

附件

慢性丁型肝炎病毒感染治疗药物临床试验
技术指导原则

2024年6月

目 录

一、概述	3
二、早期临床试验	4
三、确证性临床试验.....	5
(一) 试验设计	6
(二) 受试人群	7
(三) 随机化、分层和设盲	9
(四) 给药方案	9
(五) 疗效终点	9
(六) 试验周期及随访评价	12
(七) 统计学考虑	13
四、安全性评价	14
五、临床病毒学注意事项.....	15
六、附录	18

一、概述

慢性丁型肝炎病毒（HDV）是一种复制缺陷型病毒，以乙型肝炎病毒（HBV）表面抗原（HBsAg）作为其包膜蛋白。因此，HDV感染仅发生在并发HBV感染的情况下。人感染HDV可表现为HBV和HDV协同感染（Coinfection）或重叠感染（Superinfection）。前者是指人体同时感染HBV和HDV，主要表现为急性乙型肝炎和急性丁型肝炎双相临床过程，其临床表现与急性自限性乙型肝炎相似，病程较短、预后较好，仅少部分患者转变为慢性丁型肝炎（CHD）。后者是指在慢性HBV感染的基础上再感染HDV，可首先表现为急性肝炎发作，但仅少数表现为自限性急性丁型肝炎，大部分患者会转变为CHD。本指导原则讨论范围主要为慢性HDV感染。

目前已发现八种HDV基因型（1-8），全球主要流行的是基因型1。根据世界卫生组织的数据，估计全球有1500~2000万人重叠感染HBV/HDV。一项荟萃分析报告了更高的全球HBV/HDV重叠感染患病率，为6200-7200万人。HDV高患病率地区包括东欧和南欧、中东、中亚和北亚、亚马逊盆地和非洲部分地区。不同流行病学研究提示我国抗-HDV IgG阳性率有所不同，整体流行率较低（约0.6%-5%）。

相对于HBV单一感染，重叠感染HDV可能与更严重的肝病相关，导致临床症状、生化指标和肝组织损伤加重，疾病进展加快，肝硬化、肝细胞癌、肝功能失代偿和肝功能衰竭

的发病风险增加。尽管目前可用的HBV疗法可有效抑制HBV复制，但HBsAg消失率仍然较低。在不发生HBsAg消失的情况下，HDV感染持续存在。

因此，直接针对HDV的疗法可能具有临床益处。目前我国尚无批准用于治疗慢性HDV感染的药物，临床上聚乙二醇干扰素- α （PEG-IFN- α ）较为常用，但PEG-IFN- α 不良反应多，持续病毒学抑制（治疗后6个月HDV RNA水平低于定量下限）率仅25%-30%。此外，PEG-IFN- α 治疗后，晚期病毒学复发较为常见，且尚不清楚在HBsAg持续阳性的情况下是否可以实现HDV持续清除。

本指导原则主要适用于治疗慢性HDV感染的新药的临床研究，不适用于辅助治疗和预防用药。应用本指导原则时，还应同时参考药物临床试验质量管理规范、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、早期临床试验

应在药物开发早期开展安全性及耐受性研究、药代动力学（PK）研究，包括剂量递增研究、外在因素（例如，食物影响研究、药物相互作用研究等）和内在因素（例如，年龄、

体重、种族、遗传多态性等)的影响研究等,为后续临床试验提供信息。

慢性 HDV 感染患者肝功能储备差,建议尽早开展肝功能不全受试者和慢性 HDV 感染患者的药代动力学研究。

慢性 HDV 感染的治疗通常需要联合治疗,如拟与核苷类药物联合用药,应在早期开展相关药物相互作用研究。如后期研究中可能涉及两个新药联合用药共同开发,临床方面可参考《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》中相关章节。此类新药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。

在早期临床试验(如 Ib 期)中,申办方可在较短的治疗期内(一到三个月,取决于药物的作用机制),测量 HDV RNA 水平,以评估药物的抗病毒活性。申办方应评估丙氨酸氨基转移酶(ALT)的变化,作为一项关键次要终点。鼓励进行多项病毒学及血清学指标的探索(包括慢性 HBV 感染的相关指标)。

早期剂量探索试验鼓励首先在成年、无肝硬化患者或代偿性肝硬化的患者中开展,以确定新药抗病毒活性和剂量-暴露量-效应关系。对于早期临床试验的一般要求和未尽事宜请参考 ICH 及国家药监局发布的其他相关指导原则和技术文件。

三、确证性临床试验

确证性临床试验目的在于确证研究药物对慢性 HDV 感染患者的临床获益，为研究药物获得上市许可提供充分的证据。

（一）试验设计

在尚无确证安全有效的药物获批用于治疗慢性HDV感染的情况下，Ⅲ期临床试验设计首选双盲、安慰剂对照。在确证安全有效的抗HDV药物获批上市后，后续的新药临床试验可采用阳性对照的优效性或非劣效性试验设计。

其他试验设计如下：

- 延迟启动设计，受试者随机接受研究药物（立即治疗组），或者先接受一段时间的安慰剂，然后接受研究药物的治疗（延迟治疗组）。在延迟治疗启动前评估治疗疗效终点，若相比于安慰剂对照组有早期显著改善，则可证明有效性。该设计仅可确证新药的早期疗效，延迟治疗启动后的长期疗效仅作为观察。

- 加载设计，比较研究药物+标准治疗与标准治疗单独使用的随机对照优效性试验。虽然PEG-IFN- α 尚未获批用于治疗慢性HDV感染，但其已广泛用于临床实践。此章节的标准治疗主要指PEG-IFN- α 。在这种情况下，虽然疗效能够得到证明，但其仅在研究药物与标准治疗联用时才会显示具有疗效，不能明确研究药物单独使用是否具有临床价值的疗效。

同时，联合用药应有前期相关数据支持，临床试验中应密切关注联合用药的安全性。

- 三臂试验设计，比较研究药物、标准治疗（PEG-IFN- α ）和安慰剂的三组、随机、对照试验。考虑到PEG-IFN- α 用于慢性HDV感染目前的临床诊疗现状，在临床试验中使用PEG-IFN- α 作为对照是可以接受的。但是，由于尚未确认PEG-IFN- α 相对于安慰剂的治疗效果，因此应同时证明研究药物优于安慰剂，以支持其疗效。PEG-IFN- α 和安慰剂之间的比较可确定PEG-IFN- α 的效果，研究药物和PEG-IFN- α 之间的比较有助于评价研究药物的疗效和安全性特征。

- 剂量/疗程比较设计，比较研究药物不同剂量和/或不同治疗持续时间的随机对照试验。

（二）受试人群

1、病毒学和临床特征

申办方应在患者入组标准中包括以下病毒学和临床特征：

- 慢性 HDV 感染的记录，定义为血清抗 HDV 抗体阳性
- 至少两次可量化的 HDV RNA，间隔 3 个月以上，且入组时应为可量化
- 在入组前至少 3 个月已开始接受稳定的抗 HBV 病毒治疗，并且有 HBV DNA 抑制记录。

HDV 感染初治或经治的患者、ALT 正常或异常患者均可入组（应确保 ALT 异常的患者占到一定比例）。应结合研究药物作用机制、治疗目标、主要疗效终点等明确目标人群。异质性大的人群不建议纳入同一个研究中。

入组时应进行基因型检测。结合当地基因型流行病学数据，确保招募足够多的主要流行基因型的患者，以评价研究药物在该人群的安全有效性。

在招募无肝硬化或代偿性肝硬化患者时，应考虑以下几点：

- 应记录试验开始时患者是否存在肝硬化。在试验中，如使用无创检查诊断肝硬化，应对检查方法进行验证，或提供参考文献作为支持。

- 如拟纳入代偿性肝硬化患者，应结合研究药物作用机制、前期安全有效性数据谨慎评估。

- 获得研究药物在无肝硬化和代偿性肝硬化患者中的安全性和有效性数据之前，应在临床研究中排除失代偿性肝硬化、或有任何肝脏失代偿事件病史的患者。

2、年龄特征

非临床安全性支持的情况下，如果前期研究在成人中未见严重的安全性信号，III 期临床试验在招募成年患者的同时可考虑适当招募青少年（年龄 ≥ 12 岁至且 < 18 岁）患者。可基于早期临床试验数据，使用定量药理学（如群体药代动力

学或生理学药代动力学模型)等方法预测青少年人群的合理剂量。建议尽全力从该年龄组队列中获取确证性药代动力学和安全性数据,作为初始上市注册申请数据的一部分。

(三) 随机化、分层和设盲

如果同一试验中包含多个亚群,可考虑根据关键变量分层随机,例如是否存在肝硬化、ALT 是否异常、基线 HDV RNA 水平、基因型以及患者地区分布。

(四) 给药方案

鼓励申办方基于早期研究数据,使用定量药理学方法优化 III 期临床试验的剂量选择。

(五) 疗效终点

1、主要终点

首选主要疗效终点为临床结局的改善。出于试验周期、可行性等考量,首次上市批准可能基于可合理预测临床获益的替代终点。申办方应结合研究药物的作用机制、治疗目标和策略等,选择合理的替代终点和评估时间,基本考虑如下:

(1) 以有限疗程为目标

对于慢性 HDV 感染的新药确证性临床试验,主要疗效终点首选停药后一段时间(至少 24 周)HDV RNA 持续抑制。HDV RNA 抑制定义为低于定量下限(LLOQ)。

若新药同时对于乙肝功能性治愈预期有效,主要疗效终点则可选择停药后一段时间(至少 24 周)HDV RNA 持续抑

制，伴 HBsAg 清除 (<0.05 IU/mL)，伴或不伴 HBsAb 血清学转换。

(2) 以长期治疗抑制病毒为目标

主要疗效终点首选治疗过程中(如治疗 48 周)HDV RNA 抑制。

目前尚无确证安全有效的慢性 HDV 感染治疗药物获批上市，存在急迫的临床需求。已有一些研究数据表明，HDV RNA 下降 $2\log_{10}$ 与临床获益相关。如预期无法达到 HDV RNA 完全抑制，也可考虑选择治疗过程中（如治疗 48 周）HDV RNA 下降 $\geq 2\log_{10}$ 联合 ALT 复常作为主要疗效终点。如选择该指标作为主要疗效终点，应纳入基线 ALT 异常的患者。

主要终点评估的最佳时机尚不清晰。建议申办方在制定 III 期临床试验方案时就主要终点及评估时间的选择与监管机构进行沟通。主要疗效终点指标的检测应统一在中心实验室进行。确证性研究中主要疗效终点指标需采用已获批上市的检测方法；如采用研究中的检测方法，在新药获批上市前，该检测方法也应获得监管机构（国家药品监督管理局或境外先进监管机构）批准上市。

基于合理预测临床获益的替代终点的批准，将需要通过临床结局终点进行后续确证。应收集临床结局终点数据作为

长期随访数据，以明确新药临床获益、建立替代终点与临床结局之间的关系（详见试验周期与随访评价章节）。

目前的主要终点建议是基于临床治疗现状和现有临床研究数据，可能随着临床研究的进展和上市药物的情况进行更新。

2、次要终点

申办方应考虑以下次要终点：

- HDV RNA 下降 $\geq 2\log_{10}$
- HDV RNA 下降 $\geq 2\log_{10}$ 联合 ALT 复常
- HDV RNA 低于 LLOQ
- HDV RNA 的数值变化
- ALT 复常及数值变化
- HBV 相关指标（HBV DNA、HBeAg、qHBsAg 等）变化
- 组织学应答或肝硬化变化
- 终末期肝病模型（MELD）评分的变化
- Child-Turcotte-Pugh 评分的变化
- 肝脏相关终点事件的发生（肝硬化、肝硬化失代偿、HCC、肝移植/肝脏相关死亡等）

此外，还可考虑将 qHBeAg (HBeAg 阳性患者)、HBcrAg、HBV RNA、超敏 qHBsAg、qHBcAb、肝细胞 HDV RNA 和 HDAg 等作为探索性终点。

（六）试验周期及随访评价

试验周期和随访时长应基于慢性 HDV 感染的疾病特点、新药的作用机制、治疗目标及前期研究数据等确定，需从评价疗效和安全性的角度综合考量。

1、试验周期相关考量

对于长期治疗抑制病毒的新药，疗效确证性临床试验通常至少连续给药 48 周，在常规上市注册申请时至少需提供受试者连续用药 48 周的数据及评价结果。

对于有限疗程的治疗药物，给药时间的确定需有早期临床试验数据的支持，主要终点的评估应在停药后一段时间（至少 24 周），该时间点的数据及评价结果应在上市注册申请时递交。鼓励申办方对研究药物的巩固治疗期和整体治疗周期进行探索，为确定研究药物停药标准提供数据支持。一般来说，停药是指终止研究药物治疗。同时，以乙肝功能性治愈为目标的新药临床试验，应达到 HBsAg 清除、HBV DNA 及 HDV RNA 抑制，停药是指终止所有治疗（如研究药物和 NAs 治疗），方案中应规定 NAs 停药的评估时间点以及明确的 NAs 停药标准：（1）各治疗组同等适用；（2）方案中应有明确定义；和（3）标准应严格，如 HBsAg 清除。此外，应制定停药后病毒学复发的补救治疗方案，切实保护受试者安全。申办方需在试验开展前应就停药标准及补救治疗方案与监管机构进行讨论。

2、随访评价相关考量

包括长期治疗抑制病毒和有限疗程的确证性临床试验，到达主要疗效终点评估时间点后，均建议再进行更长时间的随访评估，评估应答的持久性和长期安全性，仍采用病毒学、生化学、血清学和/或组织学应答等评价指标，并向监管机构递交相关随访结果。方案中应阐明整个研究系统性随访的持续时间、访视点及理由。建议按时间顺序系统地评价治疗应答结果，设计合理的访视点进行初始应答、治疗结束时应答、持续应答的评价，并提供各访视时间点的设置依据。

3、临床结局数据相关考量

基于合理预测临床获益的替代终点获批上市的新药，建议在上市后继续随访新药对临床结局的影响，评价肝脏相关终点事件（例如肝硬化、失代偿性肝病、HCC、肝移植、肝脏相关死亡等）的发生情况，以明确新药临床获益、为确立替代终点与临床结局之间的关系提供更多证据。应在上市注册申请时递交相关上市后随访或研究计划和方案，并在完成研究、获得数据后递交至监管机构。

（七）统计学考虑

统计分析方法和问题的一般建议和注意事项，请参见 ICH 及国家药监局发布的相关指导原则。

III 期试验的首选主要终点，见上文“疗效终点”。关于主要疗效终点的分析，申办方应考虑以下建议：

- 主要分析应比较试验治疗组间应答者的比例。该分析可确定有效性是否可被证明。

- 主要疗效终点分析应基于人口统计学和基线特征（如地理区域、性别、种族、年龄组、筛查 HDV RNA 水平、HDV/HBV 基因型、基线体重和身体质量指数、基线 ALT、基线纤维化程度、或是否存在肝硬化、对先前治疗方案的应答），进行亚组分析。这些分析的目的是探索这些亚组之间主要疗效终点结果的一致性。

如果采用阳性对照的非劣效性设计，申办方应说明拟定的非劣效性界值的合理性，并与监管机构讨论。确定非劣效性界值的更多信息，请参见相关指导原则行业指南。

四、安全性评价

（一）安全性数据库

首次上市申请应包括足够的安全性数据（如下所述），从而对药物进行获益风险评估：

应有足够的样本量评估安全性。我国 HDV 慢性感染发病率低，意向治疗人群较少，可考虑接受相对较小的安全性数据库。建议提前就此与监管机构进行讨论。当非临床或临床研究中出现安全性信号时，可能要求更大的安全性数据库，或要求开展额外的安全性研究。对于已获批用于无肝硬化患者或代偿性肝硬化患者的药物，将该药物的使用范围扩大到

失代偿性肝硬化人群所需的安全性数据库，取决于研究药物的安全性特征，以及适应症人群的总体获益-风险特征。

（二）肝脏安全性评价

临床试验方案应预先设定包括在发生重大肝脏事件时用于数据收集的方法。鼓励使用独立的裁决委员会来评价重大肝脏事件，以确定这些事件是否代表药物相关毒性、与病毒再活化相关的突然发作、或对病毒学感染的免疫反应。在慢性HDV感染治疗药物的临床试验中，应特别关注肝功能相关指标的监测和管理，具体可参考《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》相关章节。

（三）停药后复发

应特别注意，中断新药和NAs治疗后可能出现疾病复发，包括病毒学复发和临床复发，尤其是应警惕可能出现HDV和HBV感染的严重急性加重。需评价在停止治疗后至少24周的时间里，有症状或无症状肝炎复发及肝功能失代偿发生的风险。应通过至少数月的临床和实验室随访，密切监测肝功能，并予以及时恰当的处理，在某些情况下，可能需要恢复抗病毒治疗。申办方应在开发计划中充分监测和评估这些关注点，并酌情在拟定的药物说明书中载明相关内容。

五、临床病毒学注意事项

临床病毒学评估的一般建议请参考 ICH 和国家药监局发布的相关指导原则和技术文件。申办方应考虑以下 HDV 感染特定的建议：

（一）病毒学评估

临床研究中的病毒学评估，建议使用批准上市的检测方法（如有），并在中心实验室检测。如果采用仍在研究中的检测方法，申办方应提供不同地理位置和不同时间点的病毒序列的分析验证研究数据，明确该检测方法的性能特征，提供详细描述；当其作为主要终点时，应确保新药获批上市前，该检测方法也应获得监管机构（国家药品监督管理局或境外先进监管机构）批准上市。病毒载量应以每毫升国际单位（IU/mL）报告。

由于 HDV 需要 HBV 包膜蛋白进行传播，临床疗效评估应包括 HDV 和 HBV 两者的病毒学参数。

应在治疗和随访期间的多个时间点，采集用于 HDV 和 HBV 定量、基因型和表型分析的样本。

在可行的情况下，建议确定基线时存在的 HDV 和 HBV 基因型/亚型，从而确定研究药物是否对试验中出现的所有 HDV/HBV 基因型/亚型具有抗病毒活性。

（二）耐药性评估

一般而言，对于 HDV 感染的治疗，病毒学失败的定义为，确认 HDV RNA 水平较最低值升高 $\geq 1.0 \log_{10}$ IU/mL（假

设与基线相比，初始应答至少为 1.0 log₁₀ IU/mL) 或 HDV RNA 在低于 LLOQ 后可量化。一般而言，病毒学无应答的定义为 HDV RNA 水平较基线下降 $\leq 1.0 \log_{10}$ IU/mL。

耐药性的基因型评估应包括 HDV 基因组测序，对于通过 HBV 包膜蛋白或 NTCP 受体起作用的药物，在可行的情况下对 HBV 包膜蛋白编码区进行测序。治疗中或随访中的样本出现的不在基线样本中的靶点蛋白的氨基酸序列（或基因组靶向药物的核苷酸序列）的任何改变（包括混合），可以报告为出现治疗过程中的耐药突变。

在可行的情况下，耐药性的表型评估应包括进行细胞培养的 HDV 变异株分析，并确定对研究药物的耐药情况。

对于具有宿主靶点的药物，应报告中国主要种族群体中的靶点多态性，并在临床试验中评估其对疗效的影响。

六、附录

附录1. 缩略语表

ALT	Alanine Aminotransferase , 丙氨酸氨基转移酶
CHB	Chronic Hepatitis B, 慢性乙型病毒性肝炎
CHD	Chronic Hepatitis D, 慢性丁型病毒性肝炎
DNA	DeoxyriboRibonucleic Acid, 脱氧核糖核酸
HCC	Hepatocellular Carcinoma, 肝细胞癌
HBcrAg	HBV Core-related Antigen, HBV 核心相关抗原
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
HDAg	Hepatitis D Antigen, 丁肝抗原
HDV	Hepatitis D virus, 丁型肝炎病毒
LLOQ	Lower Limit of Quantification, 定量检测下限
NAs	Nucleos(t)ides Analogs, 核苷(酸)类似物
PCR	Polymerase Chain Reaction, 聚合酶链式反应
PD	Pharmacodynamics, 药效学
PEG-IFN-α	Pegylated inteferons α , 聚乙二醇干扰素- α
PK	Pharmacokinetic, 药代动力学
qHBcAb	Quantitative HBcAb, 乙型肝炎核心抗体定量
qHBeAg	Quantitative HBeAg, 乙型肝炎 e 抗原定量
qHBsAg	Quantitative HBsAg, 乙型肝炎表面抗原定量

RNA	Ribonucleic Acid, 核糖核酸
------------	------------------------

附录2. 参考文献

- 1、 U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2019.
- 2、 Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM, on behalf of the 2022 AASLD–EASL HBV–HDV Treatment Endpoints Conference Faculty, 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, Journal of Hepatology (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.002>.
- 3、 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023 Aug;179(2):433–460.
- 4、 国家药监局药审中心，慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则