

慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则专家意见

专家意见编写组

通信作者:侯金林,南方医科大学南方医院,广州 510515,Email: jlhousmu@163.com;

贾继东,首都医科大学附属北京友谊医院,北京 100050,Email: jia_jd@ccmu.edu.cn;

牛俊奇,吉林大学第一医院,长春 130061,Email: junqiniu@aliyun.com

【摘要】 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染仍是我国面临的重大公共卫生挑战之一。据最新流行病学数据显示,我国慢性HBV感染者约7 500万例。当前临床一线抗病毒药物包括核苷(酸)类似物和干扰素类,虽能有效抑制病毒复制、延缓疾病进展,但仍难以实现慢性乙型肝炎的功能性治愈或彻底清除感染HBV。这一未被满足的临床需求成为推动慢性HBV感染抗病毒治疗新药研发的核心驱动力。近年来,我国药品监管政策改革持续深化,HBV感染抗病毒治疗适应证也不断拓宽,为创新药物研发创造了更有利的政策环境。在此背景下,全球范围内,特别是中国,HBV新药研发呈现加速态势,多种作用机制的创新药物进入临床研究阶段。为规范和指导慢性HBV感染抗病毒治疗新药临床试验的合理设计、高效实施及准确评价,专家组结合国内外最新研究进展和临床实践经验,对HBV感染抗病毒治疗新药临床试验的研究终点等关键问题进行了系统更新,旨在为新药研发提供权威而实用的技术指导。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 临床试验; 抗病毒新药; 技术指导意见

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2303600)

Expert opinions on the technical guiding principles for clinical trials of drugs in the treatment of chronic hepatitis B virus infection

Author Group of Expert Opinions

Corresponding authors: Hou Jinlin, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China, Email: jlhousmu@163.com; Jia Jidong, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: jia_jd@ccmu.edu.cn; Niu Junqi, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130061, China, Email: junqiniu@aliyun.com

【Abstract】 Chronic hepatitis B virus (HBV) infection remains one of the major public health challenges facing our country. There are approximately seventy-five million chronic HBV-infected cases in our country, according to the latest epidemiological data. Current first-line antiviral drugs, including nucleos(t)ide analogs and interferons, can effectively suppress viral replication and delay disease progression, but they still struggle to provide a functional cure for chronic hepatitis B or completely eliminate HBV infection. This unmet clinical need has become the core driving force behind the development of new antiviral drugs for chronic HBV infection. In recent years, China's drug regulatory policy reform has continued to deepen, and the indications for antiviral treatment of HBV infection have been continuously broadened, creating a more favorable policy environment for innovative drug research and development. In this context, global drug development for HBV, especially in China, is accelerating, and new drugs with various mechanisms of action are entering the clinical research phase. In order to standardize and guide the rational design, efficient implementation, and accurate evaluation of clinical

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250524-00198

收稿日期 2025-05-24 本文编辑 孙宇航

引用本文:专家意见编写组.慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则专家意见[J].中华肝病杂志,2025,33(6):534-544.DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20250524-00198.



trials of new antiviral drugs for the treatment of chronic HBV infection, the expert group combined the latest research progress and clinical practice experience at home and abroad to systematically update key issues such as the research endpoints of clinical trials of new antiviral drugs, aiming to provide authoritative and practical technical guidance for new drug research and development.

【Key words】 Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Clinical trial; Novel antivirals; Technical guidance

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2303600)

一、概述

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国常见的慢性传染性疾病之一,其患病人数多、病程长、难以完全治愈,如果没有得到有效治疗,最终可导致肝硬化、肝功能衰竭和/或肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等严重后果,是我国长期存在的重要公共卫生问题。中国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[1]明确的临床治疗目标包括:最大限度地长期抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 及其并发症的发生,从而改善患者的生活质量和延长生存期;对部分条件适合的患者,应追求功能性治愈(functional cure),又称临床治愈(clinical cure),即实现并保持乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性、乙型肝炎 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清学转换、HBV 脱氧核糖核酸(HBV deoxyribonucleic acid, HBV DNA)低于检测值下限、肝脏生物化学指标正常^[2-4]。现有的核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]和/或聚乙二醇干扰素可有效控制慢性 HBV 感染的临床进展,但难以达到功能性治愈(临床治愈)或更理想的临床治疗终点。这一未被满足的临床需求正是慢性 HBV 感染抗病毒治疗新药研发的主要目标^[5-7]。

慢性 HBV 感染抗病毒药物临床试验的目的是评价新型研究药物(以下简称“新药”)的抗病毒疗效,并观察其延缓疾病进展和获得功能性治愈(临床治愈)的有效性及其安全性,从而了解其对疾病临床结局(如减少肝硬化、肝功能失代偿、HCC 以及 HBV 相关肝病死亡等)的影响。由于上市前临床试验周期、试验人群等方面的局限性,在临床试验中通常难以观察到疾病转归和结局等临床终点,因此应根据慢性 HBV 感染的临床治疗原则和新药的作用机制,选择与主要临床终点最为相关的疗效指标(亦即与临床终点指标密切相关的替代指标)作为临床试验的主要评价指标,并确定适当长度的试验周期,以便对新药的疗效和安全性作出客观评价。在进行新机制、新靶点药物临床试验设计时,应重点考虑研究人群、应答指标、主要终点、治疗周期、巩固治疗时间和停药后随访时间,以及治疗中耐药监测和联合治疗方案等问题。

本指导原则专家意见主要介绍和讨论新药临床试验的设计及需要重点关注的问题,旨在为治疗慢性 HBV 感染新药临床试验的设计、实施和评价提供技术指导。对指导原则专家意见的理解,首先要基于临床试验的基本要求,包括

相关法律、法规的规定、《药物临床试验质量管理规范》^[8]以及业已发布的其他相关临床试验技术指导原则^[9-11]。本指导原则专家意见属于建议性,而不是新药上市注册的强制性要求。随着医学科学和医疗实践的发展,慢性 HBV 感染的诊断和治疗手段也将不断改进与更新,新药临床试验的设计和评价方法也会随之发生相应变化。因而,本指导原则专家意见提出的观点是阶段性的,如果今后出现了更科学、更合理和更被公认的方法,届时也可以在新药临床试验中采用,但需要提供相关依据。

本指导原则专家意见主要适用于国内外均未上市的创新性慢性 HBV 感染抗病毒药物,不适用于慢性 HBV 感染的辅助治疗用药和预防用药。

二、临床试验的重点考虑

慢性 HBV 感染发展为肝硬化、肝衰竭、HCC 乃至死亡,通常是一个缓慢的长期过程;如果以这些指标为评估终点,则抗病毒新药注册临床试验很难付诸实施。抗病毒治疗药物也可能并不适用于所有慢性 HBV 感染的人群,因此在设计临床试验时需要重点考虑试验目标人群、主要疗效指标及疗程的确定等基本问题。

(一) 试验人群(研究参与者)

在新药临床试验中,应该根据所申报的适应证,对临床治疗目标人群进行明确定义,并据此对试验人群的选择条件进行清晰限定。慢性 HBV 感染的定义、诊断标准应符合当前学术界共识,治疗目标可参照当前防治指南的设定。对治疗目标的调整,应符合科学性原则,并有充分理论依据和临床证据支持。

推荐试验人群符合以下两条标准之一:① HBsAg 或 HBV DNA 阳性至少 6 个月;② HBsAg、HBeAg 或 HBV DNA 任意指标呈阳性,且抗-HBc 免疫球蛋白 M 抗体阴性。

申办者同时应考虑在不同亚组的慢性 HBV 感染者中进行药效学(pharmacodynamics, PD)评价,包括但不限于:① HBeAg 阳性(免疫清除期、免疫活动期)或 HBeAg 阴性 CHB 患者(再活动期);② HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染(免疫耐受期、慢性 HBV 携带状态);③ HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染(非活动期、免疫控制期、非活动性 HBsAg 携带状态)。应排除有 HCC 病史和现有 HCC 证据的患者。对于不同亚组的 CHB 患者(如免疫清除期的 CHB 患者)选择,需除外其他原因导致的丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)持续异常。在具体制定试验人群选择标准时,建议综合考虑病毒学、血清学、生物化学和组织学等因素。

入组标准可以参考基线前 6 个月的数据,包括 HBV

DNA、HBsAg 和 HBeAg/抗-HBe、ALT 及肝脏组织学检查等数据。应特别注意并确保避免纳入急性乙型肝炎患者。基线评价一般是临近首次研究用药前的测量值。

由于慢性 HBV 感染的病毒学和临床表现多种多样,应当根据病毒因素和疾病分期设计临床试验。通常认为, HBeAg 阴性亚组有别于 HBeAg 阳性亚组,需要单独进行分析,在临床试验设计中需分别加以考虑。对应答不佳或耐药的患者,应尽可能详细说明其以往的抗病毒治疗情况、病毒变异位点以及 HBV DNA 水平。此外还需要考虑宿主因素对于新机制药物的应答或安全性影响的评估。

关于早期临床试验(I 期、II 期临床试验)和疗效确证性试验(III 期临床试验)的入组人群推荐见后文。

在处于肝功能代偿期的慢性 HBV 感染者的临床试验完成后,在有证据预测新药在下列人群中的安全性和有效性的前提下,可根据其不同的疾病特点和研究目的确定适宜的特殊人群入选标准:

- (1) 失代偿期肝硬化患者;
- (2) 免疫抑制患者;
- (3) 对 NAs 耐药的患者;
- (4) 合并丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), 丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV), 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 等其他病毒感染的患者。对某些新机制药[如降解或抑制 HBsAg 分泌的新药、抗-HBs、RNA 干扰(RNAi)等],可以在早期临床(I b/II a 期)试验即纳入 HBV/HDV 合并感染的患者;
- (5) 肾功能不全的患者;
- (6) 只有在成人中充分地证明了新药的安全性和疗效之后,才可以开展在不同年龄儿童患者中的临床试验。

(二) 终点指标

目前在 HBV 感染抗病毒治疗药物临床试验中所用的终点指标包括:病毒学、血清学、生物化学、组织学和基于综合评估的联合应答指标,以及临床结局指标。

1. 病毒学应答指标

完全病毒学应答(complete virological response):是指在治疗过程中或治疗结束后,采用高灵敏聚合酶链反应法定血清 HBV DNA 水平低于定量检测值下限(lower limit of quantification, LLOQ)。

病毒学突破(virological breakthrough):抗病毒治疗依从性良好的患者,在未更改治疗的情况下,HBV DNA 水平比治疗中最低值上升 $>1 \log_{10}$ IU/mL 值,或一度转阴后又转为阳性且 >100 IU/mL,并在间隔至少 1 个月以相同试剂重复检测得到确认。目前 HBV DNA 检测试剂灵敏度高,有检测结果低水平波动的可能性。因此, >100 IU/mL 更有利于明确是检测的波动还是真的病毒学突破。

病毒学复发(virological relapse):获得病毒学应答的患者停药后,间隔 1 个月 2 次检测 HBV DNA 水平均 $>2\ 000$ IU/mL。不同临床研究可以有个性化病毒学复发定义。

临床复发(clinical relapse):发生病毒学复发并引起生物化学指标异常。不同临床研究可以有个性化临床复发定义。

耐药(resistance):直接抗 HBV 药物治疗过程中,发生与药物作用部位相关的 HBV 基因突变,导致对该药物的敏感性下降,称为耐药。根据检测耐药的方法不同或出现耐药的表现不同又可分为基因型耐药(genotypic resistance)、表型耐药(phenotypic resistance)、交叉耐药(cross resistance)和多药耐药(multidrug resistance)。

对于以长期治疗抑制病毒为目标的新药探索性试验和确证性试验,可以选择特定疗程结束时(例如治疗 48 周时)的应答为主要终点。由于慢性 HBV 感染病程呈波动性,故需要进行连续测定,以明确试验人群 HBV 的复制状态(如病毒学突破、病毒学复发等)。为了监测药物对 HBV DNA 的动态影响,建议在临床试验中,设定合理的访视时间点,以充分评估不同 HBV DNA 水平的下降模式与持续应答的潜在关系。

血清 HBV DNA 是关键指标,需要用已获批的体外诊断检测试剂与检测平台进行检测。除了量化检测 HBV DNA 水平,还建议检测其他病毒学的其他指标,如基因型和耐药变异等。

2. 血清学应答指标

血清学应答是指血清 HBeAg 转阴或 HBeAg/抗-HBe 血清学转换,以及 HBsAg 转阴或 HBsAg/抗-HBs 血清学转换。对于新机制药物,可探索与作用机制相关的应答指标,例如对于直接抑制 HBsAg 合成或分泌的化合物,在探索性研究中可以用 HBsAg 定量下降幅度作为主要终点或次要治疗终点^[12-13]。抗-HBs 的滴度对于预测治疗结束后是否有反弹有一定的意义,应积极探索两者之间的相关性。

3. 联合应答指标

功能性治愈(functional cure):对于有限疗程的新药确证性临床试验,主要疗效终点建议为有限疗程结束后,停止所有治疗药物 6 个月或更长时间,HBsAg 与 HBV DNA 均持续低于定量检测下限,伴或不伴抗-HBs 血清学转换,伴抗-HBe 血清学转换及 ALT 复常。

部分治愈(partial cure):对于有限疗程的新药确证性临床试验,主要疗效终点建议为有限疗程结束后,停止所有治疗药物 6 个月或更长时间,获得血清 HBV DNA 的持续抑制(低于 LLOQ)伴 HBsAg <100 IU/mL。

为确保血清学标志物的客观评价,HBV 血清学标志物应在中心实验室采用当前公认的方法统一进行检测。对于以 HBsAg 转阴(<0.05 IU/mL)或 HBsAg 血清学转换为主要终点的临床试验,可采用灵敏度更高并得到验证的 HBsAg 定量检测方法作为探索性终点。应对所采用的相关检测方法进行详细说明。

4. 其他 HBV 标志物指标

已有证据表明 HBV 其他生物学标志物与慢性 HBV 感染疾病转归和结局具有一定相关性,可将此类新的生物学标志物,如血清 HBV RNA、乙型肝炎核心相关抗原

(hepatitis B core-related antigen, HBcrAg)、肝组织共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)及其转录活性等作为新药研究的探索性应答终点。这些新的生物学标志物在方法学上还存在一些问题,如将其作为治疗终点,至少需要与传统的HBV标志物如HBV DNA、HBeAg和HBsAg联合或相互比较;并应在中心实验室使用经过充分的实验方法学验证、统一的试剂与平台进行检测,并对相关检测方法进行详细说明。

5. 肝脏组织学评价

肝脏组织学评分的改善,通常是指肝脏组织学炎症坏死或纤维化程度的改善达到某一规定值。

有许多评分系统可用于慢性病毒性肝炎相关的组织学评估,以判断肝脏的炎症坏死和纤维化程度^[1]。使用评分系统的基本要求是能够将炎症坏死活动度与纤维化分期分别进行评分。国际上常采用基于Knodel、Scheuer评分系统基础上细化的Metayir或Ishak评分系统(附录1、2)。应对对所选择的评分系统进行必要的说明。

建议对肝脏组织学改变进行中心化评分或探索性全量化评分,例如通过测量肝组织中胶原纤维的含量、肝组织切片中胶原蛋白面积比率,以及借助qFibrosis定量分析系统等对肝纤维化的程度及形态特征进行分析^[14-15]。可在部分病例中收集和分析肝组织学数据。

需要特别指出的是:(1)抗病毒治疗要达到肝组织学改善的时间较长,而临床试验的时间一般较短;(2)两次肝活组织检查患者不易接受,开展难度较大;(3)HBV DNA等病毒学指标持续低于LLOQ与肝组织学改善有关,可作为肝组织学改善的替代指标。故而现阶段已经很少用肝组织学改善作为抗病毒治疗临床试验的“组织学应答”。因此,在新药疗效确证性试验中,包括以功能性治愈(临床治愈)为目标的新药临床试验中,肝组织学炎症活动和纤维化评分不再作为必需条件。但可根据新药的作用机制,在概念验证试验中考虑进行肝活组织检查,以进一步探索新药对cccDNA储备的影响,或可有助于进一步明确抗病毒疗效的替代标志物的效果。可以应用目前防治指南中推荐的非侵入性的方法进行肝纤维化评估^[16],但应提供方法学验证资料。

关于早期临床试验(I期、II期临床试验)和疗效确证性试验(III期临床试验)的疗效终点推荐,分别见下文“三(三)6”和“三(四)3”部分。

(三) 试验周期

基于慢性HBV感染的疾病特点及抗病毒药物的作用机制,药物临床试验周期的确定需从评价疗效和安全性的角度综合考量。在适宜的情况下,可采用适应性设计等新型研究设计方案,开展多期交叉重叠的新药临床试验,以提高效率和成功率。目前普遍认为,以持续病毒学应答或组织学应答为主要终点的抗病毒药物,疗效探索性临床试验至少给药12~24周,疗效确证性临床试验通常至少给药48周,在申请注册时通常需提供试验人群用药至少48周的数据及评价结果。而以病毒学应答伴血清学应答(HBsAg转阴或转换)为

主要终点的有限疗程的新药,需要根据早期临床试验的结果来决定疗效确证性临床试验的给药时间,通常至少观察至停药后24周或更长时间的持续疗效和安全性(如48周以上)。

对于经新药治疗达到疗效终点后的巩固治疗时长以及NAs停药标准,目前没有充分的证据支持统一的做法,故应鼓励在早期临床试验中予以探索。

建议按时间顺序系统地评价抗病毒治疗应答结果,设计合理的访视点,进行初始应答、治疗结束时应答、停药后持续应答的评价。在研究方案中,建议说明确定治疗过程中、治疗结束时以及治疗结束后等各访视时间点的依据。在研究报告中,建议按时间顺序系统地描述抗病毒治疗应答的特征,并需说明每次访视时所有缺失数据的原因。

(四) 安全性评价

安全性评价的内容包括临床不良事件、实验室检查和影像学等其他客观检查。

对临床试验中发现的不良事件,其命名和严重程度的评价总体原则可参照美国国立卫生研究院癌症研究所制定的常见不良事件评价标准^[17],或过敏与感染性疾病研究所艾滋病分部制定的成人和儿童不良事件严重程度分级表^[18]。需要注意的是,对于原有基础肝病的患者,评估血清ALT和天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)等水平时应采用给药后相对于其基线值(而不是正常上限值)的变化情况,以便判断ALT和AST水平的变化是否与试验药物相关,并应分析其与试验药物作用机制、用药剂量、用药持续时间、合并疾病、合并用药及试验人群人口学特征的关系^[19]。还应根据试验人群相关特征,如基线情况(年龄、性别、肝肾功能等)、疾病严重程度及合并用药情况,对不良事件及不良反应列表总结。

必需的实验室检查和其他检查项目及其频率的确定,取决于试验药物的特性。需要根据药物临床前研究结果,在早期临床试验中设定相应的实验室检查和其他临床检查项目及其频率,并评估分析临床前发现与临床安全性事件的关联。在某些情况下,临床观察(症状或体征)比单纯实验室检查项目能更早、更可靠地发现安全性信号。因此,在新药临床试验中要高度重视临床观察。

在开展慢性HBV感染抗病毒治疗新药临床试验的过程中,应特别关注肝脏损伤和功能试验相关指标的监测和管理。与抗病毒治疗相关的ALT和AST水平反复升高主要包括3种类型:宿主免疫清除相关,病毒诱导,或药物诱导所致。应当注意,除ALT及AST外,还应关注总胆红素、直接胆红素水平及凝血功能的变化,后者通常根据凝血酶原时间、凝血酶原活动度和国际标准化比值进行判断。

如果考虑上述肝脏生物化学指标的变化由药物性肝损伤引起,其严重程度评价建议参考我国2015版《药物性肝损伤诊治指南》及其英文版制定的标准^[20-21]。其处理原则可参照2022年国家药品监督管理局药品审评中心发布的《临床试验中药物性肝损害识别、处理及评价指导原则》。

具体来说,对于可能出现的肝生物化学指标异常,应排查病因,并根据患者基线时 HBV 复制是否得到控制、基线 ALT 是否升高、治疗后 ALT 异常是否合并总胆红素升高及有无乏力等临床症状,制定详细、明确、有针对性的管理预案,包括密切监测、暂时停用试验药物、恢复试验用药及永久停药的标准等^[22-23]。如出现严重不良事件,应按要求及时向有关部门详细报告。为最大限度保障试验人群的安全,在实际临床试验中对肝生物化学指标异常等不良事件的具体处理方案和措施最终取决于临床研究者的密切观察、专业判断和临床决策。

如果新药与已上市的药物间存在着作用机制、化学结构或者药理学等方面的相似性,则有可能据此预测其潜在的相关安全性风险,如 NAs 有引起线粒体功能障碍的风险、小核酸新药可能出现脱靶效应或肝肾损伤或血管炎、免疫调节剂有诱发免疫相关不良反应甚至细胞因子风暴的风险等。因此,应在临床试验方案中描述针对其特定潜在风险进行监测评估和治疗的具体流程和方法。对于国际多中心临床试验,建议分析不良事件与种族间的关系。应该根据药物特异性,进一步细化安全性评价的标准,某个机制首个上市的药物应提供上市后更大人群及更长随访时间的数据。

对于有限疗程的新药试验,应特别注意在停止所有治疗药物后可能出现的复发,包括病毒学复发和临床复发,尤其是要评价在停止治疗后至少 24~48 周的时间里,肝炎复发(无症状或有症状)及肝功能失代偿发生的风险,并给予及时恰当的处理。在方案中应预先明确制定停药的标准、停药后的随访计划、停药后复发的补救治疗方案,以保证安全。推荐申办者在试验开展前就此与监管机构进行讨论。

作为非危及生命慢性疾病的长期用药,用于上市注册的临床研究,安全性暴露样本量应符合国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonisation, ICH)指导原则 E1 的要求。如果开展设计复杂、样本量较大、安全性风险较高或观察周期较长的临床试验,建议预先设立由多学科临床专家、方法学专家及医学伦理学专家等组成的独立的数据和安全监测委员会,并在试验中按预先确定的独立的数据和安全监测委员会章程开展工作,从而保护试验人群的安全性,保证试验的可靠性及试验结果的有效性。

(五) 治疗后随访评价

慢性 HBV 感染抗病毒新药进行注册时,建议确定可以暂时停止治疗的时间点,制订停止治疗的明确标准,并阐明整个系统性随访持续时间及其理由。

一般情况下,对于达到治疗终点而停药的试验人群,应继续随访观察治疗结束后 24~48 周的持续应答,仍采用病毒学、血清学、生物化学和/或组织学应答等评价指标。对于 NAs,患者用药 48 周时能够达到治疗终点而停药者可能并不多,因此对患者的随访评价应继续进行至上市后,在申请再注册时提供随访结果,以得到有关药物疗效和安全性评价的完整数据。对于新型抗病毒药物,需根据该药物的作用机制及前期临床试验观察到的结果,综合考量治疗后

随访评价的时间长度。

对于需长期服用的药物,建议在批准上市后继续进行长期抗病毒治疗对临床转归影响的真实世界临床队列研究,以评价应答的持久性及肝脏相关终点事件(肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期、HCC、肝移植/肝脏相关死亡等)的发生率。应在申请注册时制定上市后临床研究计划,并说明其主要内容(如观察人数、观察时间及临床终点等)。

三、不同开发阶段的试验设计要点

(一) 新药进入临床试验的基本条件

新药进入临床试验前,应进行充分的 PD、药物代谢药理学(pharmacokinetics, PK)和毒理学等非临床研究,为新药进入临床试验提供依据。

(二) 临床药理学研究(健康人群的 I a 期临床试验)

临床药理学研究包括人体耐受性研究、人体 PK 和 PK/PD(部分药物在健康人群中可获得 PD 指标,比如新型免疫调节剂)研究。其研究目的是评价新药的人体耐受剂量范围、PK 特征以及暴露/效应关系,为制定后期纳入患者临床试验给药方案提供依据。

1. 人体耐受性研究

包括单次给药和多次给药耐受性试验。试验在健康志愿者中进行。抗体类药物可以单次给药进行耐受性试验。试验可以是开放、基线对照的,也可以采用随机化和盲法以减少选择性偏倚及试验人群和研究者判断症状时的主观因素影响,从而提高观察结果的有效性。

由于抗 HBV 的药物多需要长期给药,因此,除非受药物的毒性或药理作用所禁忌,在多次给药耐受性试验中,给药时间应足够长,直至达到稳态,通常最少连续给药 7 d,若药物及其代谢物血浓度仍不能达稳态,则应适当延长给药时间。

2. PK 研究

PK 研究应遵循现行相关指导原则,全面评估健康人群单次与多次给药后 PK 特征、药物代谢转化特征、食物影响,以及不同靶点抗 HBV 药物联合应用时的药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)等关键因素。研究应该包括剂量-暴露线性关系、达到稳态时间、蓄积特征,并尽量观察到肝细胞内活性药物的暴露水平等。

常见 PK 参数包括达峰时间(T_{max})、峰浓度(C_{max})、消除半衰期($t_{1/2}$)、从给药开始外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积、药物经过尿液或粪便的累计排泄率、清除率、蓄积指数、谷浓度、达稳态时间等。

此外,还应充分探索个体间变异及其潜在的影响因素,包括年龄和性别差异、特异性转运体或代谢酶基因型差异、进食的影响、DDI、肝功能及肾功能的影响等,必要时识别主要活性代谢产物的特征。

3. DDI 研究

早期临床试验应针对药物体内处置过程的关键环节,如关键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等,开展 DDI 研究。随着慢性 HBV 感染抗病毒治疗新药的不断发

展,可能需要联合其他药物共同使用,以达到治疗目标。如果联合应用的药物在体内处置过程的关键环节可能存在 DDI,则还应在大量患者联合用药之前进行相关 DDI 研究。应在后期探索性和确证性临床试验中开展群体 PK 分析,探索联合用药的临床影响,并确证新药的给药剂量。

4. 药物剂量调整 and 选择

在临床试验期间,应根据已经得到的 PK 的结果(例如暴露水平、谷浓度和新药的耐受性)来调整临床试验后续剂量组的给药方式、剂量。参考依据为临床前毒理学资料、PD 资料以及同类药物的 PK/PD 关系。临床试验期间的给药方式和剂量需要根据前期资料进行灵活调整,并事前制定修订方案的计划。

基于临床前数据、同类药物、健康人群的 PK 及可能存在的 PD 结果,建立新药的 PK/PD 模型。参考新药的耐受性,制定后续患者临床试验的给药方式和剂量。例如:

(1) 建立新药的 PK 模型、生理 PK 模型,表征该化合物在健康人群或慢性 HBV 感染者体内的药物代谢情况;

(2) 采用上述模型制定早期患者疗效试验的给药方式和剂量,根据药物的作用机制,一般建议暴露量能覆盖体外抗 HBV 的半数效应浓度或者 90% 效应浓度值的数倍,或者覆盖动物 PD 模型中暴露量的数倍,同时考虑校正血浆蛋白的结合效应;

(3) 在临床试验前、方案设计时、临床试验期间和结束后,分析新药体内暴露量与药物不良反应和 PD 指标的关系,为后期临床试验做好安全性预测工作。分析参与者体内暴露量与临床前动物试验未观察到不良反应的剂量水平和最大耐受剂量水平时的药物暴露量的关系。分析暴露量与安全性之间的关系时,应考虑到由新药作用机制引起的中靶和脱靶效应,以及新药队列中出现的更为频繁的不良事件。

(三) 探索性研究(患者 I 期、II 期临床试验)

纳入慢性 HBV 感染者的 I 期临床试验,应包括安全性/耐受性研究、PK 研究、PD 研究以及 PK/PD 研究。其研究目的是评价新药在慢性 HBV 感染者中的安全性/耐受性、PK 特征以及初步抗 HBV 活性,为后续 II/III 期临床试验方案设计确定给药剂量和给药方案提供依据。II 期试验开始前应提供足够的短期治疗(28 d)安全性数据。

II 期探索性临床试验阶段的主要目的是收集新药短期抗 HBV 活性的数据并进行初步安全性观察,为疗效确证临床试验设计中确定给药剂量和给药方案提供依据,并进行适用人群的探索。该阶段多采用随机、对照的试验设计。建议对试验人群进行严格筛选,以保证参与者的同质性。对照药可采用安慰剂或公认的标准治疗方案。但对于治疗时间较长的试验设计,出于伦理学角度,建议采用公认的标准治疗方案作为对照。

1. 试验人群

早期临床试验通常在没有肝硬化的成年慢性 HBV 感染人群中开展。早期临床试验可在以下慢性 HBV 感染患者中进行:(1) 初治患者;(2) 曾经治疗过但目前未治疗的病毒

血症的患者;(3) 病毒已被 NAs 部分抑制或充分抑制的 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染或 CHB 患者。

2. 试验设计

可采用随机、对照、开放或双盲的试验设计。对照药可采用安慰剂或公认的标准治疗方案。一般而言,试验的目的应该是评估在具有关键疾病特征的试验人群中的安全性/耐受性研究、PK、PD 以及 PK/PD 关系研究。由于慢性 HBV 感染自然病程的异质性,建议对试验人群进行严格筛选并制定明确的入排标准,以保证试验人群的同质性。如果同一试验中包括多个患者群体,可根据试验人群的 HBeAg 状态、HBsAg 定量、HBV DNA 定量、抗病毒治疗史和 HBV 基因型等因素进行随机分层,并确保每个分层有足够数量的患者,以获得足够的数据。主要终点的确定取决于新药的作用机制和目标人群。

3. 剂量选择

鼓励申办者使用定量临床药理学方法,利用动物试验和 I a 期健康试验人群试验的结果,选择 I b 期和 II 期试验摸索出的剂量范围,并对 III 期试验的剂量进行优化选择。基于新药作用机制验证抗病毒活性试验的结果,可用于指导在 II 期剂量范围内探索试验中的剂量选择,同时也要考虑避免产生耐药毒株的风险和暴露量不够引起的治疗失败等潜在问题。为了优化选择 III 期试验的剂量,可以使用定量临床药理学方法来预测计划进行的试验中的 PD 或临床终点指标的改变值。也应进行暴露-安全性分析以评估与新药具有合理因果关系的,且具有临床相关性的事件。

4. 安全性/耐受性

通常,除常规设计的安全性监测外,临床试验方案中应明确规定监测肝炎发作或 HBV 再激活的具体标准。临床试验方案应包括预先设定出现重大肝脏事件时的数据收集准则,以确保相关数据可用于进一步评估和判断这些病例,从而区分潜在的病因。在药物临床开发过程中,应对所有严重肝脏事件的结果进行系统评估。鼓励由独立的安全审查委员会对此进行评估。

5. PK

在 HBV 感染的患者中进行的药物临床试验,应评估 PK,以及药物暴露量(例如 C_{min} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$)与病毒学应答及毒性之间的关系。肝脏靶向药物,例如 GalNac 修饰反义寡核苷酸和 siRNA,由于在血液循环中药物消除较快,血药浓度不能真实反映体内肝脏暴露水平,可以适当探索给药剂量与病毒学应答及毒性的关系。

评价试验药物的 PK,可以采用密集采血和稀疏采血相结合的方法。在早期临床试验单药治疗阶段,应该执行密集采血;而在较长期临床试验中(如 II/III 期临床试验),密集采血可能不适合。也可以将这些试验的稀疏采血与早期试验中的密集采血的 PK 数据相结合,进行群体 PK 分析。应收集尽可能多患者的多个稀疏的 PK 样本,包括在关键病毒学指标评估时间点的样本,并记录给药时间和血样采集时间。

申办者可以根据研发阶段和分析目的,使用相关模型,预测试验药物暴露量与病毒动力学(viral dynamics)或病毒抑制之间的关系。

6. PD/疗效指标

对于直接抑制 HBV 复制的药物,主要终点通常可以选择病毒学应答的动态变化,评价时间点为新药治疗启动后的 3~6 个月。并同时观察血清学、生物化学等指标,以及药物的安全性。

对于抑制 HBsAg 合成或分泌的药物,探索性研究可以选择 HBsAg 定量(IU/mL)下降至某一水准作为研究终点指标,评价时间点可为试验药物治疗开始后的 6 个月。但建议在充分临床前和临床数据的支持下,适当延长治疗时间以观察是否发生 HBsAg 转阴和/或血清学转换,以及试验药物停药后 HBsAg 是否能够维持在停药点水平或维持阴性。同时,需要根据患者的获益情况,在适当时间点结束试验药物的治疗,让患者及时接受现有的标准治疗。

对于调节宿主免疫的药物,在探索性研究也可以选择相关免疫因子作为 PD 评估指标,同时结合血清学和病毒学指标进行评估。需要特别注意免疫因子风暴的监测计划和处理预案。

在早期临床试验中,除主要及次要疗效终点外,还应该评估早期试验中的探索性终点,以收集数据,确定和支持后期临床试验合适终点的选择,特别是对有限疗程长度的评估。其中一些探索性终点可能包括以下指标:

- (1) HBV RNA;
- (2) HBcrAg;
- (3) cccDNA;
- (4) 相关免疫学指标,如外周血细胞因子水平、HBV 特异性 B 细胞和 T 细胞应答状况;
- (5) 源于整合性 HBV 基因的 HBsAg;
- (6) HBsAg/抗-HBs 免疫复合物。

同样,根据药物不同的作用机制,肝组织活检结果可用于某些概念验证研究,以确认新的作用模式和/或能验证抗病毒活性的替代标志物。

基于早期临床试验的相关发现,可采用群体 PK 研究方法,在探索性试验中进一步开展关于药物暴露量效关系及相关影响因素的研究。

(四) 疗效确证性试验(Ⅲ期临床试验)

确证性临床试验是评价新药有效性和安全性的最终决定性阶段,研究内容涉及剂量效应关系的进一步探索,或对更广泛人群、疾病的不同阶段,或合并用药的研究。疗效确证性试验目的在于在探索性试验基础上,进一步确证慢性 HBV 感染患者的临床获益情况,为新药获得上市许可提供足够的证据。

1. 试验人群

对于以长期治疗抑制病毒为目标的新药Ⅲ期临床试验,试验人群可选择初治患者或既往曾接受治疗但目前未治疗的病毒血症的患者。对于有限疗程的新药Ⅲ期临床试

验,可考虑以初治患者或 NAs 治疗已达到病毒学抑制的患者作为试验人群。

处于免疫激活期、HBV DNA 水平 $>2 \times 10^4$ IU/mL(HBeAg 阳性者)或 2×10^3 IU/mL(HBeAg 阴性者),以及存在肝脏炎症的患者,最需要治疗,对这些患者给予有效的治疗也相对容易获得持续 HBV DNA 抑制和/或 HBsAg 清除。

2. 试验设计

原则上应尽可能进行随机、双盲试验,以减少潜在的偏倚。应该在有典型疾病特征的患者中评价新药的效果。在同一试验中,若包括多个患者群体,应考虑到入组人群的异质性,进行亚组分析。例如:按 HBeAg 是否阴性、有无肝硬化、性别、年龄、HBV 不同基因型、HBV DNA 水平和/或 HBsAg 水平等进行分层,并保证每一亚组有足够的样本量。只有按照预定计划执行的确定性亚组分析,才能对某个亚组的疗效进行确定的统计推断,其分析结论才可能作为药物申请注册上市的依据。反之,事后的分层分析结果只能作为后续研究的线索。优势人群的比例应该符合真实世界的情况,避免由于优势人群的比例过高导致高估真实世界疗效的情况。

建议在评估新药疗效时,设计阳性对照,并说明阳性对照药的选择依据和理由。合适的阳性对照药应当满足如下特点:(1)疗效得到设计良好的优效性试验的确认和定量评估;(2)可以在新的阳性对照试验中保持其原有疗效;(3)目前临床普遍使用的药物。为此,在进行新药临床试验设计时,既要考虑到阳性对照药既往进行的有效性试验的重要设计特点(入选标准、用药方案、主要终点等),也要充分考虑到有关的临床和统计实践的进展。

在目前已经非常有效的抗 HBV 药物上市的前提下,如果在长期临床试验中仍采用安慰剂对照,这显然是不合乎伦理学原则的。对于同一适应证、目标人群相近的后续在研药物,应该考虑采用已获批药物作为阳性对照。但在某些特殊目的试验中,使用安慰剂对照确定药物疗效的试验设计也是可以接受的;不过,仍然建议在安慰剂对照之外,同时设置阳性药物对照,进行三臂设计的临床试验,以便合理评价和对比新药的疗效及安全性。以 HBsAg 转阴为主要治疗目标的临床试验,目前可以采用安慰剂对照,并根据试验人群的选择情况,考虑联合使用 NAs 类药物和/或干扰素类药物作为基础治疗。

3. 疗效终点

确证性临床试验主要终点的设定取决于新药的治疗目标。慢性 HBV 感染抗病毒治疗的目标是:减少肝硬化、肝功能失代偿、肝衰竭、HCC 的发生,提高生存率。由于临床终点如肝硬化、终末期肝病和 HCC 在较长时期后才表现,因此,替代指标对确定疗效有重要作用。以下指标可考虑作为确证性临床试验的疗效终点:

(1) 新药治疗 48 周后,能够充分抑制 HBV DNA 复制,定义为血清 HBV DNA 水平 $<LLOQ$;

(2) 在新药有限疗程结束后,血清 HBV DNA 持续 $>$

6个月)抑制(<LLOQ);

(3) 在新药有限疗程结束后,血清HBV DNA持续(≥ 6 个月)抑制(<LLOQ),伴有HBsAg转阴(<0.05 IU/mL),伴或不伴抗-HBs的血清学转换。

慢性HBV感染的进展是一个缓慢的过程,既往多采用组织学应答或包含组织学应答的联合应答作为新药临床试验中的替代终点;但组织学评价需要试验人群至少经受2次肝活组织检查以评价疗效,其获益与风险需进一步权衡。目前已经有大量临床研究数据支持HBV DNA的抑制与组织学改善之间的关联,新药只要能成功抑制病毒复制就可以在很大程度上改善肝脏的组织学结局。因此,在确证性临床试验中,可以选择病毒学应答作为主要替代终点,疗程至少应为48周,并进行持续应答的观察。

HBsAg转阴对于临床治疗是一个重要目标,目前也被认为是获得HBV功能性治愈(临床治愈)的标志。有证据证明,HBsAg转阴是一个良好的与预后改善密切相关的替代指标,与持续抗病毒应答相关,也与减少肝硬化、肝功能衰竭和HCC等乙型肝炎临床结局相关;HBsAg转阴的患者在停止治疗后复发风险低。

获得血清HBsAg转阴固然是理想的试验终点指标,但必须认识到,实现这一终点是有很大难度的,建议临床试验设计和目标应答率应根据患者人群和新药作用机制的特点进行调整。例如在未实现HBsAg转阴的患者中,若在有限疗程(如 ≤ 2 年)治疗后,新疗法可以在停药后持续抑制HBV DNA复制(即部分治愈),也应该被认为是对当前治疗方法的改进。

在选定主要终点后,仍需要次要终点数据的支持,包括必要的组织学、病毒学、血清学、生物化学及联合指标(如HBeAg转阴或血清学转换、ALT正常)。需要计算各指标的应答率及随时间变化的趋势,并关注有无病毒耐药及药物不良事件的发生。对于有限疗程的药物,持续病毒学应答这一主要疗效终点的最佳评价时间是停止治疗后6个月或更长时间。

此外,评估疗效终点的最适时间点取决于药物的作用机制和半衰期。相对长期的随访可能有助于确认治疗应答的持久性和评估临床预后。

4. 统计学方面的考虑事项

确证性临床试验设计(非劣效或优效)应有足够把握度以推论试验药物的有效性。根据具体情况和统计学原则确定合理的界值,保证足够的样本量,并详细说明确定的依据。

基于ICH E9(R1)指南(《临床试验中的估计目标与敏感性分析》),在临床试验方案和统计分析计划中明确定义以下“5个要素”,并与审评机构沟通一致:

(1) 治疗策略(treatment policy):如何处理治疗过程中的偏离(如停药、换药、补救治疗)。

(2) 目标人群(target population):

- 明确分析对象,例如:

- 全分析集(FAS):所有随机化患者;

- 符合方案集(PPS):严格依从方案的患者亚组;

- 特定亚组(如生物标志物阳性人群)。

(3) 变量(variable):

- 主要和次要终点需明确定义;

- 测量指标(如总生存期、无进展生存期、症状评分);

- 测量时间点(如基线、治疗后12周);

- 分析方法(如协方差分析、混合效应模型)。

(4) 识别可能影响结局的伴发事件(intercurrent events)(如退出、使用其他治疗)。需规定如何处理,如视为缺失或使用填补方法及估计目标的处理策略考虑:

- 治疗策略估计目标(treatment policy estimand)

基于初始分组分析,允许实际治疗变化(如补救药物),反映真实世界效果。

- 符合方案估计目标(per-protocol estimand)

仅分析完全依从方案的患者,可能引入选择偏倚但减少混杂。

- 假想估计目标(hypothetical estimand)

假设未发生伴发事件(如无退出),需模型假设(如反事实分析)。

- 主层估计目标(principal stratum estimand)

针对潜在依从群体(如无论分组均会坚持治疗的患者),用于因果推断。

- 复合估计目标(composite estimand)

结合事件与变量(如无复发且生存的患者比例),需明确定义复合条件。

(5) 数据处理方法(handling of data):

- 缺失数据填补(如多重填补、末次观测值结转LOCF);

- 敏感性分析计划(如不同缺失机制假设下的稳健性验证)。

四、其他需要关注的问题

(一) 新药的联合用药研究

目前对于慢性HBV感染者,抗病毒新药单药治疗很难实现停药或功能性治愈,可能需要多种不同机制药物联合用药。联合治疗已成为慢性HBV感染功能性治愈新药开发的重要趋势,其研发策略的系统性和前瞻性将直接影响新药组合的转化效率和临床成功率。

联合用药方案可以是新药联合已上市药物,也可以是两种或两种以上新药的联合使用。根据当前的监管指导原则,若拟开展两种及以上新药的联合研发,需满足以下基本条件:一是联合方案应具有明确的生物学基础,例如靶点互补、机制协同或降低毒性风险;二是非临床和/或早期临床数据应显示联合用药较单药具有更明显的治疗获益;三是单一药物作为独立疗法可能疗效有限或不可行,需通过联合使用才有可能实现成药性。在临床前阶段,应基于PD和毒理学研究结果,系统评估联合用药的活性、安全性及潜在相互作用,为后续剂量选择和递增策略提供依据。



此类联合用药进入临床试验前,非临床研究应符合 ICH M3 及 ICH M3 Q&A 的要求。而在临床研究中,建议通过 I 期试验明确每种单药及其组合方案的安全性和 PK 特征,并在此基础上推进概念验证(proof of concept)研究。若联合用药中的某一单药无法独立使用,或单药活性极低,则需采用加载设计或其他替代方案评估其在联合治疗中的价值和作用机制。研究设计方面,可根据新药属性选择析因设计、适应性设计或基于标准治疗的多臂对照设计(如 A+NAs, B+NAs, A+B+NAs 对比安慰剂+NAs),以明确每个组分的疗效贡献,优化联合策略。

此外,联合用药策略的推进还需重视早期与监管机构的沟通,例如针对目前无标准治疗的人群(如免疫耐受期患者)的新药开发等,以确保研究路径的科学性与合规性。

(二)临床病毒学的考量

对于慢性 HBV 感染功能性治愈新药的临床研究,关键病毒学指标对试验人群筛选、分层分析、疗效终点评估以及治疗策略的制定具有重要影响。其中包括基线 HBsAg 水平、HBV 基因型等。

在 HBV 新药临床试验设计中,在入组标准中设定 HBsAg 的范围或将 HBsAg 水平用于预设分层分析,不仅有助于提高试验的效能,也能增强疗效信号的可检测性和结果的可解释性。同时,也可考虑对 HBsAg 变化趋势设定动态评估指标,增强对治疗应答的早期预测能力^[24]。

通常入组标准为 HBsAg 水平应高于 100 IU/mL。在此基础上可根据 HBsAg 基线水平进一步区分不同亚组人群:HBsAg 水平低于 3 000 IU/mL 的患者通常被认为属于较易获得应答的优选人群,其中低于 1 000 IU/mL 者为应答优势人群,适用于早期验证疗效或探索联合干预策略;而 HBsAg 水平高于 3 000 IU/mL 和/或 HBeAg 阳性的患者通常被视为难治人群,可能需要探索不同机制新药的联合干预策略。

此外,对于 HBsAg 水平低于 100 IU/mL 的人群,亦可考虑纳入临床试验。未经治疗或经过标准治疗达到 HBsAg 水平低于 100 IU/mL 的人群,虽自发转阴率较高,但仍然有肝癌高发的风险;而经过新靶点药物治疗达到 HBsAg 水平低于 100 IU/mL 的人群,则极有希望在短期内实现功能性治愈,因此,可进一步探索针对 HBsAg 水平低于 100 IU/mL 人群的更安全且有限疗程治疗以达到功能性治愈。

除 HBsAg 水平外,HBV 基因型差异也可能影响治疗应答。不同基因型的 HBV 在免疫逃逸突变、病毒复制效率及对抗病毒治疗的敏感性方面均存在差异,进而影响临床结局。因此,在全球多中心或跨地域和跨种族的研究中,建议在试验初期对 HBV 基因型进行基线评估,并在统计分析中纳入分层或协变量处理,以增强结果的可靠性与解释的科学性。

(三)耐药的发生

鉴于不同作用机制的新药发生耐药的机制可能是多样的,在慢性 HBV 感染抗病毒治疗新药的临床研究中,应关注和重视新靶点药物的耐药风险。目前认为,至少可能包

括 HBV 耐药变异株的出现以及免疫相关耐药两个方面。

获得性耐药变异株的出现是一个需要关注的重要问题。应当在治疗期间、治疗结束时以及长期随访阶段,监测耐药性的发生。如果发生病毒学突破,应当对病毒株进行耐药相关基因测序分析,并采取相应的挽救治疗策略;在继续治疗和长期随访阶段,也应监测出现耐药株感染的患者的临床转归,包括肝病恶化等情况。作为监测工作的一部分,鼓励研究耐药株传播的可能性。

另一方面,在新型抗病毒药物的临床试验中,免疫调节相关的新型治疗药物也有发生耐药的可能,其耐药机制复杂,目前认为可分为原发性获得性耐药等不同类型,需根据治疗靶点的特性进行密切跟踪。

评估抗 HBV 新药发生耐药的可能性,是临床试验期间和研究结束后监测工作的重要组成部分。如果出现耐药,应执行事先制定的临床处理方案(如停药、换药或加药),并对这些患者进行密切监测。有关耐药的数据和治疗结束后复发的数据是长期随访资料的重要组成部分,应定期报告。

(四)选择恰当的新型设计

在新药临床试验中,采用相关新型设计来评价创新药物的疗效,有望缩短候选新药的临床研究过程,降低新药开发成本^[25-28]。无缝适应性设计(seamless adaptive design)、主方案(master protocol)、平台研究(platform trial)等新型设计已经应用于慢性 HBV 感染治疗的新药研发中。这些创新的设计在保持科学性和监管可接受性的前提下,提高了试验效率和资源利用率,特别适用于探索新药联合用药的研究。

平台研究是一种在统一的基础平台和主方案下,动态引入或淘汰治疗组的研究设计,特别适用于探索多个候选药物、剂量或联合治疗策略在特定适应证中的疗效与安全性。该设计可通过共享对照组、统一入排标准、标准化终点评价等手段,实现多干预手段在同一平台下的同步评估,具有较高的灵活性和效率,特别适合治疗机制多样、开发路径复杂的慢性 HBV 感染抗病毒新药的研发。

采用此类创新设计,必须在临床试验开始前的试验方案(protocol)和/或统计学分析计划中,预先设定并详细说明试验假设、疗效和安全性的评估标准、终点定义、随机化的策略、适应性调整的计划、中期分析(interim analysis)计划、统计学分析方法及所有其他相关细节。基本原则建议参考国家药品监督管理局发布的相关指导原则,如《药物临床试验适应性设计指导原则(试行)》^[29-30]。

利益冲突 本研究及撰写过程保持完全独立性,未接受任何机构或企业的资金支持与赞助

专家意见编写组(按姓氏笔画为序):

姓名	单位名称
丁艳华	吉林大学第一医院
于乐成	南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)
王贵强	北京大学第一医院
王美霞	北京积水潭医院
王福生	解放军总医院第五医学中心
尤红	首都医科大学附属北京友谊医院

- | | |
|-----------------------|---------------------|
| 牛俊奇 吉林大学第一医院 | 南月敏 河北医科大学第三医院 |
| 孔媛媛 首都医科大学附属北京友谊医院 | 段钟平 首都医科大学附属北京佑安医院 |
| 宁 琴 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | 侯金林 南方医科大学南方医院 |
| 任 红 重庆医科大学病毒性肝炎研究所 | 姚 晨 北京大学第一医院 |
| 庄 辉 北京大学医学部基础医学院 | 贾继东 首都医科大学附属北京友谊医院 |
| 刘智泓 南方医科大学南方医院 | 徐小元 北京大学第一医院 |
| 许重远 南方医科大学南方医院 | 黄祖雄 福建医科大学孟超肝胆医院 |
| 孙 剑 南方医科大学南方医院 | 梁携儿 南方医科大学南方医院 |
| 李太生 北京协和医院 | 韩 英 空军军医大学西京医院 |
| 吴晓宁 首都医科大学附属北京友谊医院 | 程 聪 广东省肝脏疾病研究所 |
| 张文宏 复旦大学附属华山医院 | 鲁凤民 北京大学医学部基础医学院 |
| 张明媛 吉林大学第一医院 | 谢 青 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 张欣欣 上海交通大学医学院附属瑞金医院 | 窦晓光 中国医科大学附属盛京医院 |
| 张 洪 吉林大学第一医院 | 樊 蓉 南方医科大学南方医院 |
| 胡 月 吉林大学第一医院 | 魏 来 清华大学附属北京清华长庚医院 |

附录 1 国内外常用慢性肝炎组织学活动度评分对照表

中国慢性肝炎分级分期系统			Ishak 评分系统				Metavir 评分系统			
评分	汇管区及周围	小叶内	评分	汇管区炎	界面炎	点/灶状坏死、凋亡或灶性炎	融合坏死	评分	界面炎	小叶内炎症坏死
G0	无炎症	无炎症	0	无	无	无	无	0	无界面炎/PN	无或轻度小叶内炎症坏死
G1	汇管区炎症	肝细胞变性及少数点、灶状坏死	1	轻度,累及部分或全部汇管区	轻度(局灶性,仅累及少数汇管区周围)	每 10 倍镜视野下 ≤ 1 个	局部融合坏死	1	轻度面炎/PN	中度小叶内炎症坏死
G2	轻度 PN/界面炎	变性,点、灶状坏死或嗜酸/凋亡小体	2	中度,累及部分或全部汇管区	轻中度(局灶性,累及多数汇管区周围)	每 10 倍镜视野下 2~4 个	部分肝腺泡 3 带坏死	2	中度面炎/PN	重度小叶内炎症坏死
G3	中度 PN/界面炎	变性,融合坏死或见 BN	3	中、重度,累及全部汇管区	中度(炎症范围 < 50% 汇管区或纤维间隔周围)	每 10 倍镜视野下 5~10 个	多数 3 带坏死	3	重度面炎/PN	
G4	重度 PN/界面炎	BN 范围广,累及多个小叶(多小叶坏死)	4	重度,累及全部汇管区	重度(炎症范围 > 50% 汇管区或纤维间隔周围)	每 10 倍镜视野下 > 10 个	3 带坏死+偶见汇管区-中央区桥接坏死			
			5	-	-	-	3 带坏死+多个汇管区-中央区桥接坏死			
			6	-	-	-	全腺泡或多腺泡坏死			

组织学活动指数(HAI)总分=18分

注:PN为界面炎/碎屑样坏死;BN为桥接坏死;LN为小叶坏死;-为无内容

附录 2 国内外肝纤维化组织学评分对照表

分期	中国慢性肝炎分级分期系统	Metavir 评分系统	Ishak 评分系统
S0	无肝纤维化	0分 无肝纤维化	0分 无肝纤维化
S1	汇管区纤维性扩大	1分 汇管区纤维性扩大,但无纤维间隔	1分 部分汇管区纤维性扩大,伴或不伴短纤维间隔
S2	汇管区周围纤维化,纤维隔形成,但小叶结构保留	2分 汇管区纤维性扩大+少数纤维间隔	2分 多数汇管区纤维性扩大,伴或不伴短纤维间隔
S3	纤维间隔伴小叶结构紊乱,但无肝硬化形成	3分 较多纤维间隔,伴小叶结构紊乱,但无肝硬化形成	3分 多数汇管区纤维性扩大,偶见汇管区-汇管区(P-P)纤维间隔
S4	早期肝硬化	4分 肝硬化	4分 汇管区纤维性扩大,伴显著的P-P或汇管区-中央静脉(P-C)纤维间隔
代偿期	肝硬化		5分 显著的P-P或P-C纤维间隔,偶见硬化结节(非完全肝硬化)
失代偿期	肝硬化		6分 可能或肯定的肝硬化

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(12):1309-1331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(8):594-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.003.
- [3] 侯金林, 魏来, 王贵强, 等. 乙型肝炎临床治愈:共识与争议[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(8):636-639. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200722-00409.
- [4] Fanning GC, Zoulim F, Hou JL, et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(11):827-844. DOI: 10.1038/s41573-019-0037-0.
- [5] 谢青, 宁琴, 王贵强, 等. 乙型肝炎临床治愈策略:抗病毒药物与免疫调节治疗[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(8):644-648. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200722-00410.
- [6] 黄爱龙, 袁正宏, 南月敏, 等. 乙型肝炎临床治愈策略:直接抗病毒药物[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(8):640-644. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200722-00408.
- [7] 陈莎, 赵连晖, 单婵, 等. 治愈慢性乙型肝炎新药临床试验方案的系统评价[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(8):662-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200609-00305-1.
- [8] 国家药品监督管理局及国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. [2025-05-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. [2025-05-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5bebdb98aae85a980181683a910788e>.
- [10] Food and drug administration. Chronic hepatitis B virus infection: developing drugs for treatment; draft guidance for industry[EB/OL]. [2025-05-20]. <https://www.federalregister.gov/>.
- [11] Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV treatment endpoints conference[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5):1254-1269. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.002.
- [12] 贾继东, 牛俊奇, 尤红, 等. 2020年慢性乙型肝炎治疗和新药临床研究进展[J]. 中华肝病杂志, 2021, 29(2):97-101. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210201-00055.
- [13] 贾继东. 慢性乙型肝炎临床治愈的破晓晨曦[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(8):633-635. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200724-00420.
- [14] Xu SY, Wang Y, Tai DCS, et al. qFibrosis: a fully-quantitative innovative method incorporating histological features to facilitate accurate fibrosis scoring in animal model and chronic hepatitis B patients[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(2):260-269. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.015.
- [15] Sun YM, Zhou JL, Wang L, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5):1438-1450. DOI: 10.1002/hep.29009.
- [16] Liang X, Xie Q, Tan D, et al. Interpretation of liver stiffness measurement-based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: a 2-year prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(3):296-305. DOI: 10.1111/jvh.12814.
- [17] United States of America. Department of health and human services[EB/OL]. [2025-05-20]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [18] National Institutes of Health. Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (Corrected Version 2.1-July 2017) [EB/OL]. [2025-05-20]. <https://rsc.niaid.nih.gov/clinical-research-sites/daids-adverse-eventgrading-tables>.
- [19] Fontana RJ, Avigan MI, Janssen HLA, et al. Liver safety assessment in clinical trials of new agents for chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(2):96-109. DOI: 10.1111/jvh.13223.
- [20] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(11):810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
- [21] Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3):221-241. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
- [22] Treem WR, Palmer M, Lonjon-Domanec I, et al. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury during clinical trials in adults with chronic viral hepatitis and adults with cirrhosis secondary to hepatitis B, C and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Drug Saf*, 2021, 44(2):133-165. DOI: 10.1007/s40264-020-01014-2.
- [23] Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2):258-282. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3.
- [24] Fan R, Zhao SR, Niu JQ, et al. High accuracy model for HBsAg loss based on longitudinal trajectories of serum qHBsAg throughout long-term antiviral therapy[J]. *Gut*, 2024, 73(10):1725-1736. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332182.
- [25] 孔媛媛, 刘晓清, 尤红, 等. 乙型肝炎创新药物临床试验设计的方法学考量[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(8):658-661. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200722-00413.
- [26] 牛俊奇, 张洪, 尤红, 等. 乙型肝炎创新药物临床试验设计的临床考量[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(8):654-657. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200722-00412.
- [27] Hou JL, Zhang WH, Xie Q, et al. Xalnesiran with or without an immunomodulator in chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22):2098-2109. DOI: 10.1056/NEJMoa2405485.
- [28] Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and safety of bepirovirsin in chronic hepatitis B infection[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21):1957-1968. DOI: 10.1056/NEJMoa2210027.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验适应性设计指导原则(试行)[EB/OL]. [2025-05-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bc2b326bd49bac7437368272be6ec00d>.
- [30] Food And Drug Administration. Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics guidance for industry[EB/OL]. [2025-05-20]. <https://www.fda.gov/media/78495/download>.

