

## Klinik Deney Sonuçları - Sıradan Kişi Özeti

### Bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası çocuklarda ve ergenlerde peginterferon alfa-2a artı lamivudin veya entekavir üzerine bir araştırma<sup>1</sup>

#### Bu araştırmada yer alan kişilere teşekkür ederiz

Araştırmada yer alan kişiler, klinik araştırmacıların, bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası çocuklar ve ergenlerin tedavisi hakkında önemli soruları cevaplamasına yardım etmiştir.

#### **Bu özet hakkında**

Bu özet, bir klinik araştırmanın sonuçlarını içermektedir ve aşağıdaki kişiler için yazılmıştır:

- araştırmada yer alan kişiler
- araştırmada yer alan çocukların aile üyeleri ve velileri
- Halktan kişiler.

Bu özet, yazıldığı zamana ait bilgilere dayanmaktadır (Ağustos 2020)

Tek bir araştırma bize bir ilacın riskleri ve faydaları hakkında her şeyi söyleyemez. Bilmek istediğimiz her şeyi elde etmek için çok sayıda insan ve çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar aynı ilacın kullanıldığı diğer araştırmalardan elde edilen sonuçlardan farklı olabilir.

Bu durum bir özete dayalı olarak karara varmamamız gerektiği anlamına gelmektedir – tedaviniz ile ilgili kararlar alırken her zaman doktorunuza danışın.

#### **Özetin içindekiler**

1. Bu araştırma hakkında genel bilgi
2. Bu araştırmaya kim katıldı?
3. Bu araştırma sırasında ne oldu?
4. Araştırmadan ne gibi sonuçlar elde edildi?
5. Ne gibi yan etkiler olmuştur?
6. Bu araştırma bilime ne gibi katkılarda bulundu?
7. Başka araştırma yapılmasına ilişkin planlar var mı?
8. Daha fazla bilgiyi nereden bulabilirim?

<sup>1</sup>Araştırmanın tam başlığı için özeti sonuna bakınız.

## 1. Bu araştırma hakkında genel bilgi

### Bu araştırma neden yapılmıştır?

Hepatit B, hepatit B virüsünün (HBV) neden olduğu ciddi bir karaciğer enfeksiyonudur. Hepatit B bazı kişilerde karaciğer hasarına neden olabilen uzun süreli veya “kronik” bir rahatsızlıktır.

Kronik hepatit B ile yaşayan kişilerde virüs, karaciğer hücrelerinin içinde yaşar ve kendini kopyalar. Bu meydana geldiğinde virüsün parçaları kana karışır. Bazı kişilerde bağışıklık sistemi, HBV ile enfekte hücrelere saldırır. Bu reaksiyon karaciğere zarar verebilir.

Başka enfeksiyonlarda ise bağışıklık sisteminin virüse karşı antikor üretmeye başlaması, kişinin bağışıklık sisteminin enfeksiyonla savaştığı anlamına gelir.

Doğumda HBV ile enfekte olan çocuklar “bağışıklık toleranslı kronik hepatit B” geliştirir. Bu çocuklarda bağışıklık sistemi virüsü ortadan kaldırmaz ve virüs kendini kopyalamaya devam eder. Sonuç olarak kanda yüksek seviyelerde virüs parçacıkları bulunur.

Doktorlar, bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastalarını genellikle ilaçlarla tedavi etmez. Bunun yerine, bu kişileri sıkça kontrol ederler ve tedaviye sadece karaciğerde hasar oluştuğunu fark ettikten sonra başlarlar.

Bu araştırmada, klinik araştırmacılar, iki tür ilaçla uygulanan tedavinin, bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası çocuklar ve ergenlerde bağışıklık sisteminin virüsle savaştığına başlamasına neden olup olmadığını görmek istemiştir.

### Araştırmada kullanılan ilaçlar nelerdir?

#### Peginterferon alfa-2a

Bu, “peg-İN-ter-FEER-on AL-fa iki-a” şeklinde okunur.

- Peginterferon alfa-2a, enfeksiyonla verilen ve vücudun doğal savunmalarının (bağışıklık sistemi) enfeksiyonla savaşmasına yardımcı olarak çalışan bir tür ilaçtır.

#### Antiviral ilaçlar (entekavir ve lamivudin)

- **Entekavir**
  - Bu, “en-TEK-a-viir” şeklinde okunur.
- **Lamivudin**
  - Bu “la-MİV-u-diin” şeklinde okunur.
- Entekavir ve lamivudin ağız yoluyla alınan ilaçlardır. Enfekte olmuş karaciğer hücrelerinin içindeki bir proteine yapışarak çalışırlar. Bu, virüsün kopyalanamaması anlamına gelir.

### Araştırmacılar neyi bulmak istediler?

- Klinik araştırmacılar bu araştırmayı, araştırma ilaçlarının (peginterferon alfa-2a artı bir antiviral) tedavi uygulanmaması durumuna (izleme) göre ne kadar etkili olduğunu bulmak için yapmıştır (bkz. bölüm 4, “Araştırmadan ne gibi sonuçlar elde edildi?”). Bu, kandaki virüsün HBV DNA, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B kılıf antijeni (HBeAg) olarak adlandırılan belirli parçaları ölçülerek yapılmıştır.
- Araştırmacılar, aynı zamanda, peginterferon alfa-2a artı bir antiviral ilaç alan kaç kişinin yan etki yaşadığını kontrol ederek bu ilaç birleşiminin ne kadar güvenli olduğunu da bulmak istemiştir (bkz. bölüm 5, “Ne gibi yan etkiler olmuştur?”).

**Klinik araştırmacıların yanıtlamak istediği temel sorular şunlar olmuştur:**

Yaşları 3 ile <18 arasında olan bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası çocuklar ve ergenlerde, peginterferon alfa-2a artı bir antiviral ilaē bağışıklık sisteminin HBV enfeksiyonu ile savaşmaya başlamasına yol aēabilir mi?

Özel olarak, tedavi, HBsAg olarak adlandırılan virüs parēacıklarının kan dolaşımından kaybolmasına yol aēmakta mıdır?

**Klinik araştırmacıların yanıtlamak istediği diğer sorular ise şunlar olmuştur:**

Tedavi, HBeAg olarak adlandırılan virüs parēacıklarının kan dolaşımından kaybolmasına yol aēmakta mıdır?

Tedavi, HBsAg'ye karşı antikor üretimine yol aēmakta mıdır?

Tedavi, HBeAg'ye karşı antikor üretimine yol aēmakta mıdır?

Tedavi, HBV DNA olarak adlandırılan virüs parēacıklarının kan dolaşımındaki miktarını azaltmakta mıdır?

Tedavi, HBeAg'ye karşı antikor üretimine yol aēmakta ve kan dolaşımındaki HBV DNA miktarını azaltmakta mıdır?

**Bu ne tür bir araştırmaydı?**

Bu araştırma, bir 'Faz 3' araştırmasıdır. Bu, peginterferon alfa-2a ve bir antiviral ilacın (entekavir ve lamivudin) bu araştırmadan önce kronik hepatit B hastalarında test edilmiş olduğu anlamına gelmektedir.

Bu araştırmada yer alan çocuklar ve ergenler ya peginterferon alfa-2a ve bir antiviral ilaē (ya entekavir ya da lamivudin) almış ya da tedavi almamış ama doktorlar tarafından sıkēa kontrol edilmiştir; bunun amacı, peginterferon alfa-2a ve bir antiviral ilaē iēeren tedavinin, bağışıklık sisteminin HBV enfeksiyonu ile savaşmaya başlamasına yardım edip etmediğini bulmaktır.

Bu araştırma 'randomizedir'. Bu, araştırma katılımcılarının ilaē alan gruba veya sıkēa kontrol edilip araştırma tedavisini almayan gruba şansa göre atanması anlamına gelir.

**Bu araştırma ne zaman ve nerede gerēekleřmiřtir?**

Araştırma şubat 2007'de başlamış ve Ocak 2020'de sona ermiştir. Bu özet nihai sonuçları iēermektedir.

Araştırma Asya, Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanusya'daki 12 ÷lkede ve bölgede bulunan 22 araştırma merkezinde gerēekleřtirilmiřtir. En yüksek sayıda kayıt yapılan ÷lkeler Birleşik Krallık (%31), Türkiye (%25) ve Amerika Birleşik Devletleri (%12) olmuştur. Aşağıdaki harita, araştırmanın gerēekleřtirildiđi ÷lkeleri göstermektedir.

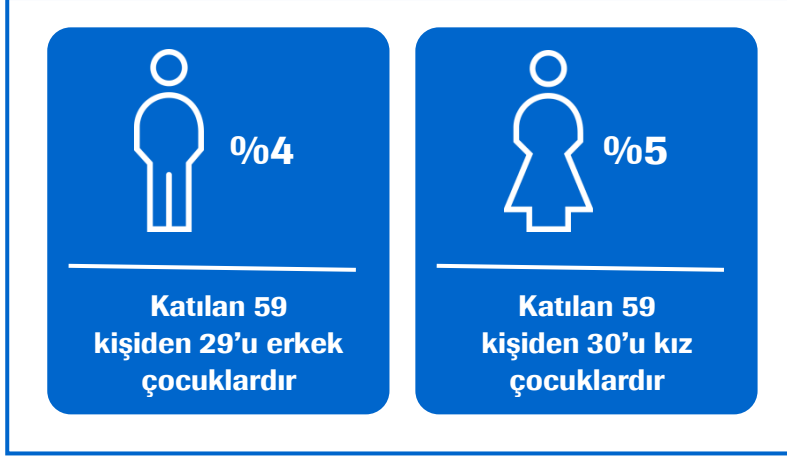


Avustralya  
Belçika  
Almanya  
İtalya  
Malezya  
Romanya

Rusya Federasyonu  
Tayvan  
Türkiye  
Ukrayna  
Birleşik Krallık  
Amerika Birleşik Devletleri

## 2. Bu araştırmaya kim katıldı?

Bu araştırmada bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası elli dokuz çocuk ve ergen yer almıştır. Katılan kişiler hakkında daha fazla bilgi aşağıda verilmiştir.



### Aşağıdaki kişiler bu araştırmaya katılabilmiştir:

Erkek veya kız çocuklar  
Yaşı 3 ile <18 arasında olanlar  
Bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası olanlar  
Yukarıda listelenen ülke veya bölgelerden birinde yerleşik olanlar

### Aşağıdaki kişiler bu araştırmaya KATILAMAMIşTIR:

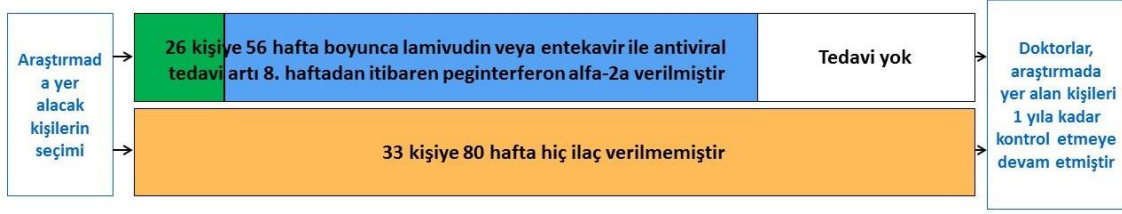
HIV taşıyanlar  
Hepatit B virüsü enfeksiyonu dışındaki nedenlerle karaciğer hastalığı içeren bazı sağlık sorunları olanlar

### 3. Bu araştırma sırasında ne oldu?

Araştırma sırasında, katılımcılar tedavi alacak veya almayacak olan gruba rastgele atanmıştır. Araştırma gruplarına atama bilgisayar tarafından yapılmıştır.

Araştırma grupları şu şekilde olmuştur:

- 8 hafta boyunca günde bir kez oral yoldan tek başına alınan bir antiviral ilaç (ya **lamivudin** ya da **entekavir**). Ardından 48 hafta boyunca haftada bir kez deri altına enjekte edilen **peginterferon alfa-2a** artı günlük **lamivudin** veya **entekavir**. Hastalar, tedavi sona erdikten sonra 1 yıl boyunca sıkça kontrol edilmiştir. Hastanın **lamivudin** mi yoksa **entekavir** mi alacağına her hastanın doktoru karar vermiştir.
- **80 hafta boyunca ilaçsız sıkça yapılan kontroller.**



Bu araştırmada, 26 kişi peginterferon alfa-2a artı bir antiviral ile tedavi edilen gruba ve 33 kişi de tedavi olmadan sıkça kontrol edilen gruba atanmıştır. Araştırmanın başlangıcında, 3 kişi sadece peginterferon alfa-2a ile tedavi edilmek üzere seçilmiştir. Bu gruba daha fazla hasta kaydı yapılmamasına karar verildiği için bu grup bu özete dâhil edilmemiştir.

Aslında bu araştırmaya daha fazla hasta kaydı yapılması ve tedavi sona erdikten sonra 5 yıl boyunca devam ettirilmesi istenmiştir. Ancak araştırma devam ederken, Ekim 2017'de benzer iki başka araştırmanın sonuçları yayımlanmıştır. Bu araştırmalar, erişkinlerin veya çocukların peginterferon alfa-2a artı entekavir ile tedavisinin, bağışıklık sisteminin HBV enfeksiyonu ile savaşmaya başlamasına yardımcı olmadığını göstermiştir. Bu araştırmalara ve bu araştırmanın Veri Güvenliği İzleme Kurulu'nun tavsiyesine göre, F. Hoffmann La Roche Mart 2018'de bu araştırma için planı şu şekilde değiştirmiştir:

- Daha fazla kayıt yapılmayacak.
- Tedavi sonrasında takip 5 yıl değil 1 yıl olacak.

## 4. Araştırmadan ne gibi sonuçlar elde edildi?

Bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası çocuklar ve ergenlerde, tedavi:

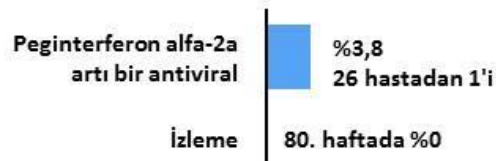
**HBsAg olarak adlandırılan virüs parçacıklarının kan dolaşımından kaybolmasına yol açabilir mi?**



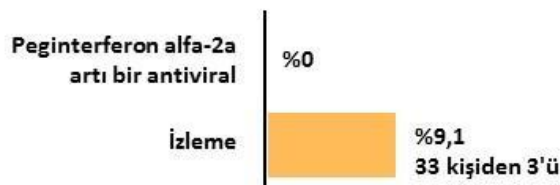
**HBeAg olarak adlandırılan virüs parçacıklarının kan dolaşımından kaybolmasına yol açabilir mi?**



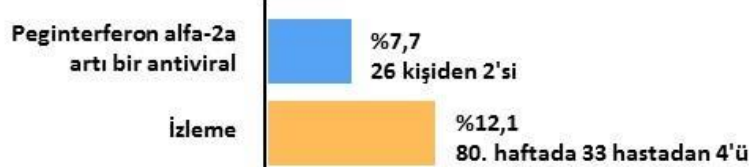
**HBsAg'ye karşı antikor üretimine yol açabilir mi?**



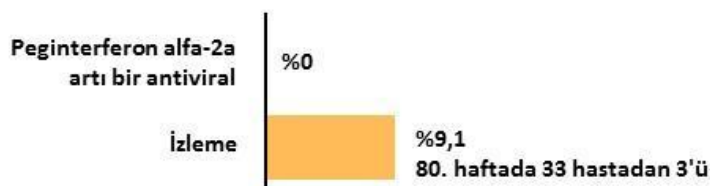
**HBeAg'ye karşı antikor üretimine yol açabilir mi?**



**HBV DNA olarak adlandırılan virüs parçacıklarının kan dolaşımındaki miktarını azaltabilir mi?**



**HBeAg'ye karşı antikor üretimine yol açabilir mi ve kan dolaşımındaki HBV DNA miktarını azaltabilir mi?**



## 5. Tedavinin ne gibi yan etkileri olmuştur?

### Yan etkiler

Araştırma sırasında, peginterferon alfa-2a artı bir antiviral ilaç ile tedavi alan neredeyse herkes (%92), ciddi olarak kabul edilmeyen en az 1 yan etki yaşamıştır. Tedavi ile ilgili en yaygın yan etkiler aşağıdaki çubuklu grafikte gösterilmiştir; bunlar, peginterferon alfa-2a artı bir antiviral ile tedavi edilen kişilerde meydana gelen en yaygın dört yan etkidir.



## 6. Bu çalışma klinik araştırmaya ne gibi katkılarda bulunmuştur?

Burada sunulan bilgiler, bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası 59 çocuk ve ergen üzerinde yapılan tek bir araştırmadan elde edilmiştir. Bağışıklık toleranslı kronik hepatit B ile yaşayan kişiler genel olarak ilaç ile tedavi edilmemektedir. Bunun yerine, doktorları bu kişileri sıkça kontrol etmekte ve bağışıklık sistemleri enfeksiyon ile savaşmaya başladığında ilaca başlamaktadır.

Bu araştırmanın sonuçları klinik araştırmacıların, peginterferon alfa-2a artı lamivudin veya entekavir ile tedavinin hastalığın bu aşamasında faydalı olmadığını anlamasına yardım etmiştir.

Peginterferon alfa-2a artı lamivudin veya entekavir ile tedavi insanları sıkça kontrol etmekten daha iyi olmamıştır. Bu araştırmadaki kişilerin çoğu yan etki de yaşamıştır.

Bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastası olan kişiler üzerinde yapılan başka iki araştırma (bu belgenin sonunda listelenmiştir) da bu ilaçların bağışıklık sisteminin enfeksiyon ile savaşmasına yol açmadığını bulmuştur.

Bu, bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastalarını tedavi etmek için başka ilaçlara ihtiyaç olduğu anlamına gelmektedir.



## 7. Başka araştırma yapılmasına ilişkin planlar var mı?

Bu araştırmada çocuklarda peginterferon alfa-2a artı bir antiviral tedavisinin etkili olmaması ve aynı hastalığı olan kişiler (biri çocuklar üzerinde ve biri erişkinler üzerinde) üzerinde yapılan diğer iki araştırmada da peginterferon alfa-2a artı entekavir tedavisinin etkili olmaması nedeniyle, bu birleşime dair başka araştırma planlanmamaktadır. Bu araştırma, araştırmacıların, bağışıklık toleranslı kronik hepatit B seyrini değiştirmek için yeni tedavi stratejilerine gerek olduğunu anlamasına yardım etmiştir. Gelecekteki ilaçlar bu türde kronik hepatit B hastası kişilerde test edilecektir.

## 8. Daha fazla bilgiyi nereden bulabilirim?

Bu araştırmalar hakkında aşağıda listelenen web sayfalarında daha fazla bilgi bulabilirsiniz:

- <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>

Bu araştırmanın yayını:

Mieli-Vergani G, Bansal S, Daniel JF, v.d. Peginterferon Alfa-2a (40KD) Plus Lamivudine or Entecavir in Children with Immune-tolerant Chronic Hepatitis B. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021; baskıda önce yayımlanmıştır ([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.

## Bu araştırma hakkında sorularım olduğu takdirde kiminle iletişime geçebilirim?

Bu özeti okuduktan sonra başka sorunuz olduğu takdirde:

- ForPatients platformunu ziyaret edip iletişim formunu doldurunuz – <https://forpatients.roche.com/en/trials/infectious-diseases/hbv/a-study-of-pegylated-interferon-alfa-2a-in-combination-with-lami.html>
- Yerel F. Hoffmann-La Roche ofisinizdeki bir temsilci ile iletişim kurunuz.

Siz veya çocuğunuz bu araştırmada yer aldıysanız ve sonuçlar hakkında herhangi bir sorunuz varsa:

- Araştırma hastanesi veya kliniğindeki araştırma doktoru veya personeli ile konuşun.

## Bu araştırmayı kim organize ve finanse etmiştir?

Bu araştırma, merkezi Basel, İsviçre'de bulunan F. Hoffmann-La Roche Ltd. tarafından organize ve finanse edilmiştir.

## **Araştırmanın tam başlığı ve diğer belirleyici bilgiler**

---

Bu araştırmanın tam başlığı: “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 (Bağışıklık toleranslı fazdaki hepatit B kılıf antijeni (HBeAg)-pozitif kronik hepatit B (CHB) hastası çocuklarda tedavi edilmeyen kontrol grubuna kıyasla peglenmiş interferon alfa-2a artı lamivudin veya entekavir üzerine bir araştırma)”

- Bu araştırmaya ait protokol numarası: NV25361
- Bu araştırmaya ait ClinicalTrials.gov kimlik numarası: NCT02263079.
- Bu araştırmaya ait EudraCT numarası: 2006-000977-31.
- Bağışıklık toleranslı kronik hepatit B hastaları üzerinde başka önemli araştırmalar:

Rosenthal P, Ling SC, Belle SH, v.d. 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, v.d. 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.