

## 丁型病毒性肝炎治疗新药临床研发现状及考量

### Current status and considerations of clinical development of new drugs for the treatment of hepatitis D

左书凝, 赵建中

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100163)

ZUO Shu - ning , ZHAO Jian - zhong

( Center of Drug Evaluation , National Medical Products Administration , Beijing 100163 , China)

**摘要:** 相对于乙型病毒性肝炎病毒( HBV) 单一感染, HBV/丁型病毒性肝炎病毒( HDV) 重叠感染可能与更严重的肝病相关, 导致肝硬化、肝细胞癌、肝功能失代偿和肝功能衰竭的发病率增加。慢性 HDV 感染具有治疗的必要性和紧迫性。但目前全球范围内尚无确证安全有效且完全获批用于治疗慢性 HDV 感染的药物。目前国内外已有多个机制的新药在进行丁型病毒性肝炎临床研发, 本文综述目前处于临床研发阶段新药的作用机制、研发进展、临床试验设计, 以及目前监管机构、学术界对慢性 HDV 感染治疗新药临床试验设计的建议, 并对确证性临床试验设计要点进行讨论。

**关键词:** 丁型病毒性肝炎病毒; 慢性丁型病毒性肝炎; 新药研发; 临床试验设计

**DOI:** 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2024. 03. 033

**中图分类号:** R97      **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001 - 6821( 2024) 03 - 0464 - 08

**Abstract:** Relative to hepatitis B virus ( HBV) monoinfection, HBV/ hepatitis D virus ( HDV) co - infection may be associated with more severe liver disease, leading to increased rates of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, hepatic decompensation, and liver failure. The treatment of chronic HDV infection is essential and urgent. No drugs with established Efficacy and safety data have been approved for the treatment of chronic HDV infection. There are several new drugs are in clinical development stage now. We review the mechanism of action, research and development progress, and clinical trial design of new drugs currently in the clinical development stage, as well as the recommendations of regulatory agencies and academia for the clinical trial design of new drugs for the treatment of chronic HDV infection. And discuss the key points of confirmatory clinical trial design.

**Key words:** hepatitis D virus; chronic hepatitis D; new drug development; clinical trial design

丁型病毒性肝炎(简称: 丁肝) 病毒( hepatitis D virus, HDV) 是一种复制缺陷型病毒, 以乙型病毒性肝炎(简称: 乙肝) 病毒( hepatitis B virus, HBV) 表面抗原( hepatitis B surface antigen, 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<sup>[1]</sup>。HDV 感染呈世界性流行, 根据世界卫生组织的数据, 估计全球有 1 500 万 ~ 2 000 万人合并感染 HBV/HDV<sup>[2]</sup>。不同流行病学研究提示我国抗 HDV 免疫球蛋白 G 阳性率有所不同, 整体流行率较低( 约 0. 6% ~ 5. 0%)<sup>[3-6]</sup>, 内蒙古自治区、新疆维吾尔自治区等流行率相对较

**作者简介:** 左书凝( 1990 - ), 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事药品临床审评的相关工作

**通信作者:** 赵建中, 主任药师  
Tel: ( 010) 80995755  
E - mail: zhaojzh@cde. org. cn

高<sup>[7-8]</sup>。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<sup>[9-10]</sup>。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<sup>[11]</sup>。在尚未实现乙肝功能性治愈(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获益。

目前,全球范围内尚无批准用于治疗慢性 HDV 感染的药物。应用聚乙二醇干扰素  $\alpha$  (pegylated interferon - alpha, PEG - IFN $\alpha$ ) 治疗慢性丁肝已有 30 余年历史<sup>[12]</sup>,但总的疗效欠佳,持续病毒学应答率为 25% ~ 30%<sup>[13]</sup>,且停药后复发率较高;同时,其药物不良反应较多,部分患者无法耐受。因此,慢性 HDV 感染具有治疗的必要性,目前尚无确证安全有效的治疗药物,存在较为急迫的临床需求。已有针对慢性 HDV 感染的新药进入临床研发阶段,其中 Bulevirtide 依据 II 期临床试验结果获欧盟附条件批准上市。本文综述目前处于临床研发阶段新药的作用机制、研发进展、临床试验设计,以及目前监管机构、学术界对慢性 HDV 感染治疗新药临床试验设计的建议和推荐,并对确证性临床试验设计要点进行讨论。

## 1 新药临床研发现状及进展

目前正在进行 CHD 治疗适应证临床研发的新药主要有以下 4 个机制。

### 1.1 病毒进入抑制药

HDV 通过 L - HBsAg 的前 S1 区 (pre - S1) 与肝细胞膜上的钠离子 - 牛磺胆酸共转运蛋白 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 受体结合进入肝细胞。

Bulevirtide 是一种人工合成的多肽,包含 L - HBsAg 的 pre - S1 区的 47 个氨基酸。通过与 NTCP 结合使其失活,抑制 HBsAg 与 NTCP 结合,阻断 HBV、HDV 进入肝细胞,防止未被感染的肝细胞感染 HBV 及 HDV。Bulevirtide 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 认定为突破性疗法,被欧盟药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 认定为优先审评,被英国药品和医疗产品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHPR) 授予有潜力创新药资格。

Bulevirtide 曾先后通过临床试验评价了对于 CHB 和 CHD 患者的安全有效性。在乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 阴性的 CHB 患者中,本

品治疗 HBV 感染的有效性不足,无法推动进一步的研究。但一项在 16 例 HBeAg 阴性的 CHB/CHD 合并感染患者中进行的 MYR201 子研究表明,本品联合 PEG - IFN $\alpha$ 2a 对 HDV 感染具有抗病毒活性,进而开展了 2 项 II 期研究,探索其用于 HDV 的安全有效性。

MYR202 是与核苷类似物 (nucleoside analogs, NAs) 联合用药的 II 期研究,随机对照、多中心、开放性设计,在 HBV/HDV 合并感染、既往干扰素 (interferon, IFN) 治疗失败或 IFN 不耐受的代偿性肝病成年患者中评价 Bulevirtide 3 个剂量与 TDF 联合对比 TDF 单药的安全有效性,治疗 24 周后停药 24 周, Bulevirtide 2.5 和 10 mg (试验组) 与 TDF 单药组 (对照组) 各纳入 28、32、30、28 例受试者,各组基线基本均衡,主要疗效终点为 HDV RNA 转阴或从基线至第 24 周 HDV RNA 降低  $\geq 2\log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 各组应答率分别为 53.6%、50.0%、76.7% 和 3.6% (3 个试验组与对照组相比,均  $P < 0.001$ )。在次要疗效终点中, Bulevirtide 2.5 和 10 mg 与 TDF 单药组的 HDV RNA 在第 24 周较基线变化分别为 -1.918、-1.758、-2.594 和 -0.175, 第 48 周较基线变化分别为 -0.239、-0.408、-0.611 和 0.085, 谷丙转氨酶 (glutamic - pyruvic transaminase, GPT) 应答率在第 24 周分别为 42.9%、50.0%、40.0% 和 7.1%, 在第 48 周各组在统计学上均无显著性差异; Bulevirtide 2.5 和 10 mg 与 TDF 单药组的在第 24 周时的联合应答率分别为 21.4%、28.1%、36.7% 和 0, 第 48 周时的联合应答率分别为 7.1%、3.1%、3.3% 和 0。这表明 Bulevirtide 能够降低病毒载量、改善 GPT,但停用后,患者 HDV RNA 和 GPT 水平迅速反弹、恢复到治疗前水平,因此需要持续治疗以保持临床获益<sup>[14-15]</sup>。

MYR203 是与干扰素联合用药的 II 期研究。随机对照、多中心、开放性设计。入组 HBV/HDV 合并感染、 $1 \times$  正常上限 (upper limit of normal, ULN)  $\leq$  GPT  $< 10 \times$  ULN、既往接受过干扰素治疗的代偿性肝病成年患者,排除 6 个月内接受抗病毒治疗的患者。第一部分设置 4 个组,PEG - IFN 单药组、Bulevirtide 2 mg + PEG - IFN 组、Bulevirtide 5 mg + PEG - IFN 组、Bulevirtide 2 mg 组,每组纳入 15 例受试者,治疗 48 周后停药随访 24 周,主要终点为 72 周 HDV RNA 转阴率,分别为 0、53.3% (与 PEG - IFN 单药组相比,  $P < 0.01$ )、26.7% 和 6.7%, 第 24 周 HDV RNA 转阴率分别为 6.7%、60.0%、60.0% 和 13.3%, 第 48 周 HDV RNA 转阴率分别为 13.3%、80.0%、86.7% 和 13.3%。在次要疗效终点中,PEG - IFN 单药组、Bule-

virtide 2 mg + PEG - IFN 组、Bulevirtide 5 mg + PEG - IFN 组、Bulevirtide 2 mg 组的第 72 周 GPT 复常率分别为 10.0%、53.8%、33.3% 和 23.1% ,联合应答率分别为 0、46.7%、13.3% 和 6.7% ,耐受性良好<sup>[14,16-17]</sup>。这表明 Bulevirtide 与 PEG - IFN 联用治疗 48 周,能够降低病毒载量、改善 GPT,停药后部分患者出现病情反复。

依据上述 2 项临床试验的安全有效性数据,Bulevirtide 于 2020 - 07 - 31 获得 EMA 有条件批准上市<sup>[18]</sup>。现正开展 III 期和 IV 期临床试验<sup>[19]</sup>。

同机制药物贺普拉肽、HH - 003 均为我国原创新药,两者均开发乙肝及丁肝治疗适应证。贺普拉肽为多肽类药物,靶向肝细胞膜 NTCP 受体,已获批乙肝适应证的临床试验,目前已完成 I 期健康受试者安全耐受性及药代动力学研究,正在开展 II 期研究;同时,已获批丁肝适应证的临床试验,II a 期研究正在开展中<sup>[20]</sup>。HH - 003 为单克隆抗体,靶向 HBV/HDV 表面 pre - S1 段,阻止其与肝细胞膜 NTCP 受体结合。已获批乙肝适应证临床试验,目前已完成健康受试者的 I a 期研究及 CHB 患者中的 I b 期研究,II a 期研究正在进行;并已获批开展丁肝患者中的 II b 期临床试验,正在进行<sup>[21]</sup>。

## 1.2 病毒组装抑制药

Lonafarnib( LNF) 是法呢酰基转移酶抑制药,能特异性地抑制丁肝大抗原( large - hepatitis D antigen, L - HDAg) 的异戊烯化,干扰 HDV 组装<sup>[22]</sup>。本品已在美国 FDA 获批 Hutchinson - Gilford 早衰综合征等适应证<sup>[23]</sup>,此外还进行了肿瘤的临床研发<sup>[24]</sup>,其丁肝适应证获得美国 FDA 孤儿药资格、快速通道资格和突破性疗法认定。

Clinical trial 网站查询,LNF 用于 HDV 感染适应证的临床试验登记有 9 项,其中 6 项为申请人发起的 II 期和 III 期研究。

LOWR - 1 研究是一项 LNF、联合 PEG - IFN -  $\alpha$  或利托那韦( ritonavir, RTV) 的概念验证、剂量探索 II a 期研究,纳入丁肝成年患者,5 个剂量组分别为 LNF 200 mg *bid* 12 周、LNF 300 mg *bid* 12 周、LNF 100 mg *tid* 5 周、LNF 100 mg *bid* + PEG - IFN -  $\alpha$  180  $\mu$ g *qw* 8 周、LNF 100 mg *bid* + RTV 100 mg *qd* 8 周,每组纳入 3 例受试者。主要疗效终点为 4 ~ 12 周 HDV RNA 定量的变化。结果显示,LNF 单药治疗剂量越高,HDV RNA 载量下降越大,胃肠道不良事件发生越多,与 RTV 或 PEG - IFN 联合用药抗病毒疗效更好,且药物不良反应更少,这样的结果支持后续探索 LNF 与 RTV

或 PEG - IFN 的联合用药<sup>[25]</sup>。

LOWR - 2 研究是一项以 LNF 与 RTV 为基础的、联合或不联合 PEG - INF -  $\alpha$ 2a 的开放性、概念验证剂量探索 II a 期研究,纳入 55 例丁肝成年患者,主要分为 3 个剂量组: LNF  $\geq$  75 mg *bid* + RTV 12 周(  $n = 19$  )、LNF 25 或 50 mg *bid* + RTV 24 周(  $n = 24$  )、LNF 25 或 50 mg *bid* + RTV + PEG - IFN -  $\alpha$  24 周(  $n = 12$  )。目的是探索 LNF 不同联合给药方案 24 周长期用药的安全有效性,选择合适的联合用药方案和剂量。主要疗效终点为 12 ~ 48 周内治疗结束时 HDV RNA 定量自基线下降  $\geq 2\log_{10}$  或低于检测下限。结果显示,在接受 LNF 50 mg *bid* + RTV 全口服方案和 LNF( 25 或 50 mg *bid* ) + RTV + PEG - IFN $\alpha$  联合方案的患者中,46% ( 6 例/13 例) 和 89% ( 8 例/9 例) 的患者在治疗结束时达到了主要终点。多名患者在治疗后出现了可耐受的一过性 GPT 升高,最终 HDV - RNA 转阴和 GPT 复常。高剂量组与低剂量组中 2 级和 3 级胃肠道不良事件的比例分别为 49% ( 37 例/76 例) 和 22% ( 18 例/81 例)。这提示低剂量 LNF 联合 RTV 是一种很有前途的全口服治疗方法,添加 PEG - IFN $\alpha$  可达到最大疗效,本研究确定了最佳给药方案支持 LNF 治疗丁肝的 III 期研究<sup>[26]</sup>。

LOWR - 4 研究是一项 LNF 与 RTV 联合治疗 HDV 的剂量滴定 II 期研究,结果发现,逐步提高 LNF 用药剂量( 即进行剂量滴定) 可减少药物不良反应的发生,从而使患者能接受更长时间的 LNF 治疗<sup>[27]</sup>。

拟在蒙古开展的 II 期研究 LOWR - 5 由于开展具有挑战,最终未启动。

D - LIVR 是一项析因设计、部分双盲、随机 III 期研究,在维持 NAs 治疗的基础上,确证 LNF + RTV 联合或不联合 PEG - INF -  $\alpha$ 2a 对比 PEG - INF -  $\alpha$ 2a 单药和安慰剂用于慢性 HDV 感染患者的安全有效性。拟纳入 407 例慢性 HDV 感染至少 6 个月、HDV RNA  $\geq 500$  U  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>、已接受恩替卡韦或替诺福韦治疗至少 12 周且达到 HBV DNA 抑制、GPT  $> 1.3 \times$  ULN 且  $< 10 \times$  ULN、肝活检提示有慢性肝炎证据的成年患者,按 7:5:2:2 随机分配入以下 4 组: LNF 50 mg + RTV 100 mg *bid*、LNF 50 mg + RTV 100 mg *bid* + PEG - INF -  $\alpha$ 2a 180 mg *qw*、PEG - INF -  $\alpha$ 2a 180 mg *qw*、安慰剂。治疗期 48 周,治疗后随访期 24 周。主要疗效终点为 48 周治疗结束时病毒学联合生化应答率,病毒学应答定义为较基线下降  $2\log_{10}$  U  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>、生化应答定义为 GPT 复常。研究结果尚未报道<sup>[28]</sup>。

本品上述临床试验主要终点均在治疗结束时评估,即本品作为长期治疗用药的研究设计。未主要评估治疗结束后患者的持续病毒学应答情况。

而 LOWR-6 也探索了停药后安全有效性,是一项探索 LNF 50 mg + RTV 200 mg 每日 1 次口服给药方案治疗慢性 HDV 感染的安全有效性的开放性、单臂、多中心 III 期研究,治疗 48 周、停药后随访 24 周,拟纳入 30 例经过抗病毒治疗 HBV DNA 抑制的、GPT 异常的、代偿性的、慢性 HDV 感染的成年患者。主要疗效指标为 HDV RNA 病毒载量(48 周、72 周)。研究正在进行<sup>[29]</sup>。

此外,美国国家糖尿病与消化系统和肾脏疾病研究所(national institutes of diabetes and digestive and kidney diseases, NIDDK)还发起 3 项 LNF 治疗丁肝的临床研究:概念验证 II 期研究为 LNF 在 CHD 患者中开展的首个临床研究,探索 LNF 100 或 200 mg 治疗 4 周对 HDV RNA 和 GPT 水平的影响,结果显示,LNF 可降低 HDV RNA 水平,有剂量-效应关系<sup>[30]</sup>。另外 2 项分别为 LNF 与 RTV 联合每日单次给药的 II 期研究、LNF 与 RTV 及 PEG-IFN- $\alpha$  联合用药的 II 期研究,均已完成<sup>[31-32]</sup>。

### 1.3 HBsAg 分泌抑制药

核酸多聚物(nucleic acid polymers, NAP)对多种病毒具有广谱抗病毒活性,可抑制 HBsAg 的分泌、HBV 亚病毒颗粒的释放,降低循环 HBsAg 水平,还可通过与 L-HDAg 和 S-HDAg 相互作用,影响 HDV 的复制<sup>[33-34]</sup>。

REP 2139 是 NAP HDV 治疗药物,可以抑制 HBV 亚病毒颗粒的组装和分泌。首先在乙肝患者中进行了临床研发,结果提示对 HBsAg 清除有一定作用,并与免疫调节药 PEG-IFN 等在恢复宿主对 HBV 感染的免疫方面具有协同作用<sup>[35-36]</sup>。

已开展 2 项 HBV/HDV 联合感染患者中的临床试验。II 期研究 REP 301 为一项开放、单中心研究,拟纳入 12 例 HBsAg > 1 000 U · mL<sup>-1</sup> 的 HBV/HDV 联合感染成年患者,给予 REP 2139 5 00 mg *qw* 15 周,续贯 250 mg *qw* 33 周 + PEG-IFN- $\alpha$ 2a 48 周。主要终点为安全性终点,次要终点探索 HBsAg、HDAg、HDV RNA 变化以及停药后 HBV、HDV 病毒学抑制。结果显示,REP 2139 联合 PEG-IFN $\alpha$ -2a 治疗,HDV RNA 和 HBsAg 消失/血清转换率高。REP 301-LTF 研究为其拓展研究,11 例参加 301 研究的受试者纳入其中。结果显示,随访 3.5 年,64%(7 例/11 例)的患

者达到 HDV 功能性治愈(HDV RNA 检测不到,GPT 正常);36%(4 例/11 例)的患者达到 HBV 功能性治愈(HBV DNA 检测不到,HBsAg < 0.05 U · mL<sup>-1</sup>,GPT 正常)。这 2 项研究均未发现与 REP 2139 相关的严重不良事件(severe adverse event, SAE)<sup>[35-36]</sup>。

### 1.4 PEG-IFN $\lambda$

PEG-IFN $\lambda$  通过的激酶-信号转导及转录激活蛋白(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 信号通路进行细胞内信号传导,与 PEG-IFN $\alpha$  作用通路相同,其结合受体是 III 型 IFN 受体,该受体只在包括肝细胞在内的特定类型的细胞表面表达,药物不良反应可能更少<sup>[37]</sup>。

一项 PEG-IFN- $\lambda$ 1a 联合 LNF 的 II a 期开放标签临床试验,26 例慢性丁型肝炎患者每周皮下注射 1 次 PEG-IFN $\lambda$  180  $\mu$ g,并每日口服 LNF(50 mg)和利托那韦(100 mg)2 次,持续 24 周,其后无治疗观察期 24 周。开始试验药物治疗前即开始替诺福韦或恩替卡韦抗病毒治疗。结果表明,治疗结束时,77%(17 例/22 例)的患者 HDV RNA 下降超过 2log,50%(11 例/22 例)的患者 HDV RNA 低于检测下限,治疗结束后随访至 24 周,23%(5 例/22 例)的患者 HDV RNA 低于检测下限。治疗过程中,4 例患者因出现轻度或中度药物不良反应而退出研究,3 例降低用药剂量<sup>[38]</sup>。

LIMIT 研究是一项评估 PEG-IFN- $\lambda$ 1a 单药治疗慢性 HDV 感染的 II 期研究,为开放性、随机、平行对照设计,拟纳入 33 例 GPT > 1  $\times$  ULN 且小于 10  $\times$  ULN、代偿性肝病的 CHD 患者,2 组各给予 120、180  $\mu$ g *qw* 持续 48 周,无治疗随访期 24 周。主要终点为 48 周 HDV RNA 较基线的变化,结果显示,180 和 120  $\mu$ g 组第 48 周时的 HDV RNA 较基线的变化分别为 -2.14(1.81)和 -1.16(2.38),180 和 120  $\mu$ g 组第 72 周时的 HDV RNA 较基线的变化分别为 -1.70(1.70)和 -0.66(1.57)。持续病毒学应答,72 周 HDV RNA 低于定量下限,180  $\mu$ g 组 5 例(35.7%),120  $\mu$ g 组 3 例(15.8%)。高剂量组的 SAE 少于低剂量组,未见高剂量组有额外的安全性风险<sup>[39]</sup>。

LIMIT-2 研究是评估 PEG-IFN- $\lambda$ 1a 单药治疗慢性 HDV 感染的 III 期研究,随机、开放、平行对照设计,拟入选 150 例抗病毒治疗至少 12 周且达到 HBV DNA 抑制的 GPT > 1  $\times$  ULN 且 < 10  $\times$  ULN 的慢性 HDV 感染成年患者,按 2:1 随机分配入 2 组:第 1 组为聚乙二醇干扰素 Lambda 180  $\mu$ g *qw* 持续 48 周,24 周随访;第 2 组为 12 周不治疗,然后聚乙二醇干扰素 Lambda 治

疗 48 周 随访 24 周。第 2 组聚乙二醇干扰素 Lambda 治疗期间收集的数据将不包括在主要终点分析中,其主要目的是在平行参考组中提供单独接受 12 周抗 HBV 治疗的慢性 HDV 感染患者的 HDV RNA 抑制预期率的基准数据。所有患者给予强效第 2 代抗 HBV 核苷类似物(nucleoside analogue, NUC)的联合治疗。主要终点为 72 周持续病毒学应答(即停药后 24 周 HDV RNA 低于定量下限)。该研究正在入组中<sup>[40]</sup>。

## 2 临床试验设计考虑

2019 年 10 月,美国 FDA 发布了《慢性丁型肝炎病毒感染治疗药物开发行业指南(草案)》,对丁肝新药确证性研究的试验总体设计、试验人群、随机化和分层、剂量选择、对照药、疗效终点、试验流程和评估时间、统计学等关键设计要素进行了建议<sup>[41]</sup>,但随着近年乙肝功能性治愈新药临床试验的发展,学术界和业界对丁肝新药临床试验的技术考量也发生了一些变化。2023 年 6 月,美国肝病研究学会-欧洲肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases - European Association for Study of the Liver, AASLD - EASL)发表了《以治愈 CHB 和 CHD 为目标的临床试验的治疗终点和试验设计指南:2022 年 AASLD - EASL HBV/HDV 治疗终点论坛报告》,对 CHB 和 CHD 临床试验中部分关键设计要点进行推荐<sup>[42]</sup>。以下主要综述丁肝治疗药物临床试验策略及确证性临床试验设计要点,并对其进行讨论:

### 2.1 明确新药治疗策略

在开展 III 期研究前,应结合前期探索研究数据,根据药物特点明确新药的治疗策略和研发目标,即有限疗程或长期抑制病毒治疗。有限疗程定位于能够实现功能性治愈,长期治疗即需要长期用药抑制病毒复制。治疗目标不同,主要疗效终点的选择及评估时间、治疗疗程、随访时长等也就不同。从上文综述情况看,目前处于临床研发阶段的新药,以长期抑制治疗为主,II、III 期临床试验中有限疗程新药较少。

此外,无论哪种治疗,都是基于联合治疗,以核苷类抗乙肝病毒治疗为基础,添加丁肝病毒感染治疗药物。同时可以有更为复杂的联合方案,如乙肝功能性治愈方案+抗丁肝病毒药物等。因此,临床研发早期应完成相应的药物-药物相互作用研究以支持进入后续研究。

### 2.2 总体设计

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,随机、双盲、安慰剂对照试验是首

选的确证性临床试验设计。

考虑到丁肝患病人数少、病情较为严重、转归差、目前尚无确证安全有效的治疗药物,存在明确且急迫的临床需求,且丁肝治疗通常需要联合用药,美国 FDA 在 2019 年指导原则草案中也提出了其他的临床试验设计方法供讨论,如延迟治疗设计、加载设计、三臂设计、适应性设计等。在开展确证性临床试验时,需结合新药作用机制、前期研究数据、治疗定位、研究目的等选择合适的设计方法。

### 2.3 主要疗效终点

对于慢性 HDV 感染,FDA 指导原则推荐的首选临床终点是临床结局的改善,例如进展为肝硬化、进展为失代偿性肝病、肝移植、肝细胞癌和肝相关死亡的减少。目前尚无大规模的临床研究确证替代终点与临床结局之间的关系。但考虑到临床试验的周期、可行性,抗 HDV 药物的初始批准可能将基于可合理预测临床获益的替代终点。

目前不同临床试验选择的主要疗效终点有所不同(如上文所述),部分以病毒学指标作为主要疗效终点(HDV RNA 较基线下降 $\geq 2\log_{10}$ 或 HDV RNA 低于定量下限)作为病毒学应答指标;部分在上述基础上联合 GPT 复常作为生化学应答。

FDA 指导原则建议,在加速批准的情形下,HDV RNA 检测不到联合 GPT 复常的患者比例可作为替代终点合理预测临床获益。在目前尚无确证安全有效的治疗药物完全获批上市的情况下,对于拟用于长期治疗的新药,治疗过程中 HDV RNA 下降  $2\log_{10}$  及 GPT 复常可视为可接受的替代终点。主要终点评估的时间(无论是治疗中、治疗结束时,还是特定时间随访的治疗后)将取决于特定药物所使用的治疗策略(有限时间治疗或慢性抑制治疗)。

AASLD - EASL HBV/HDV 治疗终点论坛报告中,对于有限疗程新药,首先推荐的主要终点是 HBsAg 消失( $\pm$  HBsAb 血清学转换)联合 HDV RNA 低于定量下限;如果无法实现 HBsAg 消失,停药后 24 周 HDV RNA 低于定量下限也可考虑作为替代终点,同时需要至少 5 年的长期随访监测该终点的持续性。对于长期治疗新药,推荐的终点是治疗 48 周 HDV RNA 低于定量下限;若上述终点无法达到,可以考虑治疗 48 周时和之后的治疗随访期 HDV RNA 较基线下降  $> 2\log_{10}$  联合 GPT 复常。长期治疗新药的最佳疗程目前尚未知。

需要关注的是,主要疗效终点选择 HDV RNA 较

基线下降  $>2\log_{10}$  联合 GPT 复常的话,由于并未实现病毒学抑制,应尤其关注更加长期治疗的应答持续性。同时,只能入组基线 GPT 异常的患者。

为评估新药对于临床结局的获益,基于合理预测临床获益的替代终点的批准,可能需要通过临床终点进行后续确证。美国 FDA 指南建议制定 III 期计划时,申办方应考虑规划确证性试验。长期临床获益的评价指标可能包括降低肝硬化、肝失代偿、肝细胞癌、肝移植和死亡风险等。因此,在确证性临床研究中,应进行长期随访,探索临床结局指标,评估长期临床获益,建立替代终点和临床结局间的关系。该部分研究的完成时机(在 III 期阶段或上市后)目前尚未形成共识。

确证性研究主要疗效终点指标需采用已获批上市的检测方法,但目前国内外尚无已获批上市的 HDV RNA 检测方法。如进行新药伴随诊断试剂的开发或与其他企业进行相关合作,应确保在新药上市注册申请前,所采用的检测方法获批上市。

#### 2.4 次要疗效终点

次要疗效终点方面, FDA 指导原则草案指出,可考虑以下次要终点:血清 HDV RNA 下降大于或等于  $2\log_{10}$ 、HDV RNA 低于 LLOQ(TND)、GPT 正常化、组织学反应或肝硬化改变、终末期肝病评分模型的变化、Child - Turcotte - Pugh 评分的变化。

此外,病毒学指标方面还需关注,由于 HDV 感染与 HBV 感染共存,往往需要同时探索 HBV 感染相关指标。对于机制上可能同时有抗 HBV 作用的药物,如作用于 HBsAg 的病毒进入抑制药、HBsAg 分泌抑制药以及干扰素等,同时评估 HBV 相关指标,可探索新药对于 HBV 功能性治愈的作用。对于机制上靶向 HDV RNA、不直接对 HBV 起作用的药物,如病毒组装抑制药,在次要疗效终点中同时评估 HBV 相关指标,可探索在治疗 HDV 过程中 HBV 感染是否加重或反弹。

FDA 指导原则草案的临床病毒学注意事项章节指出,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 and 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。

AASLD - EASL HBV/HDV 治疗终点论坛报告也指出,应在基线、治疗中、治疗结束时、治疗结束后 24 周、长期随访等多个时间点获得 HDV RNA、HBV

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

#### 2.5 研究人群

FDA 指导原则草案指出,申办方应在患者入组标准中包括以下病毒学和临床特征:①慢性 HDV 感染的记录,定义为血清抗 HDV 抗体阳性;②至少 6 个月的可量化 HDV RNA;③根据最新的治疗指南接受 HBV 治疗(在开始 HDV 研究性治疗前,已接受至少 3 个月的 HBV 稳定治疗方案,并且有 HBV DNA 抑制记录)。应在试验中招募足够多的 HDV 基因型 1 感染患者,以评价研究药物在该人群中的疗效。建议排除失代偿性肝硬化患者,或有任何肝失代偿事件病史的患者,直到获得新药在无肝硬化患者和代偿性肝硬化患者中的安全性和有效性数据。

AASLD - EASL HBV/HDV 治疗终点论坛报告推荐,至少 6 个月 HDV RNA 定量阳性的初治或经治患者,无论 GPT 水平如何,均可作为 II / III 期临床试验的受试者。如拟在 III 期研究中入选代偿性肝硬化或失代偿性肝硬化患者,均应基于新药作用机制和 II 期临床试验安全有效性数据慎重考量。在纳入失代偿性肝硬化患者前,应首先建立新药在代偿性肝硬化的 CHD 患者中的安全有效性。纳入 II 期和 III 期研究的所有 CHD 患者,均应接受 NAs 治疗。

#### 2.6 治疗周期和随访评价

CHD 新药研发历程较短,目前 CHD 新药尚处于临床研发或更早期研发阶段,科学合理的治疗周期仍需进一步探索和明确。美国 FDA 指导原则草案和 2022 年 AASLD - EASL 指南也未对治疗周期和随访周期进行明确推荐。

新药的治疗周期应基于作用机制、治疗目标以及早期临床试验数据等确定。参考乙肝境内外指导原则和共识,对于长期治疗的新药,确证性临床试验通常至少连续给药 48 周;对于有限疗程的治疗药物,确证性临床试验中可能需要更长的治疗周期。对于有限疗程药物,疗程的探索及确定非常重要,现阶段来说尽可能长的治疗周期能够最大程度防止病毒反弹,应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,积累数据。随着新药研发历程的发展,在前期数据的支持下,可能可以探索逐步缩短疗程的安全有效性,特别是停药后应答的持续性。

有限疗程新药的临床试验中,对于达到治疗终点而停药的受试者,治疗结束后应至少继续随访24~48周,进行主要及次要终点的评估,观察持久应答情况。对于长期治疗和有限疗程的新药,在主要终点评估之后,均应进行长期随访,一方面观察病毒学、血清学等指标应答的持续性,另一方面观察肝相关终点事件情况(肝硬化、肝硬化失代偿、HCC、肝移植/肝相关死亡等),为临床结局与替代终点的关系确立提供更多证据。

## 参考文献:

- [1] WRANKE A, WEDEMEYER H. Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection – progress and challenges towards cure [J/OL]. *Curr Opin Virol*, 2016, 20: 112 – 118. 2016 – 10 – 26 [2023 – 09 – 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792905/>.
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis D [EB/OL]. 2023 – 07 – 20 [2023 – 09 – 15]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>.
- [3] 刘玉梅, 郭小平, 张慧敏, 等. 我国部分地区慢性 HBV 感染者 HDV 感染情况调查 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 795 – 803.
- [4] CHEN H Y, SHEN D T, JI D Z, *et al.* Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: A systematic review and meta – analysis [J]. *Gut*, 2019, 68(3): 512 – 521.
- [5] LIAO B, ZHANG F, LIN S, *et al.* Epidemiological, clinical and histological characteristics of HBV/HDV co – infection: A retrospective cross – sectional study in Guangdong, China [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115888. 2014 – 12 – 22 [2023 – 09 – 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25532128/>.
- [6] STOCKDALE A J, KREUELS B, HENRION M Y R, *et al.* The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta – analysis [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 523 – 532.
- [7] ROGGENBACH I, CHI X, LEMPP FA, *et al.* HDV seroprevalence in HBsAg – positive patients in China occurs in hotspots and is not associated with HCV mono – infection [J]. *Viruses*, 2021, 13(9): 1799.
- [8] LIU Y M, GUO X P, ZHANG H M, *et al.* An investigation of hepatitis D virus infection among patients with chronic hepatitis B virus infection in some regions of China [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 795 – 803.
- [9] FATTOVICH G, BOSCARO S, NOVENTA F, *et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B [J]. *J Infect Dis*, 1987, 155(5): 931 – 935.
- [10] ROMEO R, NINNO E D, RUMI M, *et al.* A 28 – year study of the course of hepatitis delta infection: A risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1629 – 1638.
- [11] TANG L S Y, COVERT E, WILSON E, *et al.* Chronic hepatitis B infection: A review [J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802 – 1813.
- [12] ERHARDT A, GERLICH W, STARKE C, *et al.* Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon – alpha2b [J]. *Liver Int*, 2006, 26(7): 805 – 810.
- [13] WEDEMEYER H, YURDAYDIN C, DALEKOS G N, *et al.* Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(4): 322 – 331.
- [14] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Hepcludex: EU assessment report [EB/OL]. 2022 – 08 – 31 [2023 – 09 – 15]. <https://www.ema.europa.eu>.
- [15] WEDEMEYER H, SCHÖNEWEIS K, BOGOMOLOV P, *et al.* Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): A multicentre, randomised, parallel – group, open – label, phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): 117 – 129.
- [16] WEDEMEYER H, SCHÖNEWEIS K, BOGOMOLOV P O, *et al.* GS – 13 – Final results of a multicenter, open – label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in c/wth PEG – interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co – infection [J/OL]. *J Hepatol* 2019, 70(1): e81. 2019 – 04 – 30 [2023 – 09 – 15]. <https://www.researchgate.net/publication/332444789>.
- [17] WEDEMEYER H, BOGOMOLOV P, BLANK A, *et al.* Final results of a multicenter, open – label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co – infection [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(Suppl 1): S3.
- [18] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Hepcludex [EB/OL]. 2021 – 04 – 15 [2023 – 09 – 15]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>.
- [19] KANG C, SYED Y Y. Bulevirtide: First approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(15): 1601 – 1605.
- [20] 药物临床试验登记与信息公示平台. 贺普拉肽 [EB/OL]. 2023 – 07 – 24 [2023 – 09 – 15]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>.
- [21] 药物临床试验登记与信息公示平台. HH – 003 [EB/OL]. 2023 – 05 – 05 [2023 – 09 – 15]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>.
- [22] BORDIER B B, MARION P L, OHASHI K, *et al.* A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles [J]. *J Virol*, 2002, 76(20): 10465 – 10472.
- [23] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Lonafarnib [EB/OL]. 2020 – 11 – 20 [2023 – 09 – 15]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
- [24] DHILLON S. Lonafarnib: First approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(2): 283 – 289.
- [25] YURDAYDIN C, KESKIN O, KALKAN C, *et al.* Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV – 1 study [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1224 – 1236.
- [26] YURDAYDIN C, KESKIN O, YURDCU E, *et al.* A phase 2 dose – finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis [J]. *Hepatology*, 2022, 75(6): 1551 – 1565.

- [27] WEDEMEYER H , PORT K , DETERDING K , *et al.* A phase 2 dose – escalation study of lonafarnib plus ritonavir in patients with chronic hepatitis D: Final results from the lonafarnib with ritonavir in HDV – 4 ( LOWR HDV – 4) study [J/OL]. *J Hepatol* 2017 66 ( 1 ) : S24.
- [28] EIGER BIOPHARMACEUTICALS. Study of the efficacy and safety of lonafarnib/ritonavir with and without pegylated interferon – alfa – 2a ( D – LIVR) [EB/OL]. 2023 – 04 – 14 [2023 – 09 – 15]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03719313?term=%EF%BC%88NCT03719313%EF%BC%89&rank=1>.
- [29] SOROKA UNIVERSITY MEDICAL CENTER. Once daily dosing of lonafarnib co – administered with ritonavir for treatment of chronic hepatitis D virus infection ( LOWR6) [EB/OL]. 2023 – 05 – 06 [ 2023 – 09 – 15 ] . <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05229991?term=NCT05229991&rank=1>.
- [30] NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. Lonafarnib for chronic hepatitis D [EB/OL]. 2016 – 08 – 31 [2023 – 09 – 15]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01495585?term=NCT01495585&rank=1>.
- [31] NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. Treatment of chronic delta hepatitis with lonafarnib and ritonavir [EB/OL]. 2018 – 09 – 25 [2023 – 09 – 15]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02511431?term=NCT02511431&rank=1>.
- [32] NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. Treatment of chronic delta hepatitis with lonafarnib , ritonavir and lambda interferon [EB/OL]. 2021 – 12 – 14 [2023 – 09 – 15 ] . <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03600714?term=NCT03600714&rank=1>.
- [33] VAILLANT A. Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity , antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection [J/OL]. *Antiviral Res* , 2016 , 133: 32 – 40. 2016 – 07 – 09 [2023 – 09 – 15 ] . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400989/>.
- [34] BOULON R , BLANCHET M , LEMASSON M , *et al.* Characterization of the antiviral effects of REP 2139 on the HBV lifecycle *in vitro* [J/OL]. *Antiviral Res* , 2020 , 183: 104853. 2020 – 06 – 23 [ 2023 – 09 – 15 ] . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585322/>.
- [35] BAZINET M , PÂNTEA V , CEBOTARESCU V , *et al.* Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa – 2a for treatment – naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co – infection ( REP 301 and REP 301 – LTF) : A non – randomized , open – label , phase 2 trial [J] . *Lancet Gastroenterol Hepatol* , 2017 2( 12 ) : 877 – 889.
- [36] BAZINET M , PÂNTEA V , CEBOTARESCU V , *et al.* Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139 – Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection [J] . *Hepatol Commun* , 2021 5( 2 ) : 189 – 202.
- [37] LASFAR A , ABUSHAHBA W , BALAN M , *et al.* Interferon lambda : A new sword in cancer immunotherapy [J/OL]. *Clin Dev Immunol* , 2011 2011: 349575. 2011 – 12 – 06 [2023 – 09 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190970/>.
- [38] KOH C , HERCUN J , RAHMAN F , *et al.* A phase 2 study of peginterferon lambda , lonafarnib and ritonavir for 24 weeks: End – of – treatment results from the LIFT HDV study [J/OL]. *J Hepatol* , 2020 , 73: S130. 2020 – 08 – 01 [2023 – 09 – 15 ] . [https://www.researchgate.net/publication/345097823\\_A\\_Phase\\_2\\_Study\\_of\\_Peginterferon\\_Lambda\\_Lonafarnib\\_and\\_Ritonavir\\_for\\_24\\_Weeks\\_End\\_of\\_Treatment\\_Results\\_from\\_the\\_LIFT\\_HDV\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/345097823_A_Phase_2_Study_of_Peginterferon_Lambda_Lonafarnib_and_Ritonavir_for_24_Weeks_End_of_Treatment_Results_from_the_LIFT_HDV_Study).
- [39] EIGER BIOPHARMACEUTICALS. A study to evaluate pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection ( LIMT) [EB/OL] . 2023 – 01 – 17 [ 2023 – 09 – 15 ] . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02765802?term=IFN&cond=HDV&draw=2&rank=7>
- [40] EIGER BIOPHARMACEUTICALS. Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of peginterferon lambda for 48 weeks in patients with chronic HDV ( LIMT – 2) [EB/OL]. 2023 – 08 – 25 [ 2023 – 09 – 15 ] . <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05070364?term=NCT05070364&rank=1>.
- [41] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Chronic hepatitis D virus infection: Developing drugs for treatment guidance for industry [EB/OL]. 2019 – 10 – 31 [2023 – 09 – 15 ] . <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-hepatitis-d-virus-infection-developing-drugs-treatment-guidance-industry>.
- [42] GHANY M G , BUTI M , LAMPERTICO P , *et al.* 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 [J]. *Hepatology* 2023 78( 5 ) : 1654 – 1673.

( 收稿日期 2023 – 09 – 30; 本文编辑 戴荣源)