

# 《慢性乙型肝炎治疗药物临床试验技术指导原则（公开征求意见稿）》起草说明

## 一、起草目的

乙型肝炎病毒（HBV）感染是重要的全球公共卫生问题。随着对慢性乙型肝炎（CHB）进一步了解以及治疗学理念的更新，HBsAg 清除被认为是停药后肝病持续缓解的最佳预测因素。对适合条件的 CHB 患者，通过有限疗程的治疗，追求临床治愈（或功能性治愈），即停止治疗后仍保持乙肝表面抗原（HBsAg）阴性、HBV DNA 检测不到、肝脏生化指标正常。针对此治疗目标，国内外有多个品种处于临床研发阶段。为规范和指导 CHB 治疗药物临床试验，在 2018 年已发布的指导原则基础上进行了更新。

## 二、起草过程

### （一）起草前期调研论证情况

美国 FDA 2022 年发布的行业指导原则《Chronic hepatitis B virus infection: developing drugs for treatment》。

美国 FDA 2013 年发布的行业指导原则《Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination》。

本指导原则起草前还调研了 IQ-DILI 最新专家共识，《慢

性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验技术指导原则专家意见》，《慢性乙型肝炎防治指南》及其他国内外相关临床诊疗指南，在研药物的临床进展。

## （二）指导原则制定、修订情况

本项工作自 2022 年 2 月启动，2022 年 8 月形成初稿，2022 年 9 月 23 日召开专家初稿会讨论修订，2022 年 9 月 19 日-9 月 25 日征求药审中心内部相关专业意见。2022 年 9 月 26 日部门技术委员会审议通过，形成征求意见稿。

## （三）征求意见采纳情况

药审中心内部征求意见收到 8 条意见。

## 三、起草思路

结合以下资料起草本指导原则：FDA 2022 年发布的行业指导原则《Chronic hepatitis B virus infection: developing drugs for treatment》以及 2013 年发布的《Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination》。同时参考了 IQ-DILI 最新专家共识，《慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验技术指导原则专家意见》，《慢性乙型肝炎防治指南》及其他国内外相关临床诊疗指南。

## 四、主要内容

本指导原则主要适用于 CHB 新药的临床研发，仅作为推荐性建议。

主要包括概述；临床药理学研究，探索性临床试验，疗

效确证性试验：试验设计、入组人群、随机化、分层和设盲、给药方案、疗效终点及评价时间、试验周期、随访评价、统计学注意事项；以及新药的联合用药研究、临床病毒学注意事项、停药后复发、耐药性的发生、特殊人群研究和安全性评价等内容。

本指导原则不适用于 CHB 的辅助治疗和预防用药。

## 五、需要说明的问题

### 1. 新增新药的联合用药研究

目前对于 CHB 患者，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。本指导原则在美国 FDA 2022 年发布的行业指导原则《Chronic Hepatitis B Virus Infection: Developing Drugs for Treatment; Guidance for Industry》的基础上，参考美国 FDA 联合用药指导原则，并经过专家研讨会的深入讨论后，就 CHB 新药联合用药的安全性和临床药理学等方面给出意见，并提出根据每种新药能否单独给药采用不同的研究设计。

### 2. 明确有限疗程治疗新药试验设计的关键要素

本指导原则梳理了有限疗程治疗的新药试验设计的关键要素，包括试验设计、入组人群、主要疗效终点、巩固治疗时长、试验周期和停药标准等。同时结合国内诊疗实际，经专家研讨会深入讨论，对主要入组标准、巩固治疗时长等进行了调整。

3. 建立 CHB 临床试验过程中异常肝生化指标处理流程

本指导原则建立了初治和 NAs 经治 CHB 受试者新药临床试验过程中异常肝生化指标的监测、评估和评价的指导流程,以清晰指导 CHB 新药临床试验中可疑 DILI 评估和处理。