

附件

慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验 技术指导原则

一、概述

慢性乙型肝炎是我国最常见的慢性传染性疾病之一，发病率较高、具有传染性、预后差、治愈困难，其长期并发症包括肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌等，已成为一个重要的公共卫生问题。根据我国2015年新版《慢性乙型肝炎防治指南》，慢性乙肝临床治疗目标为：最大限度地长期抑制乙型肝炎病毒（HBV）复制，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌（HCC）及其并发症的发生，从而改善患者的生活质量和延长存活时间。这也是慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物新药研发的目标。作为新药，同时还应具备安全性及依从性良好、耐药屏障高、疗效持久、停药后疾病不复发等特点。目前认为有效的抗乙肝病毒治疗是控制慢性乙型肝炎及其进展阶段的一项重要干预措施，但目前可获得的治疗达到临床治愈或临床理想的治疗终点尚有困难，存在未被满足的临床需求。

慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验的目的就是在评价新药的抗病毒疗效基础上，观察其延缓慢性乙型肝炎疾病进展的有效性及其安全性，并判断药物治疗对疾病转归和结局（如减少肝硬化、肝功能失代偿、肝细胞癌以及因HBV相关性肝病死亡）的

影响。由于上市前临床试验的周期、受试人群范围和数量存在局限性，在临床试验中以疾病的转归和结局作为主要研究终点难以实现。因此应根据慢性乙型肝炎的临床治疗学原则和新药的机制选择与理想的主要终点最相关的疗效指标作为临床试验的主要评价指标，并确定足够长的试验疗程，才能对新药的疗效和安全性做出客观的评价。同时，由于现有治疗慢性乙型肝炎药物的长期疗效存在一定的局限性和不足，新机制、新靶点药物的临床研究方法也需要进一步探讨，包括研究人群、应答指标、疗程、研究主要终点、治疗终点、巩固治疗时间、停药后随访、治疗中的耐药监测和联合治疗的方案等。因此在新药临床试验设计时应针对这些问题重点加以考虑。

本指导原则对新药临床试验的设计及需要重点关注的问题进行了讨论，旨在为治疗慢性乙型肝炎新药临床试验的设计、实施和评价提供一般性的技术指导。对本指导原则的理解首先要基于临床试验的一般要求，包括相关法规的规定和《药物临床试验质量管理规范》以及业已发布的其他相关临床试验技术指导原则。本指导原则属于建议性的，不作为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，疾病诊断、治疗的手段会不断改进，药物临床试验的设计评价方法也会随之更新。因而，本指导原则的观点为阶段性的，如果随着医学科学的发展出现了更加科学合理和公认的方法，也可以采用，但需要提供相关依据。

本指导原则主要适用于国内外均未上市的慢性乙型肝炎抗病毒创新性药物，不适用于乙型肝炎的辅助治疗用药和预防用药。

二、临床试验的重点考虑

慢性乙型肝炎发展为肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌乃至死亡通常是一个长期缓慢的过程，这使得该类药物注册临床试验存在诸多困难。例如：疗程和观察周期、受试人群范围和数量存在局限性，难以使用延长生命这一理想评价标准作为终点。同时抗病毒治疗并不适用于所有感染 **HBV** 的人群，且多需要长期进行，因此在治疗慢性乙型肝炎药物临床试验中需要重点考虑试验目标人群的选择、主要疗效指标的确定及临床试验的疗程这些基本问题。

（一）受试者

新药在临床试验中，根据所申报的适应症，应该对临床治疗目标人群进行明确定义，并以此清晰限定受试人群的选择条件，以保证受试人群尽可能接近目标人群。慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验中，其疾病定义、诊断标准应符合当前学术界共识，治疗目标可参照当前临床治疗指南的设定。治疗目标进行的调整应符合科学性原则，有充分理论和临床依据。

具体制定受试者选择标准时，建议综合考虑病毒学、血清学、生化学和组织学等因素，受试者一般应符合当前临床治疗指南推荐的抗 **HBV** 治疗指征，提出新的目标治疗人群或者入选标准应有充分理由和科学依据（例如：以 **HBsAg** 消失为主要治疗目标的临床试验，可以考虑纳入接受核苷（酸）类似物（**NA**）巩固治疗的患者，这些患者 **ALT** 水平正常或仅轻度升高，**HBV DNA** 水平低或无法检测到。）。在 **III** 期疗效确证性试验中，建

议依据肝组织学的活动性评分（**HAI** 评分炎症评分）确定部分入选人群。也可以选择其他非侵入性的方法进行肝纤维化评估，但应提供方法学验证资料。做基线评价时，应当考虑到 **HBV** 感染过程的波动性，包括 6 个月期间连续测定 **ALT**、**HBV DNA**、**HBsAg** 和 **HBeAg/抗 HBe** 所得到的数据。

由于慢性乙型肝炎的病毒学和临床表现多种多样，应当根据病毒因素以及疾病分期设计临床试验，一方面对患者进行正确的疾病分期和归类，以利于对临床试验结果的评价；另一方面还需考虑不同基因型和病毒变异等病毒学因素对目标人群治疗应答和疾病进展的影响。对于临床试验中纳入的患者，应当对疾病分期、类型（**HBeAg** 阳性和 **HBeAg** 阴性）、病程、活动度以及并发症方面进行充分说明。基线数据应当包括病毒学、血清学、生化学和组织学参数。建议尽量借助于完善的组织学评分系统记录疾病的严重程度，包括坏死炎症活动度的评分和纤维化的分期/程度。然而，应权衡评价更多组织学数据的潜在益处，与多次肝脏组织活检中可引起的小概率风险。做基线评价时，还应考虑到 **HBV** 感染过程的波动性，必要时进行病毒基因型的分析。通常认为，**HBeAg** 阴性慢性乙型肝炎是一种需要单独进行分析、有别于 **HBeAg** 阳性慢性乙型肝炎的独特疾病类型，在临床试验设计中需分别加以考虑。对耐药的慢性乙型肝炎患者，应说明其以往抗病毒治疗情况、病毒变异情况以及 **HBV DNA** 水平。此外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。

在完成肝功能代偿期初治慢性乙型肝炎患者的临床研究后，在有证据可以预测新药可能在肝功能失代偿患者、免疫功能抑制患者、肝移植患者以及与其他肝炎病毒或HIV合并感染人群中的安全有效性后，才可进行下列适应症人群的临床试验。此时应根据其不同的疾病特点和研究目的确定适宜的入选标准。

- 免疫抑制患者
- 肝功能失代偿的慢性乙型肝炎患者
- 原位肝移植（OLT）患者
- 合并感染患者（HIV、HCV和HDV）
- 核苷类似物和干扰素经治患者和核苷类似物耐药患者

当已在成人中合理地明确了安全性并可获得疗效数据时，方可以开展在儿童患者中的临床试验。

（二）终点指标

目前在治疗慢性乙型肝炎药物临床试验中所用的终点指标包括：病毒学、血清学、组织学、生化学，以及综合评估的**联合应答**指标/临床结局。

1.病毒学应答

病毒学应答是指治疗过程中血清HBV DNA水平低于检测下限（PCR法）。包括初始应答、治疗结束时应答、维持应答和持久应答，以及病毒学突破、病毒学复发和耐药等。

初始应答（initial response）：在开始治疗的最初6个月内出现的应答。

治疗结束时应答（end-of-treatment response）：所确定

的疗程结束时出现的应答（24或48周或者更长时间）。

维持应答（maintained response）：在连续、长疗程（即超过48周）抗病毒治疗过程中，达到初始应答之后，继续治疗时最近一次随访时仍存在的应答。

持续应答（sustained response）：在达到治疗结束时应答、并在停药后随访24或48周时仍存在的应答。

病毒学突破（Virological breakthrough）：抗病毒治疗依从性良好的患者，达到了初始应答，但在未更改治疗的情况下，HBV DNA水平重新升高，比治疗最低点上升1个log值，或一度转阴后又转为阳性，并在一个月后以相同试剂重复检测加以确认。可有或无ALT升高。

病毒学复发（Virological relapse）：达到了治疗结束时应答，但停药后1个月两次检测HBV DNA水平均大于2000IU/ml。

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）。

通常在探索性试验和确证性试验中可以选择治疗结束时应答为主要终点。由于慢性乙型肝炎的病程呈波动性，需要进行连续测定，以明确受试者HBV的复制状态（如病毒学突破，病毒学反弹等）。为了监测药物对HBV DNA的动态影响，建议在试验

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久应答的潜在关系。

除了量化检测HBV DNA水平，还建议检测病毒学的其他特征，如基因型和耐药变异株等。

HBV DNA的检测应采用当前公认的、灵敏的检测方法，在经过充分的方法学验证的中心实验室统一进行。

2.血清学应答

血清学应答是指血清HBeAg阴转或HBeAg血清学转换；或HBsAg消失或HBsAg血清学转换。对于新机制的药物，探索和机制相关的探索性应答指标，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下降幅度作为主要终点或次要治疗终点。

为保证对血清学指标的客观评价，临床试验中HBV血清学标志应在中心实验室采用当前公认的方法统一检测。对于以HBsAg消失或HBsAg血清学转换为主要终点的临床试验，采用灵敏度更高并得到验证的HBsAg检测方法至关重要。应对相关检测方法进行详细说明。

3.组织学应答

组织学应答又称组织学评分改善，是指肝脏组织学炎症坏死或纤维化程度改善达到某一规定值。

肝脏组织学改变可以用不同分级标准判断肝脏的炎症、坏死以及纤维化的程度。有许多评分系统可用于病毒性肝炎相关的组织学检查，目前通常使用 Knodell 组织学活动指数(HAI)和 Ishak

评分系统。使用评分系统的基本要求是能够将坏死性炎症病变活动度与纤维化分期分开，可进行单独评分。对所选择的评分系统要说明理由。

建议收集和分析部分组织学数据。现已有证据经表明病毒载量减少与组织学改善之间的相关性。非侵入性无创评估方法也可以部分替代肝组织学检查。执行相关操作须权衡从组织学检查中预期获得的信息与实施肝活检时潜在的风险。

4. 生化学应答

血清肝转氨酶水平升高被视为肝脏损伤的生化标志物。

生化学应答是指血清ALT水平降至正常范围内。建议对检测的方法和判断的标准进行统一的规定。在进行试验总结时，需要统计ALT恢复正常患者的比例和ALT恢复正常所需时间的数据，还要探讨基线ALT和病毒学应答之间的相关性。对ALT水平正常的患者不能进行生化学应答的评价，应当从统计分析中排除。在创新药研究中要充分鉴别管理治疗过程中ALT上升的原因，鉴定区分是治疗应答、治疗失败还是不良反应。如果为治疗应答，应有处理ALT升高的方案以避免出现可能的肝功能恶化或失代偿。

5. 联合应答

本指导原则中的联合应答是包括病毒学应答、血清学应答、生化学应答和组织学应答的复合指标。联合应答率是指在病毒学、血清学、生化学和组织学同时出现应答的患者的百分率。

联合应答（临床治愈）指持续病毒学应答且HBsAg消失或伴

有抗-HBs阳转、ALT正常、肝组织病变轻微或无病变。适用于HBeAg阳性和HBeAg阴性慢性乙型肝炎。联合应答率可以较全面地评价慢性乙型肝炎患者的临床受益情况。

6. 临床结局

由于疾病具有无症状过程，所以在肝功能代偿患者中，难以评价临床疗效。因此，根据临床事件进行疗效评价适用于特殊人群，比如肝功能失代偿患者。

（三）试验周期

基于慢性乙型肝炎的治疗特点及抗病毒药物的作用机制，从评价疗效和安全性的角度共同考虑，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应进行至少12~24周给药的试验，疗效确证临床试验至少应进行48周连续用药的试验，在申请注册时需提供受试者用药至少48周的数据及评价结果。而以血清学应答（HBsAg消失或转换）为主要终点的抗病毒药物，则通常需要更长时间的疗程，如96周以上。对于直接作用HBsAg，可能单纯HBsAg消失不足够，需要等待HbsAb出现才能停药。而间接激活宿主特异性免疫应答的抗病毒药物，可能出现HBsAg消失，巩固治疗6—12个月就足够。由于部分受试者需要长期服药，建议继续进行双盲治疗期结束后的观察，提供更长时间的有效性和安全性数据。建议按时间顺序系统地评价抗病毒治疗的应答结果，设计合理的访视点，进行初始应答、治疗结束时应答和维持应答的评价。

在研究方案中，建议说明确定治疗过程中访视、治疗结束时

访视、治疗结束后其他访视和整个随访期间访视时间点的依据。研究报告中说明每次访视时所有缺失数据的原因。建议按时间顺序系统地描述抗病毒治疗应答的特征。

（四）安全性评价

安全性评价的内容包括临床不良事件、实验室检查和其他检查。

对临床试验中发现的不良事件应当分析其与治疗剂量、用药持续时间、缓解时间、年龄和其他相关因素的关系。还应当根据患者相关特征，比如基线时的一般情况（如年龄、性别、肝肾功能）和感染的严重程度，及根据最常用的合并用药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的项目和频率决定于化合物的特性。需要根据药物临床前研究的发现，在早期临床研究中设定相应的实验室检查和/或其他临床检查项目以及频率，并评估观察临床前发现和临床安全性事件的关联。对于某个效应，与其相关的实验室检查相比，有时临床观察可能是该效应更早、更可靠的指标。在实验室检查中，应特别关注ALT变化的监测和管理。ALT变化可以是对治疗的应答，也可能是药物性肝损伤或其他原因所致，应严密观察、仔细甄别，并制定针对性管理措施。

如果研究药物和已上市的药物间存在着作用机制、化学结构或者药理学的相似性，可能存在可预测的潜在安全性风险（如：已知核苷类似物有引起线粒体功能障碍的风险），应在其临床研究计划或项目中有针对性的监测评估。建议分析不良事件与性别

或种族间的关系。

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，应进行充分的药效、药代动力学和毒理等非临床研究。

非临床药代动力学试验和毒理学研究参照相关非临床研究技术指导原则，应明确介导药物代谢的主要代谢酶，及肝脏特异性转运体对药物肝组织分布的贡献，以及相关转运体或代谢酶种属差异可能导致药物分布差异的特征。非临床毒理学研究结果除了解药物在临床研究的给药剂量范围，还应指导临床安全性监测计划，包括安全性监测项目和时间点，以及和体内药物暴露的关系。

非临床药效学可以开展体外研究如利用原代人肝细胞，树鼯原代肝细胞等模型；体内研究如树鼯、各类转基因小鼠、小鼠尾静脉高压注射等动物模型，研究新药作用机制，为确认新药的作用方式和临床试验参考。

总体而言，非临床研究描述用于临床试验的处方特性，包括任何可获得的生物利用度数据。处方应与药物开发的周期相适应。较为理想的是，提供的制剂应适用于进行一定剂量范围内的系列研究。更为重要的是，非临床研究要明确所开展的试验对人体临床试验方案设计提供参考和支持，如起始剂量、给药间隔、观察指标、抢救措施制订等。

(二) 早期临床试验

早期研究应包括人体耐受性研究、人体药代动力学（PK）和药动学/药效学（PK/PD）研究。其研究目的是评价药物的人体耐受剂量范围、PK 特征以及暴露/效应关系，为推荐后期研究的给药方案提供数据支持。

1. 人体耐受性试验

包括单次给药和多次给药耐受性试验。试验可以在健康志愿者或者患者中进行，从伦理学和科学性方面考虑，主要经肝脏消除的药物，可选择患者作为研究对象。试验可以是开放、基线对照的，也可以采用随机化和盲法以提高观察结果的有效性，以排除受试者之间的主观症状的相互影响，及研究者判断症状时的主观因素影响。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的时间应足够长，最少应连续给药一周，若药物及其代谢物血浓度不能达稳态，则应适当延长。

2. 药代动力学和药动学/药效学试验

应当遵循现行相关的指导原则，在健康志愿者和慢性乙型肝炎患者中进行新药的药代动力学研究，充分说明其药代动力学特性及主要活性代谢产物特征，如药代动力学特征个体间变异较大，应分析造成变异的相关原因，如年龄和性别差异、特异性转运体或代谢酶基因型差异，食物影响、药物相互作用、肝功能和肾功能损伤程度的影响等。其中的部分研究也可根据药物的特性和研究目的在后续临床试验中逐步进行。慢性乙型肝炎患者肝功能不同程度的损伤可能影响药物体内处置过程，必要时，应进行

肝功能损伤人群药代动力学研究。如果新药计划用于肝硬化失代偿患者，还应在此类患者中研究其药代动力学特点。

在药物的早期临床开发阶段，应以病毒载量变化为药效动力学指标，免疫调节剂的药效学指标可以病毒学指标和相关的免疫性指标结合，进行小样本、短疗程的药效研究探索，并进行药动学/药效学的评估，更全面了解药物的暴露/效应作用特点，为后续临床试验和临床应用提供指导。药效动力学效应指标应满足多点采样要求。对于生物技术药物，还应关注免疫原性相关检测，如抗药物抗体的变化。

3. 药物相互作用研究

早期临床试验中应针对药物体内处置过程关键环节，如关键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等，开展药物相互作用研究。基于慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物的不断发展，可能需要联合其他药物共同使用，以达到治疗目标，因此还应研究与其联合应用的药物间是否存在相互作用。探索性和确证性临床研究开展群体药代动力学分析，也有助于描述已知或新确定相互作用的临床影响，并确定研究药物作为底物剂量改变的提议。

（三）探索性试验

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，并可以进行适用人群的探索。该阶段多采用随机、对照的试验设计。建议对受试者进行严格筛选，以保证受试者的同质性。对照药可采用安慰剂或公认的标准

治疗方案。主要终点的确定决定于药物的作用机制和目标人群。通常对于直接抑制乙肝病毒复制的药物，主要终点可以选择病毒载量的动态变化或病毒学应答的动态变化，评价的时间点为治疗的3—6个月。并同时观察血清学、生化学等指标，以及药物的安全性。以HBsAg消失为主要治疗目标的临床试验，可以考虑纳入接受NA巩固治疗的患者，该类患者HBV DNA可能已低于检测下限，因此需要基于新药的作用机制选择合适的指标。对于作用于HBsAg合成或者分泌的药物，探索性研究可以接受以HBsAg水平（国际单位/毫升）的改变作为研究终点指标，评价时间点可为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HBsAg消失和/或血清学转换。同时，需要兼顾患者获益，在适当时间点，结束研究治疗，让患者即时接受到现有的标准治疗。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药效学评估指标，同时结合对于血清学和病毒学指标的评估。需要特别注意免疫风暴的监测计划和处理。

基于早期临床试验的相关发现，可采用群体药代动力学研究方法，在探索性试验中进一步开展药物暴露量效应关系及其影响因素研究。

（四）疗效确证性试验

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乙型肝炎患者临床获益情况，为研究药物获得上市许可提供足够的证据。通常采用随机、对照、双盲的试验设计。建议HBeAg

阳性和 HBeAg 阴性的患者分别进行临床试验。考虑到 HBV 不同基因型和获得感染的方式对治疗的影响,如与成人期获得的感染相比,围产期获得的 HBV 感染病程不同,对治疗的应答也有可能不同。建议在入选的受试者中可考虑分层,例如按性别、HBV 不同基因型和获得感染的方式等分层。并保证每一亚组足够数量的样本量。按照预先计划执行的确证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以后研究的线索。

目前 NA 类药物已经取得较好的抑制病毒效果。在有相同治疗目标药物上市的情况下,建议首选采用阳性对照的设计。选用任何一个阳性对照药都应说明依据和理由。一个合适的阳性对照药,应当是当前临床普遍使用,其疗效得到设计良好的优效性试验确认并定量,并可以在新的阳性对照试验中保持其原有的疗效。为此,在进行新药的临床试验设计时,既要考虑阳性对照药原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),还应充分考虑到有关的临床和统计实践的进展。在已有有效的抗乙肝病毒药物上市的前提下,在长期临床试验中采用安慰剂对照,以及在晚期肝病患者中使用安慰剂对照是不合乎伦理的。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是可接受的,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 消失为主要治疗目标的临床试验,

目前可以采用安慰剂对照，并根据受试人群的选择情况，考虑联合使用 **NA** 类药物作为基础治疗。

确证性临床试验中，主要终点的设定决定于新药的治疗目标。对于慢性乙型肝炎患者，治疗目标是：最大限度地长期抑制 **HBV** 复制，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、**HCC** 及其他并发症的发生，从而改善生活质量和延长生存时间。肝功能衰竭、肝硬化失代偿和 **HCC** 是慢性乙型肝炎的重要临床结局，也是首选临床终点。但慢性乙型肝炎的进展是一个缓慢的过程，对于常规的临床试验不具有可操作性。组织学应答或包含组织学应答的联合应答在既往新药的临床试验中已经成为广为使用的替代终点。但应注意到，组织学评价需要受试者至少经受两次肝活检以评价疗效，需要权衡获益与风险。目前已经有大量的临床研究数据支持 **HBV DNA** 减少和组织学改善之间的关系，新药只要能够成功抑制病毒载量就可以改善其组织学结局。因此，在新分子的确证性临床试验中，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** 消失对于临床治疗是一个重要的目标，也可以作为临床试验的主要终点，但需结合持续病毒载量的抑制考虑，建议采用治疗后 6 个月的评价。已经有证据证明，**HBsAg** 的消失是一个良好的与预后改善相关的替代指标，例如与减少包括肝硬化、肝功能衰竭和肝癌等乙型肝炎并发症相关，还与治疗的持续抗病毒应答有关，**HBsAg** 消失的患者在停止治疗后复发风险低。

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、生化学及联合指标。需要计算各指标的应答率及经时变化，同时进行事件及发生时间分析（例如病毒反弹包括耐药及发生时间分析、应答发生时间分析、疾病缓解发生时间分析等）。

每个研究都应当有足够把握度以显示试验药物的有效性（非劣效或优效）。要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，并要详细说明确定的依据。另外，在确定样本量时，还必须考虑安全性评价的需要。

对所有人群的研究结果包括意向治疗人群（ITT）、符合方案人群（PPS）和亚组人群的结果均应进行分析。

（五）随访评价

用于治疗慢性乙型肝炎的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，制订终止治疗的明确标准和阐明整个系统性随访持续时间的理由。

一般情况下，对于达到治疗目的而停药的受试者，应进行治疗结束后24~48周持久应答的随访评价，评价指标仍采用病毒学、血清学、生化学和/或组织学应答指标。对于核苷类似物，患者用药48周时达到治疗目的而停药者可能并不多，因此对患者的随访评价在上市后应继续进行，在申请再注册时提供随访结果，以得到对药物评价的完整的数据。

建议在批准上市后继续进行长期抗病毒治疗临床转归的临床实践队列研究，应当随访和分析肝衰竭、HCC和肝脏相关性死

亡的发生率。

上市后应通过恰当的临床试验进行长期随访，以此评价持久应答的长久性和肝脏相关性并发症的发生率，对此在进行申请注册时应做出计划并详细说明。

四、其他需要关注的问题

（一）停药后复发

要特别注意在治疗结束后可能出现的复发，尤其是要评价在停止治疗后至少6~12个月的时间里，有症状或无症状肝炎复发和肝功能失代偿发生的危险。

（二）耐药性的发生

HBV是高变异的病毒，可以在慢性持续性感染过程中自然变异，也可受人体的免疫压力导致变异，还可因各种抗病毒药物治疗诱导病毒变异。在治疗慢性乙型肝炎新药临床试验中，获得性耐药变异株的出现应成为一个需要关注的安全性问题。评估抗HBV新药发生耐药变异株的可能性是试验期间和研究结束后监测工作的重要组成部分。应当在治疗期间和第48周，以及长期随访阶段，监测耐药性的发生，病毒学突破时，应对病毒分离株进行测序，进行病毒株基因分析。如果出现耐药就应当执行事先确定的处理方案，并对这些患者进行监测。

另外，在继续治疗和长期随访阶段，还需监测出现耐药株患者的转归和肝病恶化的情况。

发生耐药性的数据和治疗结束后复发的数据是长期随访的重要组成部分，应定期报告。作为监测工作的一部分鼓励研究耐

药株传播的可能性。

五、附录

附录 1 缩略语表

ALT	Alanine Aminotransferase (丙氨酸氨基转移酶)
CHB	Chronic Hepatitis B (慢性乙型肝炎)
HCC	Hepatocellular Carcinoma (肝细胞癌)
HAI	Histology Activity Index (组织学活动评分指数)
HBeAb	Anti-HBe Antibody (抗-HBe)
HBeAg	Hepatitis B e Antigen (乙型肝炎 e 抗原)
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody (抗-HBs)
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (乙型肝炎表面抗原)
HBV	Hepatitis B Virus (乙型肝炎病毒)
HCV	Hepatitis C Virus (丙型肝炎病毒)
HDV	Hepatitis D virus (丁型肝炎病毒)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (人类免疫缺陷病毒)
ITT	Intention to-treat (意向性分析)
NA	Nucleos (t) ides Analogs (核苷(酸)类似物)
OLT	Orthotopic Liver Transplantation (原位肝移植)
PCR	Polymerase Chain Reaction (聚合酶链式反应)
PD	Pharmacodynamics (药效学)
PK	Pharmacokinetic (药代动力学)
PPS	Per Protocol Set (符合方案集)

附录2 肝组织学活动指数 (HAI) 评分系统

汇管周围坏死	评分	肝小叶内变性和灶性坏死	评分	汇管区炎症	评分	肝纤维化	评分	汇管周围坏死
无	0	无	0	无	0	无	0	无
轻度片状坏死	1	轻度 (嗜酸小体、气球样变性和/或<1/3 结节中散在的肝细胞坏死灶) 注: PF 为汇管区纤维化; P-P 汇管-汇管桥接纤维化; P-C 为汇管-中央桥接纤维化	1	轻度 (<1/3 汇管区出现炎症细胞)	1	汇管区纤维性扩大	1	轻度片状坏死
中度片状坏死 (累及<50% 汇管周围)	3	中度 (累及1/3~2/3 肝小叶或结节)	3	中度 (1/3~2/3 汇管区炎症细胞增加)	3	桥状纤维连接 (汇管区-汇管区或汇管区-中央静脉连接)	3	中度片状坏死 (累及<50% 汇管周围)
明显片状坏死 (累及>50% 汇管周围)	4	明显 (累及>2/3 肝小叶或结节)	4	明显 (>2/3 汇管区炎症细胞密度增加)	4	肝硬化	4	明显片状坏死 (累及>50% 汇管周围)
中度片状坏死+桥状坏死	5							中度片状坏死+桥状坏死
明显片状坏死+桥状坏死	6							明显片状坏死+桥状坏死
多小叶坏死	10							多小叶坏死
汇管周围坏死	评分	肝小叶内变性和灶性坏死	评分	汇管区炎症	评分	肝纤维化	评分	汇管周围坏死

附录3 肝纤维化分期半定量评估系统

依据对肝纤维化的分布、纤维化的形式及数量改变参数进行量化评估，组织学分期按 F₀-F₄ 区分。F₀ 和 F₁ 反映轻度纤维化；F₂ 和 F₃ 为中度纤维化；F₄ 为重度纤维化。

几种肝纤维化分期半定量评估系统

评分	Knodell	Ishak	Scheuer	METAVIR
0	无纤维化	无纤维化	无纤维化	无纤维化
1	汇管区扩大	有些 PF±短纤维隔	汇管区扩大	PF 无纤维隔
2		多数 PF±短纤维隔	PF，纤维隔形成	PF，少量间隔
3	桥接纤维化 P-P/P-C	多数 PF，偶有 P-P	纤维隔伴小叶结构紊乱	间隔纤维化
4	肝硬化	PF 伴明显 P-P 和 P-C	可能或肯定肝硬化	肝硬化
5		明显 P-P/P-C，偶有结节		
6		可能或肯定肝硬化		

注：PF 为汇管区纤维化；P-P 汇管-汇管桥接纤维化；P-C 为汇管-中央桥接纤维化

以 F₀₋₁ 表示无明显纤维化；而以纤维隔或桥接纤维化的出现，即 Scheuer 和 METAVIR ≥ F₂ 或 Ishak ≥ F₃ 定为临床明显纤维化

(CSF), 因此, 评估 F_2 与 F_3 之间的纤维化进展较 F_1 与 F_2 之间的进展显得更为重要。

六、参考文献

1. 中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版).临床肝胆病杂志, 2015, 12: 1941—1959.

2.WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021.

https://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/ILF_CoInfections_Roundtable__HCV__Slides__4_Gottfried_Hirnschall_Aug2015.pdf (accessed May 9, 2017)

3.BRAHM J, CASTERA L, HOU J, et al. Joint Society statement for elimination of viral hepatitis[J]. Hepatol, 2017.

4.EMEA, Guideline on the Clinical Evaluation of Medicinal Products Intended for Treatment of Hepatitis B, Adoption by CHMP, February 2006.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003462.pdf

5.LAMPERTICO P, AGARWAL K, BERG T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017.

6.SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. Hepatol Int, 2016, 10 (1) :1-98.

7.TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63 (1) :261-283.

8.FAN R, YIN X, LIU Z, et al. A hepatitis B-free generation in China: from dream to reality [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16 (10) :1103-1105.

9.中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 乙型肝炎母婴阻断临床管理流程[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25 (4): 254-256.

10.卫生部药政局.抗肝炎药物临床研究指导原则. 新药(西药)临床及临床前研究指导原则汇编.1993, 21-27.

11.Marcellin, P., et al., Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet, 2013, 381 (9865) : 468-75.

12.Lok AS, et al., Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. Journal of Hepatology, 2017 Oct, 67 (4) : 847-861.