

## Risultati dello studio clinico - Riepilogo per il pubblico

### Studio su peginterferone alfa-2a in associazione a lamivudina o entecavir in bambini e adolescenti con epatite B cronica immunotollerante<sup>1</sup>

#### Ringraziamento ai partecipanti allo studio

I partecipanti allo studio hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande sul trattamento di bambini e adolescenti con epatite B cronica immunotollerante.

#### Informazioni sul riepilogo

Il presente riepilogo illustra i risultati di uno studio clinico ed è redatto per:

- le persone che hanno preso parte allo studio;
- i familiari e i tutori dei bambini che hanno preso parte allo studio; e
- i membri del pubblico.

Questo riepilogo si basa sulle informazioni note al momento della redazione (agosto 2020)

Un solo studio non può dirci al 100% quali siano i rischi e i benefici di un farmaco. Ottenere tutte le informazioni di cui abbiamo bisogno richiede la partecipazione di molte persone a diversi studi. I risultati ottenuti da questo studio possono differire dai risultati di altri studi sullo stesso medicinale.

Per questo motivo, La invitiamo a non prendere alcuna decisione sulla base di questo riepilogo e a consultare sempre il Suo medico prima di prendere decisioni in merito al trattamento da seguire.

#### Contenuti del riepilogo

1. Informazioni generali sullo studio
2. Chi ha preso parte a questo studio?
3. Cosa è accaduto durante lo studio?
4. Quali sono i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti collaterali?
6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

<sup>1</sup>Per il titolo completo dello studio si rimanda alla fine del riepilogo.

## 1. Informazioni generali sullo studio

### Per quale motivo è stato condotto questo studio?

L'epatite B è una grave infezione del fegato causata dal virus dell'epatite B (HBV). In alcune persone, l'epatite B è una condizione a lungo termine o "cronica" che può portare a danni al fegato.

Nelle persone affette da epatite B cronica, il virus vive all'interno delle cellule del fegato e crea copie di se stesso. Quando ciò accade, parti del virus vengono rilasciate nel sangue. In alcune persone, il sistema immunitario attacca le cellule infettate dall'HBV. Tale reazione può danneggiare il fegato.

Come per le altre infezioni, se il sistema immunitario inizia a produrre anticorpi contro il virus, significa che questo sta combattendo l'infezione.

I bambini con infezione da HBV alla nascita sviluppano "epatite B cronica immunotollerante". In questi bambini, il sistema immunitario non elimina il virus e continua a produrre copie di se stesso. Di conseguenza, nel sangue vi sono elevati livelli di particelle virali.

In genere i medici non trattano le persone con epatite B cronica immunotollerante con farmaci. Al contrario, monitorano con frequenza queste persone e iniziano il trattamento solo dopo aver riscontrato un danno in corso al fegato.

In questo studio i ricercatori volevano capire se il trattamento con due tipi di farmaci potesse indurre il sistema immunitario a combattere il virus nei bambini e negli adolescenti con epatite B cronica immunotollerante.

### Quali sono i farmaci oggetto dello studio?

#### **Peginterferone alfa-2a**

Lo si pronuncia "pe-gin-ter-fe-ro-ne al-fa due-a".

- Il peginterferone alfa-2a è un tipo di medicinale somministrato per iniezione che agisce aiutando le difese naturali dell'organismo (sistema immunitario) a combattere le infezioni.

#### **Farmaci antivirali (entecavir e lamivudina)**

- **Entecavir**
  - Lo si pronuncia "en-te-ca-vir".
- **Lamivudina**
  - Lo si pronuncia "la-mi-vu-di-na".
- Entecavir e lamivudina sono due farmaci che vengono assunti per via orale. Agiscono aderendo a una proteina all'interno delle cellule epatiche infette. Ciò implica che il virus non può essere copiato.

## Qual era l'obiettivo dei ricercatori?

---

- I ricercatori hanno condotto questo studio per scoprire quanto fossero efficaci i farmaci in studio (peginterferone alfa-2a più un antivirale), rispetto a nessun trattamento (monitoraggio) (vedere la sezione 4, "Quali sono i risultati dello studio?"). Ciò è stato fatto misurando parti specifiche del virus nel sangue chiamate HBV DNA, antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e antigene dell'involucro dell'epatite B (HBeAg).
- Volevano anche scoprire quanto fosse sicura questa associazione di medicinali, valutando quante persone manifestavano effetti collaterali durante l'assunzione di peginterferone alfa-2a più un medicinale antivirale (vedere paragrafo 5, "Quali sono stati gli effetti collaterali?").

### **Le domande più importanti a cui i ricercatori volevano trovare una risposta erano:**

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni con epatite B cronica immunotollerante, il trattamento con peginterferone alfa-2a più un medicinale antivirale può indurre il sistema immunitario a iniziare a combattere l'infezione da HBV?

In particolare, il trattamento provoca la scomparsa di particelle virali chiamate HBsAg dal flusso sanguigno?

### **Ecco alcune altre domande a cui i ricercatori volevano trovare una risposta:**

Il trattamento provoca la scomparsa di particelle virali chiamate HBeAg dal flusso sanguigno?

Il trattamento porta alla produzione di anticorpi contro l'HBsAg?

Il trattamento porta alla produzione di anticorpi contro l'HBeAg?

Il trattamento riduce la quantità di particelle virali chiamate HBV DNA nel flusso sanguigno?

Il trattamento determina la produzione di anticorpi contro l'HBeAg e riduce la quantità di HBV DNA nel sangue?

## Di che tipo di studio si è trattato?

---

Si è trattato di uno studio di "Fase 3". Ciò significa che il peginterferone alfa-2a e un medicinale antivirale (entecavir e lamivudina) erano già stati testati su persone con epatite B cronica prima di questo studio.

I bambini e gli adolescenti che hanno preso parte a questo studio hanno assunto peginterferone alfa-2a e un medicinale antivirale (entecavir o lamivudina), oppure non hanno ricevuto alcun trattamento, ma sono stati monitorati frequentemente dai medici; questo per capire se il trattamento con peginterferone alfa-2a e un antivirale aiutasse il sistema immunitario a iniziare a combattere l'infezione da HBV.

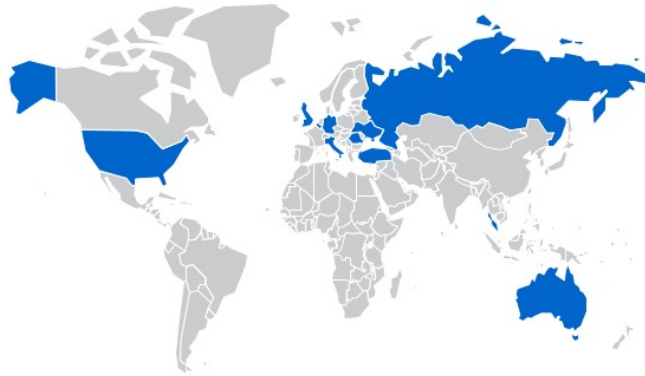
Si è trattato di uno studio "randomizzato". Ciò significa che è stato deciso per caso se un partecipante allo studio dovesse ricevere il farmaco o dovesse essere monitorato frequentemente senza ricevere il trattamento in studio.

## Quando e dove è stato condotto lo studio?

---

Lo studio ha avuto inizio a febbraio 2007 ed è terminato a gennaio 2020. Il presente riepilogo include i risultati finali.

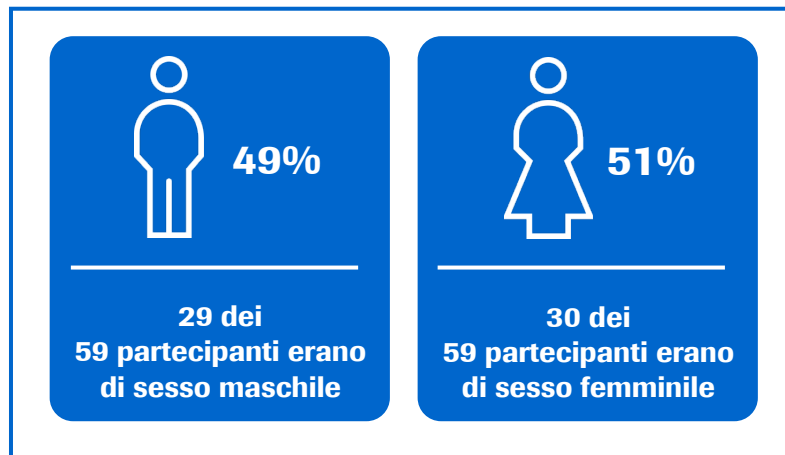
Lo studio è stato condotto in 22 centri di ricerca in 12 Paesi e territori di Asia, Europa, Nord America e Oceania. Il Regno Unito (31%), la Turchia (25%) e gli Stati Uniti (12%) sono stati i Paesi con il maggior numero di persone arruolate. La mappa seguente mostra tutti i Paesi in cui è stato condotto lo studio.



- Australia
- Belgio
- Germania
- Italia
- Malesia
- Romania
- Federazione Russa
- Taiwan
- Turchia
- Ucraina
- Regno Unito
- Stati Uniti

## 2. Chi ha preso parte a questo studio?

Cinquantanove bambini e adolescenti con epatite B cronica immunotollerante hanno preso parte a questo studio. Di seguito sono riportate maggiori informazioni sulle persone che hanno preso parte allo studio.



### Le persone potevano partecipare a questo studio se:

- Erano ragazzi o ragazze
- Avevano un'età compresa tra 3 e 17 anni
- Soffrivano di epatite B cronica immunotollerante
- Risiedevano in un Paese o territorio tra quelli elencati sopra

### Le persone NON potevano partecipare a questo studio se:

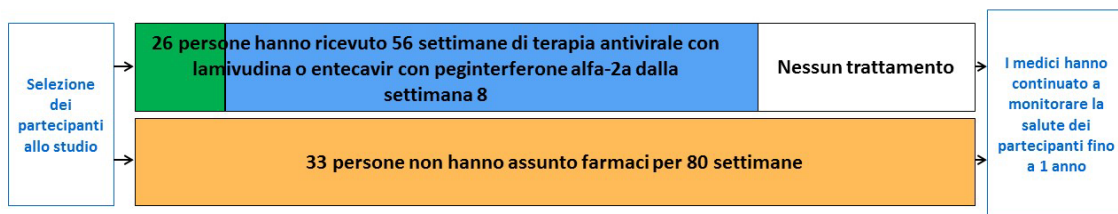
- Erano affette da HIV
- Soffrivano di determinati problemi di salute, inclusa una malattia del fegato dovuta a cause diverse dall'infezione da virus dell'epatite B

### 3. Cosa è accaduto durante lo studio?

Durante lo studio, le persone sono state selezionate in modo casuale per ricevere il trattamento o non ricevere alcun trattamento. L'assegnazione ai gruppi di studio è stata eseguita da un computer.

I gruppi di studio comprendevano:

- Un farmaco antivirale (**lamivudina** o **entecavir**) assunto per via orale sotto forma di compressa una volta al giorno per 8 settimane in monoterapia. Quindi, **peginterferone alfa-2a** iniettato sotto la pelle una volta alla settimana più **lamivudina** o **entecavir** una volta al giorno per 48 settimane. I pazienti sono stati poi monitorati frequentemente per 1 anno dopo la fine del trattamento. Il medico di ciascun paziente ha deciso se il paziente avrebbe ricevuto **lamivudina** o **entecavir**.
- **Monitoraggio frequente senza farmaci per 80 settimane.**



In questo studio, 26 persone sono state selezionate per essere trattate con peginterferone alfa-2a più un antivirale e 33 persone sono state selezionate per essere monitorate frequentemente senza ricevere alcun trattamento. All'inizio dello studio, 3 persone sono state selezionate per essere trattate con peginterferone alfa-2a in monoterapia. Questo gruppo non è incluso nel presente riepilogo perché si è deciso di non arruolare altri pazienti nel suddetto gruppo.

Lo studio avrebbe dovuto reclutare più persone e proseguire per 5 anni dopo la fine del trattamento. Tuttavia, mentre lo studio era in corso, i risultati di altri due studi simili sono stati pubblicati nell'ottobre 2017. Questi studi hanno dimostrato che il trattamento di adulti o bambini con peginterferone alfa-2a in associazione a entecavir non ha aiutato il sistema immunitario a iniziare a combattere l'infezione da HBV. Sulla base di questi studi e di una raccomandazione del Comitato di monitoraggio sulla sicurezza dei dati per questo studio, F.Hoffmann La Roche ha modificato il piano per questo studio nel marzo 2018:

- Non sarebbero state arruolate altre persone.
- Il follow-up post-trattamento sarebbe stato di 1 anno anziché di 5 anni.

## 4. Quali sono i risultati dello studio?

Nei bambini e negli adolescenti con epatite B cronica immunotollerante, il trattamento può:

**Provocare la scomparsa di particelle virali chiamate HBsAg dal flusso sanguigno?**



**Provocare la scomparsa di particelle virali chiamate HBeAg dal flusso sanguigno?**



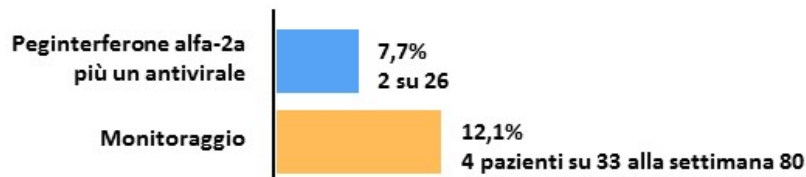
**Portare alla produzione di anticorpi contro l'HBsAg?**



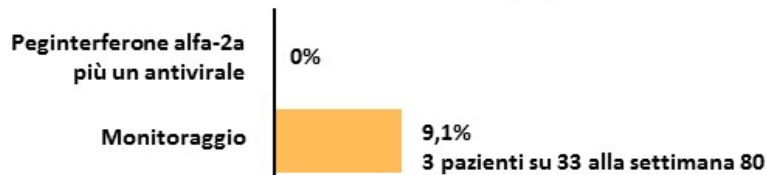
**Portare alla produzione di anticorpi contro l'HBeAg?**



**Ridurre la quantità di particelle virali chiamate HBV DNA nel flusso sanguigno?**



**Portare alla produzione di anticorpi contro l'HBeAg e ridurre la quantità di HBV DNA nel flusso sanguigno?**

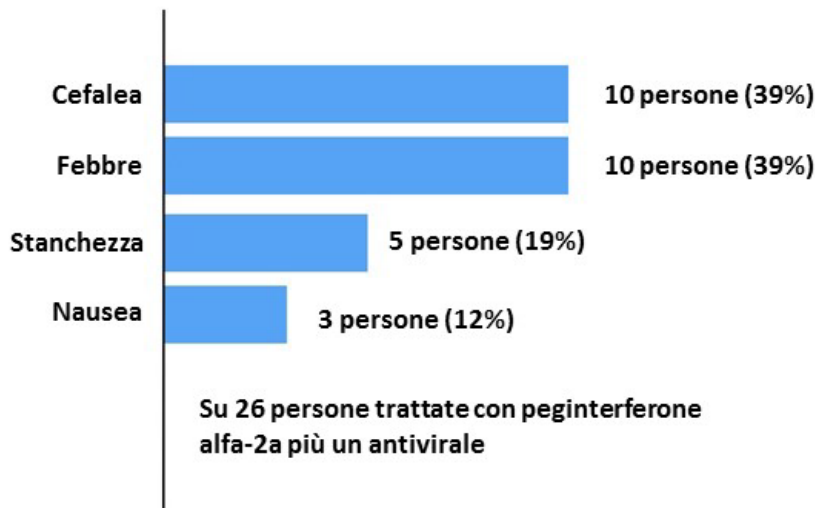


## 5. Quali sono stati gli effetti collaterali del trattamento?

### Effetti collaterali

Durante questo studio, quasi tutti coloro che hanno ricevuto il trattamento con peginterferone alfa-2a più un farmaco antivirale (92%) hanno manifestato almeno 1 effetto indesiderato non considerato grave.

Gli effetti collaterali più comuni correlati al trattamento sono mostrati nel seguente grafico a barre: questi sono i quattro effetti collaterali più comuni nelle persone trattate con peginterferone alfa-2a più un antivirale.



## 6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca clinica?

Le informazioni qui presentate provengono da un singolo studio su 59 bambini e adolescenti con epatite B cronica immunotollerante. Le persone affette da epatite B cronica immunotollerante generalmente non sono trattate con farmaci. Al contrario, i loro medici le monitorano frequentemente e avviano i farmaci quando il loro sistema immunitario inizia a combattere l'infezione.

I risultati di questo studio hanno aiutato i ricercatori a capire che il trattamento con peginterferone alfa-2a in associazione a lamivudina o entecavir non è utile in questa fase della malattia.

Il trattamento con peginterferone alfa-2a più lamivudina o entecavir non è risultato migliore del monitoraggio frequente delle persone. Gran parte dei partecipanti allo studio, inoltre, ha manifestato effetti collaterali.

Anche altri due studi (elencati alla fine di questo documento) su persone con epatite B cronica immunotollerante hanno scoperto che questi farmaci non inducono il sistema immunitario a combattere l'infezione.

Ciò significa che sono necessari farmaci diversi per trattare le persone con epatite B cronica immunotollerante.



## 7. Sono in programma altri studi?

Vista la mancanza di efficacia di peginterferone alfa-2a più un antivirale in questo studio sui bambini e considerata la mancanza di efficacia di peginterferone alfa-2a più entecavir in altri due studi su persone con la stessa patologia (uno sui bambini e uno sugli adulti), non sono previsti ulteriori studi su questa associazione farmacologica. Questo studio ha aiutato i ricercatori a capire che sono necessarie nuove strategie di trattamento per cambiare il decorso dell'epatite B cronica immunotollerante. I futuri farmaci saranno testati su persone con questo tipo di epatite B cronica.

## 8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Può trovare ulteriori informazioni sullo studio nei siti web elencati di seguito:

- <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>

La pubblicazione di questo studio è:

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; pubblicato prima della stampa ([https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/9000/Peginterferon\\_Alfa\\_2a\\_40KD\\_Plus\\_Lamivudine\\_or.95717.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/9000/Peginterferon_Alfa_2a_40KD_Plus_Lamivudine_or.95717.aspx)). doi: 10.1097/MPG.0000000000003118.

## Chi posso contattare in caso di dubbi o domande su questo studio?

Se dopo aver letto questo riepilogo ha ulteriori domande:

- Visiti la piattaforma ForPatients e compili il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/infectious-diseases/hbv/a-study-of-pegylated-interferon-alfa-2a-in-combination-with-lami.html>
- Contatti un rappresentante presso l'ufficio F. Hoffmann-La Roche di zona.

Se Lei o Suo/a figlio/a ha partecipato a questo studio e ha delle domande sui risultati:

- Si rivolga al medico responsabile dello studio o al personale dell'ospedale o della clinica dello studio.

## Chi ha organizzato e finanziato questo studio?

Questo studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede centrale a Basilea, Svizzera.

## **Titolo completo dello studio e altre informazioni di identificazione**

---

Il titolo completo di questo studio è: "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 (Studio su interferone alfa-2a pegilato in associazione a lamivudina o entecavir rispetto al gruppo di controllo non trattato in bambini con epatite B cronica (CHB) positiva all'antigene dell'involucro dell'epatite B (HBeAg) nella fase immunotollerante)"

- Il numero di protocollo dello studio è: NV25361
- Il numero identificativo ClinicalTrials.gov dello studio è: NCT02263079.
- Il numero EudraCT dello studio è: 2006-000977-31.
- Altri importanti studi su persone con epatite B cronica immunotollerante:

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.