Sie unten.



Patienten konnten unter folgender Voraussetzung an der Studie teilnehmen:

- Sie waren Jungen oder Mädchen
- Altersgruppe 3 bis < 18 Jahre
- Sie hatten eine immuntolerante chronische Hepatitis B
- Sie wohnten in einem der oben genannten Länder

Patienten durften NICHT an der Studie teilnehmen, wenn bei ihnen Folgendes vorlag:

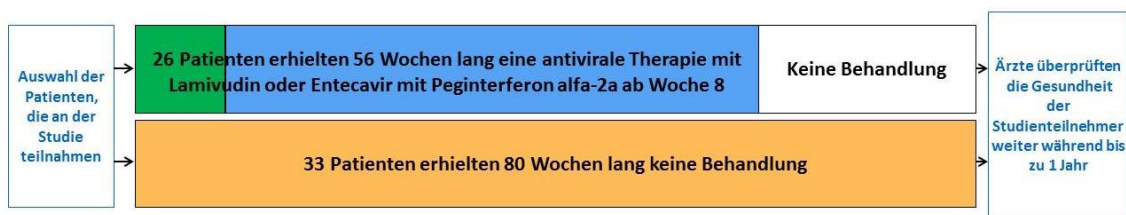
- Sie hatten HIV
- Sie hatten bestimmte gesundheitliche Probleme, unter anderem eine Lebererkrankung aus anderen Gründen als einer Hepatitis-B-Virus-Infektion

3. Wie lief die Studie ab?

Während der Studie wurde per Zufall entschieden, ob die Patienten eine Behandlung erhielten oder nicht. Die Zuteilung in die Studiengruppen erfolgte per Computer.

Die Studiengruppen waren:

- Ein antivirales Medikament (entweder **Lamivudin** oder **Entecavir**), das über 8 Wochen einmal pro Tag für sich allein als Tablette oral eingenommen wurde. Dann **Peginterferon alfa-2a** einmal pro Woche unter die Haut injiziert und täglich **Lamivudin** oder **Entecavir** über 48 Wochen. Die Patienten wurden dann über 1 Jahr nach dem Behandlungsende regelmäßig untersucht. Bei jedem Patienten entschied der Arzt, ob der Patient **Lamivudin** oder **Entecavir** erhalten sollte.
- **Regelmäßige Untersuchung ohne Medikamente über 80 Wochen.**



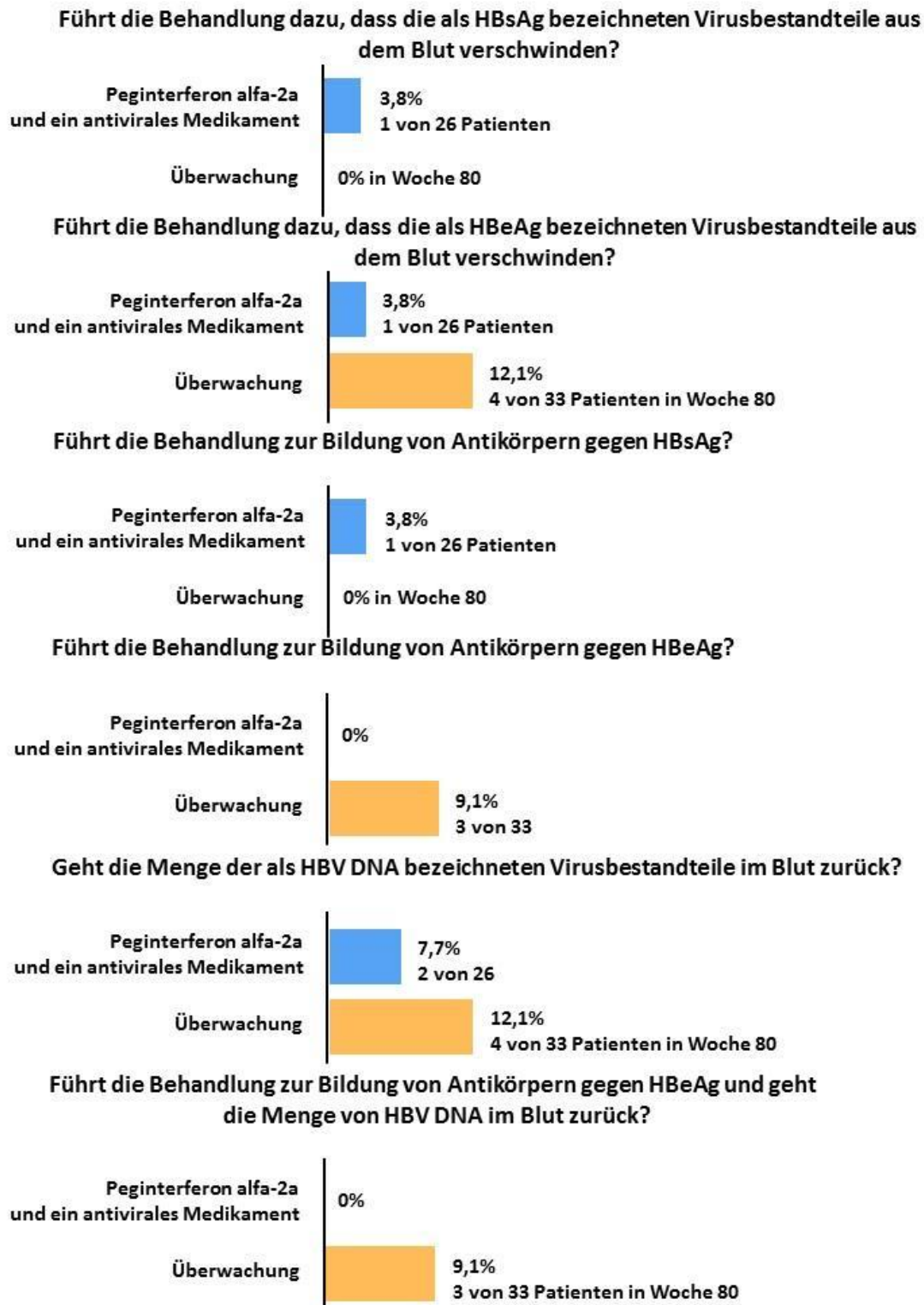
In dieser Studie wurden 26 Teilnehmer für die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und einem antiviralem Medikament ausgewählt und 33 Teilnehmer wurden für die regelmäßige Untersuchung ohne Behandlung ausgewählt. Am Anfang der Studie wurden 3 Teilnehmer für die alleinige Behandlung mit Peginterferon alfa-2a ausgewählt. Diese Gruppe wurde nicht in die Zusammenfassung einbezogen, denn es wurde entschieden, keine weiteren Patienten in diese Gruppe einzuschließen.

In diese Studie sollten eigentlich mehr Teilnehmer eingeschlossen werden und sie sollte über 5 Jahre nach dem Behandlungsende fortgeführt werden. Noch während die Studie lief, wurden jedoch im Oktober 2017 die Ergebnisse von zwei anderen, ähnlichen Studien veröffentlicht. Diese Studien zeigten, dass weder bei Erwachsenen noch Kindern die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Entecavir das Immunsystem dabei unterstützte, eine HBV-Infektion zu bekämpfen. Auf der Grundlage dieser Studien und einer Empfehlung des Data Safety Monitoring Board (ein unabhängiges Gremium zur Überwachung der Sicherheit der Patienten) änderte F. Hoffmann La Roche im März 2018 die Planung für diese Studie:

- Es wurden keine weiteren Patienten in die Studie aufgenommen.
- Die Nachbehandlung erfolgte über 1 Jahr statt 5 Jahre.

4. Was waren die Ergebnisse der Studie?

Kann bei Kindern und Jugendlichen mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B die Behandlung:

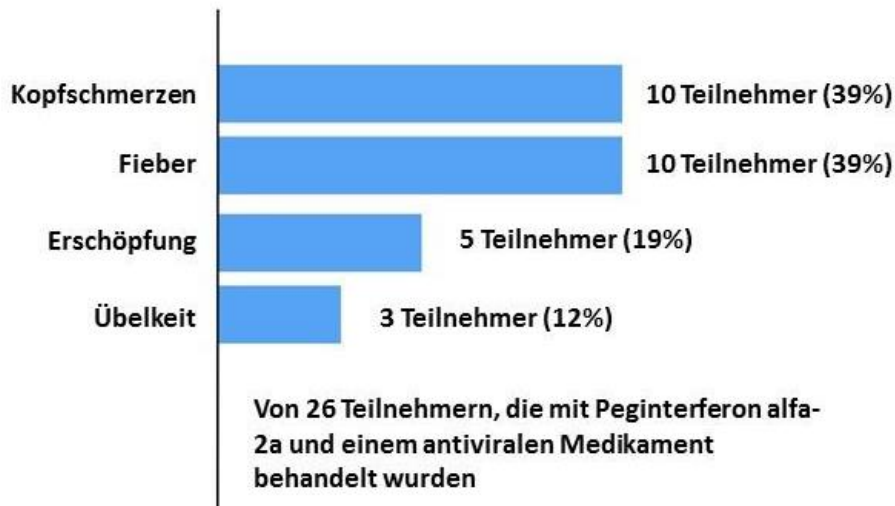


5. Welche Nebenwirkungen hatte die Behandlung?

Nebenwirkungen

Während dieser Studie hatte fast jeder Teilnehmer, der eine Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und einem antiviralen Medikament erhielt (92%), mindestens 1 Nebenwirkung, die nicht als schwerwiegend beurteilt wurde.

Die häufigsten mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen sind in dem folgenden Säulendiagramm dargestellt. Dabei handelt es sich um die vier häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern, die mit Peginterferon alfa-2a und einem antiviralen Medikament behandelt wurden.



6. Wie hat diese Studie zur klinischen Forschung beigetragen?

Die hier dargestellten Daten stammen aus einer einzigen Studie mit 59 Kindern und Jugendlichen mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B. Patienten, die mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B leben, werden im Allgemeinen nicht mit Medikamenten behandelt. Stattdessen werden sie regelmäßig ärztlich untersucht und erhalten erst dann Medikamente, wenn ihr Immunsystem beginnt, die Infektion zu bekämpfen.

Die Ergebnisse dieser Studie halfen klinischen Forschern zu verstehen, dass eine Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und entweder Lamivudin oder Entecavir in diesem Stadium der Krankheit nicht hilfreich ist.

Die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und entweder Lamivudin oder Entecavir war nicht besser als die regelmäßige Untersuchung der Patienten. Bei den meisten Studienteilnehmern traten auch Nebenwirkungen auf.

Zwei andere Studien bei Patienten mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B zeigten ebenfalls, dass diese Medikamente das Immunsystem nicht dazu veranlassen, die Infektion zu bekämpfen (am Ende dieses Dokuments aufgeführt).

Das heißt, zur Behandlung von Patienten mit immuntoleranter chronischer Hepatitis B sind andere Medikamente nötig.

7. Gibt es Pläne für weitere Studien?

Aufgrund der fehlenden Wirkung von Peginterferon alfa-2a und einem antiviralen Medikament bei Kindern in dieser Studie und der fehlenden Wirkung von Peginterferon alfa-2a und Entecavir bei Patienten mit derselben Krankheit in zwei weiteren Studien (eine bei Kindern und eine bei Erwachsenen) sind keine weiteren Studien zu dieser Kombination geplant. Durch diese Studie konnte die Forschung verstehen, dass neue Behandlungsstrategien erforderlich sind, um den Verlauf der immuntoleranten chronischen Hepatitis B zu ändern. Zukünftige Medikamente werden bei Patienten mit dieser Art der chronischen Hepatitis B getestet.

8. Wo kann ich weitere Informationen finden?

Weitere Informationen über diese Studie erhalten Sie auf den unten genannten 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>

Der Publikation dieser Studie lautet:

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; online veröffentlicht vor dem Druck (https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/9000/Peginterferon_Alfa_2a_40KD_Plus_Lamivudine_or.95717.aspx). doi: 10.1097/MPG.0000000000003118.

An wen kann ich mich wenden, wenn ich Fragen zu dieser Studie habe?

Falls Sie nach dem Lesen dieser Zusammenfassung weitere Fragen haben:

- Besuchen Sie die ForPatients-Plattform und füllen Sie das Kontaktformular aus – <https://forpatients.roche.com/en/trials/infectious-diseases/hbv/a-study-of-pegylated-interferon-alfa-2a-in-combination-with-lami.html>
- Wenden Sie sich an einen Vertreter Ihrer zuständigen - F. Hoffmann-La Roche - Niederlassung.

Falls Sie oder Ihr Kind an der Studie teilgenommen haben bzw. hat und Sie Fragen zu den Ergebnissen haben:

- Sprechen Sie mit dem Prüfarzt oder den Mitarbeitern im Studienkrankenhaus oder der Studienklinik.

Wer organisierte und bezahlte diese Studie?

Die Studie wurde von F. Hoffmann-La Roche Ltd mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, organisiert und bezahlt.

Vollständiger Titel der Studie und andere Identifizierungsinformationen

Der vollständige Titel dieser Studie lautet: „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 (Eine Studie zu pegyliertem Interferon alfa-2a und Lamivudin oder Entecavir im

Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe bei Kindern mit Hepatitis-B-Hüllenantigen (HBeAg)-positiver chronischer Hepatitis B (CHB) in der immuntoleranten Phase“

- Die Protokollnummer dieser Studie ist: NV25361
- Die ClinicalTrials.gov-Kennung dieser Studie ist: NCT02263079.
- Die EudraCT-Nummer dieser Studie ist: 2006-000977-31.
- Weitere wichtige Studien an Patienten mit immuntoleranter chronischer 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.