

附件 2

《慢性丁型肝炎治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

丁型肝炎病毒（HDV）感染仅发生在并发乙型肝炎病毒（HBV）感染的情况下，中国流行率较低。相对于 HBV 单一感染，HBV/HDV 重叠感染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率增加。目前全球范围内尚无完全批准上市的治疗药物，国内外均有新药处于临床研发阶段。

为满足患者临床用药需求以及工业界研发需求，规范和指导慢性 HDV 感染治疗药物临床试验，特起草本指导原则，以给工业界、研发者及监管机构提供技术参考。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

主要参考美国 FDA 2019 年发布的行业指导原则《Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry（DRAFT GUIDANCE）》。和学术界 2023 年发表的《Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic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》》》。

2023年9月23日，召开重大病毒感染性疾病防治药物调研座谈会，重点了解目前丁肝新药临床研发现状及进展，并征集临床专家及业界在丁肝新药临床研发中面临的困难和相关技术建议。

此外，还调研了国内外相关临床诊疗指南等文献资料。

（二）指导原则制定、修订情况

本项工作自2023年2月启动；6月形成初稿；9月23日召开重大病毒感染性疾病防治药物调研座谈会，重点征集临床专家及业界在丁肝新药研发中面临的困难和技术建议，并对初稿进行完善；10月11日-10月17日征求药审中心内部相关专业意见；10月24日召开专家研讨会对关键技术问题及全文表述进行讨论；11月13日部门技术委员会审核后并修改后形成征求意见稿。

（三）征求意见采纳情况

药审中心内部征求意见收到0条意见。

三、起草思路

本指导原则主要参考美国FDA 2019年发布的行业指导原则《Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE)》，丁肝和乙肝为共患病，近年来乙肝治疗目标转为功能性治愈、

新药研发进展较大，丁肝新药研发的目标等也随之发生一定变化。因此，同时参考了美国肝病协会和欧洲肝病研究学会在 2023 年发表的《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》。另外，参考了国内外相关临床诊疗指南等文献。

由于 HDV 感染仅发生在并发 HBV 感染的情况下，本指导原则参考了 2023 年国家药监局药审中心发布的《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》。

四、主要内容

本指导原则主要适用于慢性 HDV 感染治疗新药的临床研究，仅作为推荐性建议。

主要包括：概述，早期临床试验，确证性临床试验：试验设计、受试人群、随机化、分层和设盲、给药方案、疗效终点、试验周期及随访评价、统计学考虑，安全性评价，临床病毒学注意事项以及附录。

五、需要说明的问题

1、确证性临床试验的主要疗效终点

参考 2019 年美国 FDA 发布的丁肝指导原则草案及 2023 年美肝会、欧肝会对丁肝新药确证性临床试验设计的建议起草该部分。申请人应首先明确新药的治疗目标，有限疗程和

长期治疗抑制病毒为目标的新药临床试验的主要终点、评估时间和试验周期建议均有不同。其中，对于以长期治疗抑制病毒为目标的新药临床试验的替代终点首选治疗过程中 HDV RNA 抑制，但在目前无确证安全有效的 CHD 治疗药物获批上市、临床需求急迫的情况下，也可考虑接受治疗过程中 HDV RNA 下降 $\geq 2\log_{10}$ 联合 ALT 复常作为主要疗效终点，但由于该复合终点包括 ALT 复常，如选择该终点，基线必须纳入 ALT 异常的患者。

2、确证性临床试验的受试人群

主要参考 2019 年美国 FDA 发布的丁肝指导原则草案、同时结合国内临床现状和临床试验实操性等考量起草该部分内容。为确保入选受试者为需要药物治疗的 HDV 慢性感染患者：应有 HBsAg 阳性至少 6 个月的记录，代表患者在慢性 HBV 感染的基础上感染 HDV；应有血清抗 HDV 抗体阳性的记录，代表为慢性 HDV 感染；同时应有间隔一段时间以上的两次可量化的 HDV RNA 记录，间隔时间应足够，且入组时 HDV RNA 需为可量化。

3、随访评价相关考量

确证性临床试验首选主要疗效终点为临床结局的改善。但出于试验周期、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。因此，在丁肝新药临床试验的随访评价中，应同时考虑评价应答的持久性、长期安全性

以及肝脏相关终点事件的发生情况。