

# 《<慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则>问答文件（征求意见稿）》起草说明

## 一、起草目的

乙型肝炎病毒（HBV）感染是全球重大公共卫生问题，世界卫生组织提出 2030 年消除病毒性肝炎重大公共卫生威胁的目标。据推算，我国有 7500 万慢性 HBV 感染者。我国已批准多个核苷（酸）类似物（NAs）药物，现有 NAs 药物长期治疗能够达到病毒学抑制、耐药率低，显著降低肝硬化失代偿、肝细胞癌（HCC）和其他并发症的发生，降低肝脏相关和全因死亡率，但难以实现功能性治愈（又称临床治愈）。

在抗病毒治疗基础上，通过有限疗程治疗实现功能性治愈，可实现停药，进一步降低肝硬化、HCC 和其他并发症的发生、降低肝脏相关和全因死亡，降低疾病对患者社交工作生活的影响。

国家药品监督管理局药品审评中心 2023 年 4 月发布的《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》（下文简称 2023 年版《指导原则》）已提出功能性治愈新药（即以实现停止所有治疗药物 6 个月或更长时间内 HBV DNA 持续抑制伴 HBsAg 清除（伴或不伴 HBsAb 血清学转换）作为治疗目标）临床试验设计的建议。

在 2023 年版《指导原则》的基础上，起草本问答文件，

对于以功能性治愈或联合用药以 HBV DNA 抑制作为治疗目标的新药确证性临床试验设计和结果评价中的部分问题提出具体技术建议。给工业界、研究者及监管机构提供技术参考。

## 二、起草过程

### （一）指导原则制定、修订情况

本项工作自 2025 年 8 月启动。初稿起草过程中，于 2025 年 10 月 21 日召开专家研讨会对关键技术问题讨论并达成共识，2025 年 11 月形成初稿，2025 年 11 月 14 日通过技术委员会审核。2026 年 3 月 12 日召开征求意见讨论会，邀请学术界和工业界专家，广泛听取意见并根据会议共识修改初稿。2026 年 4 月 24 日-5 月 6 日中心内部征求意见。

### （二）征求意见采纳情况

药审中心内部征求意见收到 1 条意见，予以采纳。

## 三、起草思路

近年来，乙肝功能性治愈临床实践和新药研发进展很快。为解决该领域新药研发和评价中出现的新问题，起草本问答文件，对技术标准进行完善。

起草过程中，充分调研乙肝功能性治愈近 20 个处于 II 期或 III 期临床试验阶段的境内外在研新药的临床试验数据。并参考《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则专家意见》、《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》、《AASLD/IDSA Practice Guideline on Treatment of Chronic Hepatitis B》、《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》和《中国慢性乙型肝炎功能性（临床）治愈临床实践专家共识》等指导原则和专家共识。此外，由于目前全球范围内对于乙肝功能性治愈新药临床价值评价标准等关键问题尚无共识，起草过程中充分调研和听取专家意见，两次召开专家研讨会进行充分论证并达成一致意见。

#### **四、主要内容**

本问答文件主要围绕乙肝功能性治愈或联合用药以HBV DNA抑制作为治疗目标的新药确证性临床试验设计和结果评价中的部分问题提出具体技术建议。

乙肝功能性治愈新药确证性临床试验中主要对试验目标人群选择、主要终点设计和结果的临床价值评价标准、核苷类似物（NAs）停药标准及停药程序以及功能性治愈新药的适应症表述提出建议。

此外，也对有限疗程抑制病毒这一治疗目标进行进一步技术解读，对长期治疗抑制病毒的新药临床试验的主要终点的设计和评价提出技术建议。

#### **五、关键问题说明**

### （一）功能性治愈临床试验的主要终点设计和结果评价

2023 年版《指导原则》已建议该治疗目标的新药确证性临床试验设计和主要疗效指标。文献数据显示，对于 HBsAg  $\geq$  100IU/ml 的慢乙肝患者，NAs 治疗功能性治愈率多在 0-3%，NAs 作为背景治疗下安慰剂对照的优效性临床试验中，新药略有疗效较安慰剂差异即可有统计学意义。为确保新药具有临床价值，在组间差异的基础上，应考虑试验组主要疗效指标患者应答率的点估计值。

2019 年 AASLD-EASL 联合会议表决提出乙肝功能性治愈应答率 30%是理想的，但同时提出这一数值无充分询证证据支持、更低的应答率可能是可接受的，需根据未来新药数据重新评估。十余个不同机制的在研新药数据 II 期临床试验数据显示，在有限的样本量中，对于优势人群，即基线 HBsAg 在 100-1500（或 1000）IU/mL 范围内的慢乙肝患者，停新药后 24 周（多为 NAs 停药点）的 HBsAg 应答率多在 15-50%，主要集中在 20-30%，而停新药后 24-48 周，仍会出现新的 HBsAg 血清学逆转。即功能性治愈评估时间点，30%的目标难以实现。

乙肝是重大公共卫生问题，我国是乙肝大国，功能性治愈是当下亟待解决的问题。基于充分的循证证据，在确保科学性的前提下，同时考量我国急迫临床需求，提出：对于试验入选人群为基线 HBsAg  $\geq$  100 IU/mL 的，主要疗效指标组间比较的统计优效性界值建议为 10%或以上，且试验组的主要疗效指标

应答率原则上需达到点估计值 20%或以上。

## （二）功能性治愈临床试验其他关注点

乙肝功能性治愈应答率受以下因素显著影响：受试者基线情况、主要疗效指标中 HBV DNA 和 HBsAg 的定量下限及二者持续抑制和持续清除的具体定义、NAs 停药标准和程序、新药停药后随访时间等。因此，本问答文件中对于以上要点提出具体技术建议，以进一步保证乙肝功能性治愈新药确证性临床试验设计的科学性和规范性，确保临床试验数据能够体现新药临床价值。

## （三）长期治疗抑制病毒的新药临床试验的主要终点设计和评价

2023 年版《指导原则》显示，研发慢乙肝长期治疗抑制病毒的药物，可考虑采取比较研究药物联合已上市的 NAs 与 NAs 单药的“加载（add-on）”随机对照优效性试验，建议考虑 HBsAg 清除率作为替代终点。

由于目前临床实践中已将床治愈作为新的治疗目标，也有多个机制靶点的功能性治愈新药进入临床研发阶段，因此不鼓励将新药联合 NAs 长期治疗抑制病毒的治疗目标作为首先考虑的研发方向。

但同时考虑到，确有患者 NAs 单药长期治疗无法实现 HBV DNA 抑制，而 HBV DNA 未抑制患者目前不作为功能性治愈的主要对象。故也可接受新药联合 NAs 长期治疗以抑

制病毒作为主要治疗目标，在此情况下如申请人坚持在关键性临床试验中采用 HBV DNA 抑制作为主要疗效指标，为确保新药具有临床获益，提出主要疗效指标应答率组间比较的统计优效性界值应为 20%或以上。