

关于“治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗” 有关临床试验总结报告的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

释义：

单独用药组：指“治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究”试验方案组

联合用药组：指“治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者的疗效及安全性的随机、双盲、多中心 II 期临床研究”试验方案组

特别提示：

- 1、为充分保证投资者公平获取公司信息权利和公司信息披露的及时性，本公司向广大投资者发布本公告；
- 2、本次公告内容系单独用药组临床试验总结报告相关信息；
- 3、公司将尽快就单独用药组项目相关事项与相关各方及专家进行沟通，就单独用药组项目是否继续进行后续研究进行评估，并同时就目前尚在进行的联合用药组项目进行研究评估。因此“治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗”是否进行后续研究或继续推进存在重大不确定性和重大风险，本公司再次提请投资者注意投资风险。

一、单独用药组临床实验总结报告

本公司于 2012 年 4 月 17 日收到单独用药组的临床试验总结报告，该报告中的研究摘要（原文）内容如下：

研究药物名称	治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（εPA-44）
研究名称	治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（εPA-44）治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究
临床试验分期	Ⅱ期临床试验
该研究发表论文	暂无
研究时间	开始时间：2009 年 01 月 11 日
	结束时间：2011 年 11 月 27 日
研究目的	主要目的： 评价慢性乙型肝炎患者单用 εPA-44 的疗效 次要目的： 观察慢性乙型肝炎患者单用 εPA-44 的安全性和耐受性，并为后续临床试验探索最合理的剂量和疗程。
研究方法	多中心、随机、双盲、安慰剂对照
受试者数目（计划的和分析的）	计划入组：360 例受试者 分析人数：360 例受试者
入选及排除标准	入选标准 1) 年龄 18-65 岁，性别不限； 2) 符合 2005 年版的“慢性乙型肝炎防治指南”的慢性乙型肝炎诊断标准（HBsAg 阳性超过 6 个月），且 - HBV-DNA 大于 2.93×10^4 IU/ml； - HBeAg 阳性，HBsAb 阴性； - ALT 在正常值上限的 2-10 倍之间； 3) HLA-A2 阳性； 4) 具有下列血液学和血液生化指标的代偿性肝病： - 白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9$/L； - 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9$/L； - 血小板 $\geq 80 \times 10^9$/L； - 血红蛋白 ≥ 110g/L； - 总胆红素 ≤ 1.5 倍的正常值上限； - 白蛋白不低于正常值下限； - 血尿素氮未超过正常值上限； - 肌酐未超过正常值上限； - 凝血酶原时间延长 ≤ 3 秒，部分凝血活酶时间在正常值范围内； - 空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L； 5) TSH 在正常值范围内；

	6) 甲胎蛋白$\leq 20\text{ng/mL}$; 7) 育龄期受试者（包括女性和男性病人的女伴）在研究期间能采取有效的避孕措施; 8) 理解并自愿签署经伦理委员会批准的知情同意书; 9) 能够遵守方案规定的研究程序和访视计划。 排除标准: 1) 抗-HAVIgM、抗-HCV、抗-HDV IgM 或抗-HEV IgM 阳性; 2) 抗-CMV IgM、抗-EBV IgM 或抗-HIV 阳性; 3) 抗核抗体滴度$>1:160$; 4) 肝癌、疑似肝癌者或肝硬化患者; 5) 有以下系统疾病或既往史有研究者认为不宜参加本试验的严重疾病, 如: - 心血管系统: 不稳定或明显的心血管疾病, 如心绞痛、近期发作心肌梗塞、充血性心力衰竭、严重高血压、明显心律失常或心电图异常等; - 呼吸系统: 支气管扩张、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、呼吸衰竭等; - 内分泌及代谢性疾病: 糖尿病、药物控制不佳的甲状腺疾病等; - 其他: 自身免疫性疾病、活动性结核、恶性疾病（如肿瘤）、神经或精神疾病病史等。 6) 研究用药前 6 个月内曾用过抗乙肝病毒治疗药物（干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定等）及免疫调节剂（胸腺肽等）; 7) 近 3 个月内参加过任何药物临床研究者; 8) 过敏体质或可疑对本研究药物过敏; 9) 怀孕、哺乳期或研究期间计划怀孕的女性患者; 10) 有酗酒（饮酒 5 年以上, 每天酒精含量男性大于 40g, 女性大于 20g）及已知药物依赖者; 11) 器官移植史（除外角膜移植和毛发种植）; 12) 存在任何其它研究者认为不适合入选本研究或完成研究的因素。
受试药物的规格、批号、用法用量	规格: 治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗 $\epsilon\text{PA-44}$, 300 μg/支 批号: 20080601、20081001、20081101、20081201 用法: 上臂皮下注射 用量: 1) $\epsilon\text{PA-44600}\mu\text{g}$ 组: 分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射 $\epsilon\text{PA-44600}\mu\text{g}$; 2) $\epsilon\text{PA-44900}\mu\text{g}$ 组: 分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射 $\epsilon\text{PA-44900}\mu\text{g}$;

	3) 安慰剂对照组：不注射受试药物。
对照药物的规格、批号、用法用量	规格：空脂质体：300ug/支 批号：20080801、20080901、20081101 用法：上臂皮下注射 用量： 1) εPA-44600μg 组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射相当于 300μg 试验药物的空脂质体； 2) εPA-44900μg 组：不注射安慰剂空脂质体； 3) 安慰剂对照组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射相当于 900μg 试验药物的空脂质体。
评估标准	疗效评价： 主要疗效指标： 主要疗效指标是随访至第 76 周，发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例。 次要疗效指标： 次要疗效指标包括患者病毒、血清等指标，需要计算各指标的应答率，同时进行事件及发生时间分析： 1) 第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的血清学应答： – 发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例 – HBeAg 阴转，但未出现抗-HBe 的患者比例 – 发生血清抗-HBe 阳转患者比例 – HBeAg 滴度变化 2) 第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的病毒学应答情况： – 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 1 个对数级的患者比例 – 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 2 个对数级的患者比例 – 血清 HBV DNA 定量$<2.93 \times 10^4$ IU/ml 的患者比例 – 血清 HBV DNA 较基线下降的变化值 3) 各观察时间点生化学应答，指 ALT 水平降至正常范围内： – ALT 恢复正常的受试者比例 – ALT 在用药后不同时间的变化 安全性指标： 评价研究过程中的不良事件及异常实验室检查结果，并评估生命体征、体格检查、心电图等变化。研究中独立的安全监测委员会，将进行不良事件的评价。 判断标准：

	慢性乙型肝炎诊断标准：HBsAg 阳性超过 6 个月（2005 年版“慢性乙型肝炎防治指南”）。
统计方法	计量数据的描述性统计将提供人数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值，分类数据的描述性统计将提供各类别的例数和百分比。所有的病例报告记录，都将使用进入研究（Enrolled）人群，生成对应的数据清单。所有的统计检验均采用双侧检验，P-值小于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。
结果和结论	疗效结果： 本研究主要疗效指标是随访至第 76 周，发生 HBeAg/抗 HBe 血清转换的患者比例。安慰剂组、εPA-44600μg 组和 εPA-44900μg 组的转换率分别为 28.2%（33/117）、30.0%（36/120）和 29.1%（34/117）。安慰剂组对照 εPA-44600μg 组和 εPA-44900μg 组，HBeAg/抗 HBe 血清转换率在双侧 CMH 检验下，对 0.05 的检验水平均未见显著统计学差异。安慰剂组对照 εPA-44 600μg 组比率比为 1.1（P= 0.79），对照 εPA-44 900μg 组比率比为 1.0（P = 0.87）。εPA-44 600μg 组对照 εPA-44900μg 组，血清转换率亦无显著统计学差异，比率比为 1.0（P = 0.86）。 研究期间，在不同时间观察点的 HBeAg/抗 HBe 血清转换率，安慰剂组从第 12 周的 5.1%（6/117）持续升高到第 76 周的 27.4%（32/117），εPA-44 600μg 组从 6.7%（8/120）升高到 29.2%（35/120），εPA-44 900μg 组则从 6.0%（7/117）升高到 28.2%（33/117）。安慰剂组对照 εPA-44 600μg 组和 εPA-44900μg 组在双侧 CMH 检验下，对 0.05 的检验水平均未见显著统计学差异，两个剂量组间也未见显著统计学差异。 研究期间安慰剂组、εPA-44600ug 组和 εPA-44900ug 组均未见单纯血清 HBeAg 转阴（指只出现 HBeAg 转阴，无抗 HBe 转阳）的受试者，仅在研究结束时，即第 76 周时，安慰剂组和 εPA-44900ug 组各出现 1 例受试者发生 HBeAg 转阴，无抗 HBe 转阳。在第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察点，安慰剂对照 εPA-44 600μg 组和 εPA-44900μg 组，抗 HBe 转阳率及 HBeAg 滴度相比基线的变化值等血清学指标均未见显著性差异。 在第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点，血清 HBV DNA 载量下降≥1 个对数级的受试者比例，以及 DNA 载量≥2 个对数级的受试者比例，以及 HBV DNA 载量<2.93×10⁴IU/mL 的受试者比例，在安慰剂组、εPA-44600μg 组和 εPA-44900μg 组中均呈递增趋势，但各治疗组间基于双侧 CMH 检验，在 0.05 检验水平下无显著性统计学差异。 在第 4、8、12、28、32、40、52、64、76 周时，ALT 恢复正常的受试者比例，在安慰剂组从 6.8%（8/117）持续升高到第 76 周的 40.2%（47/117），εPA-44 600μg 组从 10.0%（12/120）升高到 41.7%（50/120），εPA-44 900μg 组则从 3.4%（4/117）升高到 38.5%（45/117）。安慰剂组对照 εPA-44 600μg 组和 εPA-44900μg 组，对双侧 CMH 检验在 0.05 的检验水平下均未见显著统计学差异，两个剂量组间也未见显著统计学差异。

	在分析基线 ALT 对 HBeAg 血清转换率和 HBeAg 转阴率的分析中，显示，基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍时，安慰剂组、εPA-44600ug 组和 εPA-44900ug 组间差异不明显。在 ALT 为正常值上限 5-10 倍时，安慰剂组、εPA-44600ug 组和 εPA-44900ug 组，在各访视点的 HBeAg 血清转换率和 HBeAg 转阴率，都表现为随访视周增加而有持续升高，且 εPA-44600ug 组和 εPA-44900ug 组在各访视点均高于安慰剂组，εPA-44900ug 组较安慰剂组有明显升高。在访视第 28 周 HBeAg 血清转换率，εPA-44900ug 组应答率为 30%，安慰剂组应答率为 8.8%，其差异有统计学意义（P=0.03），在其他访视点，虽然 HBeAg 血清转换率 εPA-44900ug 组高于安慰剂组，但未显示出统计学差异。同样在基线 ALT 分组为正常值上限 2-5 倍和 5-10 倍，观察 HBV DNA 载量下降≥2 个对数级的受试者比例，在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势，但三组间相比无统计学差异。 安全性结果： 本研究中 50.0%（180/360）受试者至少发生 1 例不良事件。其中，安慰剂组至少发生 1 例不良事件的受试者比例为 45.8%（55/120），εPA-44 600μg 组和 εPA-44900μg 组的发生率均略高于安慰剂组，分别为 54.2%（65/120）和 50.0%（60/120）。本研究共有 3 例受试者因不良事件而提前退出，均发生在 εPA-44 药物治疗组，其中，εPA-44 600μg 组发生 1 例，εPA-44900μg 组发生 2 例。大多数不良事件为轻度或中度不良事件，安慰剂组、εPA-44 600μg 组和 εPA-44900μg 组发生轻度或中度不良事件的受试者比例分别为 94.5%（52/55）、98.5%（64/65）和 98.3%（59/60）。安慰剂组发生不良事件中，经研究者判断，10.8%（13/120）与研究药物有关，低于 εPA-44 600ug 组的 25.0%（30/120）和 εPA-44 900ug 组的 28.3%（34/120）。与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应，在各种单一出现的注射部位各种反应中，有注射部位痛、注射部位瘙痒，其他注射部位反应在各治疗组中发生率均较低，且未见明显差异。其他与研究药物相关的不良事件的发生率比较低，在各研究组中的发生率均在 1-2%之间。 对不良事件进行医学编码后，发生频率最高的器官系统为全身性疾病及给药部位各种反应，主要有乏力和注射部位各种反应，感染及侵染类疾病，主要有鼻咽炎、上呼吸道感染，及胃肠系统疾病，主要有恶心、腹泻。其中，注射部位各种反应在安慰剂组的发生率 10.8%（13/120）明显低于 εPA-44 600ug 组的 25.0%（30/120）和 εPA-44 900ug 组的 28.3%（34/120），其他不良事件在各治疗组间无明显差异。 本研究中共有 6 例受试者发生 7 例次严重不良事件，其中，安慰剂组发生 4 例次，εPA-44600μg 组 1 例次，εPA-44900μg 组 2 例次（同一例受试者 045）。经研究者判断，2 例次严重不良事件与研究药物有关，分别为，εPA-44900μg 组的受试者 045，发生严重不良事件为慢性乙型肝炎加重；另一例为安慰剂组的受试者 157 发生肝功能异常。本研究未发生死亡事件。 结论： 治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗单独治疗慢性乙型肝炎，治疗剂量
--	--

	从 600ug 每次提高到 900ug 每次时,在主要疗效指标和次要疗效指标中,无显著疗效。在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍的受试者中,显示在 HBeAg 血清转换率,εPA-44600ug 组和 εPA-44900ug 组在各访视点均高于安慰剂组,εPA-44900ug 组较安慰剂组升高明显,差异无统计学意义。仅在第 28 周访视 HBeAg 血清转换率,显示其差异有统计学意义;在基线 ALT 分组为正常值上限 2-5 倍和 5-10 倍观察 HBV DNA 载量下降≥2 个对数级的受试者比例,在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势,但三组间相比无统计学差异。慢性乙型肝炎患者注射治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗安全性和耐受性良好。与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应,单一出现的注射部位反应有注射部位痛、注射部位瘙痒。
--	--

二、“治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗”对本公司的影响及存在的风险

公司将尽快就单独用药组项目相关事项与相关各方及专家进行沟通,就单独用药组项目是否继续进行后续研究进行评估,并同时就目前尚在进行的联合用药组项目进行研究评估。因此“治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗”是否进行后续研究或继续推进存在重大不确定性和重大风险,本公司再次提请投资者注意投资风险。

三、“治疗用（合成肽）乙肝疫苗研究”后续信息披露

本公司将严格按照《上市公司信息披露管理办法》和《上海证券交易所股票上市规则》的规定,对“治疗用（合成肽）乙肝疫苗研究”发生的相关重大进展及时履行信息披露义务。

特此公告。

重庆啤酒股份有限公司

董 事 会

2012 年 4 月 17 日

治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗治疗慢性乙型肝炎的疗效及
安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究

方案编号：71006.01

临床试验总结报告

1 封面标题 (略)

研究题目	治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究。
研究编号	71006.01
研究药物通用名	治疗用（合成肽）乙肝疫苗
研究开始日期	2009 年 01 月 11 日
研究完成日期	2011 年 11 月 27 日
药品注册申请人	重庆佳辰生物工程有限公司 (盖章)
	中国人民解放军第三军医大学 (盖章)
主要研究者	签名: _____ 日期: _____
研究负责单位	(盖章)
申请人联系人	重庆佳辰生物工程有限公司 联系人: 地址: 重庆市大渡口区八桥镇建桥工业园金桥路 15 号 邮编: 电话: 电子邮箱:
	中国人民解放军第三军医大学 联系人: 地址: 邮编: 电话: 电子邮箱:
统计学负责人	单位: RPS 医药科技（北京）有限公司 (盖章) 签名: _____ 日期: _____

报告日期	2012 年 4 月 3 日
原始资料保存地点 (略)	原始资料保存于各研究中心及申办方处
	01 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	02 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	03 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	04 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	05 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	06 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	07 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	08 中心： 联系人： 联系地址： 邮编：
	09 中心： 联系人： 联系地址：

	邮编:
	10 中心: 联系人: 联系地址: 邮编:
	11 中心: 联系人: 联系地址: 邮编:
	12 中心: 联系人: 联系地址: 邮编:
	13 中心: 联系人: 联系地址: 邮编:
	14 中心: 联系人: 联系地址: 邮编:
	15 中心: 联系人: 联系地址: 邮编:
	16 中心: 联系人: 联系地址: 邮编:
	申办方: 重庆佳辰生物工程有限公司 联系人: 联系地址: 邮编:

2 目录

1 封面标题.....	1
2 目录.....	4
2.1. 表格目录.....	7
2.2. 图表目录.....	8
3 研究摘要.....	9
4 伦理学.....	14
5 试验研究人员.....	15
6 缩略语.....	19
7 引言.....	20
8 试验目的.....	20
8.1 主要目的.....	21
8.2 次要目的.....	21
9 试验管理.....	21
10 试验设计.....	22
10.1 试验总体设计及方案的描述.....	22
10.2 试验设计及对照组选择的考虑.....	22
10.3 研究对象的选择.....	23
10.3.1 入选标准.....	23
10.3.2 排除标准.....	23
10.3.3 受试者剔除标准及随访观察.....	24
10.4 试验过程.....	24
10.4.1 研究给药方案.....	24
10.4.2 试验药物.....	25
10.4.3 分组方法.....	25
10.4.4 试验用药剂量选择依据及用药时间.....	26
10.4.5 盲法及紧急破盲.....	26
10.4.6 既往及伴随用药.....	26
10.4.7 治疗依从性.....	27
10.5 有效性和安全性指标.....	27
10.5.1 有效性和安全性评估及流程图.....	27
10.5.2 有效性和安全性指标的准确性、可靠性和相关性.....	31
10.5.3 有效性主要终点.....	31
10.6 数据质量保证.....	31
10.7 统计处理方案及样本量确定.....	31
10.7.1 统计及分析计划.....	31
10.7.2 样本量确定.....	32

10.8 方案修订	32
10.9 期中分析	33
11 研究对象.....	34
11.1 受试者描述	34
11.2 试验方案偏离	35
12 有效性分析.....	36
12.1 分析数据集	36
12.1.1 意向性治疗（ITT）人群.....	36
12.1.2 符合方案（PP）人群	36
12.1.3 安全性人群.....	38
12.2 人口统计学及其他基线特征	38
12.3 用药依从性	39
12.4 合并用药	39
12.5 有效性分析	40
12.5.1 主要疗效分析.....	40
12.5.2 次要疗效分析.....	42
12.5.3 有效性小结.....	59
13 安全性评估.....	60
13.1 药物暴露程度	60
13.2 不良事件	60
13.2.1. 不良事件总结.....	60
13.2.2. 不良事件描述.....	61
13.3. 死亡、其他严重不良事件和重要不良事件	65
13.4. 实验室检查、生命体征、体格检查及其他与安全性相关的临床观察评估.....	66
13.5. 妊娠	66
13.6. 安全性小结	66
14 讨论和结论.....	67
14.1 讨论	67
14.2 结论	69
15 有关试验中特别情况的说明.....	69
16 参考文献.....	71
17 附件.....	72
17.1 伦理委员会批件	72
17.2 知情同意书样稿	72
17.3 临床研究单位情况及资格，主要研究人员的姓名、单位、资格、在研究中的职责及其简历	72

17.4 临床试验研究方案、方案的修改内容及伦理委员会对修改内容的批准件..... 72

17.5 病例报告表（CRF）样本..... 72

17.6 总随机表..... 72

17.7 试验用药品检验报告书及试制记录（包括安慰剂）..... 72

17.8 阳性对照药的说明书，受试药（如为已上市药品）的说明书..... 72

17.9 试验药物包括多个批号时，每个受试者使用的药物批号登记表（不适用）..... 72

17.10 严重不良事件及主要研究者认为需要报告的重要不良事件的病例报告..... 72

17.11 统计分析报告..... 72

17.12 多中心临床试验的多中心小结表..... 72

17.13 主要参考文献的复印件..... 72

17.14 其他..... 72

2.1. 表格目录

表 11.2.-1 方案偏离总结	36
表 12.1.1.-1 未纳入意向性治疗 (ITT) 人群的受试者	36
表 12.1.2.-1 未纳入符合方案 (PP) 人群的受试者	37
表 12. 2. -1 人口统计学及其他基线特征 - 安全性人群.....	38
表 12. 3. -1 受试者用药依从性.....	39
表 12. 5. 1. -1 结束点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率及组间比较 - ITT 人群	41
表 12.5.1.-2 终点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率及组间比较 - PP 人群	41
表 12. 5. 2. 2. -1 第 12、28、32、40、52、64、76 周, HBeAg/抗-HBe 血清学转换率及组间比较- ITT 人群.....	43
表 12. 5. 2. 2. -3 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清学抗-HBe 转阳率及组间比较 - ITT 人群	45
表 12. 5. 2. 2. -4 第 12、28、32、40、52、64、76 周, HBeAg 滴度较基线的变化值及组间比较 - ITT 人群.....	46
表 12. 5. 2. 3. -1 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 1 个对数级的病毒学应答率及组间比较 - ITT 人群.....	47
表 12. 5. 2. 3. -2 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 2 个对数级的病毒学应答率及组间比较 - ITT 人群.....	49
表 12. 5. 2. 3. -3 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL 的病毒学应答率及组间比较 - ITT 人群.....	50
表 12. 5. 2. 3. -4 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量较基线值的变化值及组间比较 - ITT 人群.....	52
表 12. 5. 2. 4. -1 第 4、8、12、28、32、40、52、64、76 周时, ALT 恢复正常的应答率及组间比较 - ITT 人群.....	53
表 12. 5. 2. 5.-1 按基线 ALT 分组在各访视点的 HBeAg 血清转换率-ITT 人群.....	55
表 12. 5. 2. 5-2 按基线 ALT 分组在各访视点的 HBeAg 转阴率-ITT 人群.....	56
表 12.5.2.5-3: 按基线 ALT 分组在各访视点的 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的受试者比率-ITT 人群.....	58
表 13. 1. -1 受试者药物暴露程度.....	60
表 13. 2. 1. -1 不良事件总结.....	61
表 13. 2. 2. 1. -1 按发生器官系统分类的不良事件的受试者比例, n (%)	62
表 13. 2. 2. 2. -1 按首选术语分类的不良事件的受试者比例.....	63
表 13. 2. 2. 3. -1 与研究药物相关的不良事件.....	64
表 13. 3. -1 严重不良事件列表.....	65
表 13. 5. -1 妊娠情况汇总.....	66

2.2. 图表目录

图 10.5.1.-1 评估流程图 30

图 11.1.-1 受试者分配 34

图 12.5.2.1.-1 HBeAg 和抗-HBe 血清转换的 Kaplan-Meier 图 - ITT 人群 42

3 研究摘要

药品注册申请人	重庆佳辰生物工程有限公司
	中国人民解放军第三军医大学
研究药物名称	治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（εPA-44）
研究名称	治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（εPA-44）治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究
临床试验分期	II 期临床试验
主要研究人员	
该研究发表论文	暂无
研究时间	开始时间: 2009 年 01 月 11 日
	结束时间: 2011 年 11 月 27 日
研究目的	主要目的: 评价慢性乙型肝炎患者单用 εPA-44 的疗效 次要目的: 观察慢性乙型肝炎患者单用 εPA-44 的安全性和耐受性, 并为后续临床试验探索最合理的剂量和疗程
研究方法	多中心、随机、双盲、安慰剂对照
受试者数目（计划的和分析的）	计划入组: 360 例受试者 分析人数: 360 例受试者
入选及排除标准	入选标准 1) 年龄 18-65 岁, 性别不限; 2) 符合 2005 年版的“慢性乙型肝炎防治指南”的慢性乙型肝炎诊断标准 (HBsAg 阳性超过 6 个月), 且 - HBV DNA 大于 2.93×10^4 IU/mL; - HBeAg 阳性, HBsAb 阴性; - ALT 在正常值上限的 2-10 倍之间; 3) HLA-A₂ 阳性; 4) 具有下列血液学和血液生化指标的代偿性肝病: - 白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9$/L; - 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9$/L; - 血小板 $\geq 80 \times 10^9$/L; - 血红蛋白 ≥ 110g/L; - 总胆红素 ≤ 1.5 倍的正常值上限;

	- 白蛋白不低于正常值下限; - 血尿素氮未超过正常值上限; - 肌酐未超过正常值上限; - 凝血酶原时间延长≤ 3 秒, 部分凝血活酶时间在正常值范围内; - 空腹血糖≤ 7.0mmol/L; 5) TSH在正常值范围内; 6) 甲胎蛋白≤ 20ng/mL; 7) 育龄期受试者(包括女性和男性病人的女伴)在研究期间能采取有效的避孕措施; 8) 理解并自愿签署经伦理委员会批准的知情同意书; 9) 能够遵守方案规定的研究程序和访视计划。 排除标准: 1) 抗-HAVIgM、抗-HCV、抗-HDVIgM 或抗-HEVIgM 阳性; 2) 抗-CMVIgM、抗-EBVIgM 或抗-HIV 阳性; 3) 抗核抗体滴度$>1:160$; 4) 肝癌、疑似肝癌者或肝硬化患者; 5) 有以下系统疾病或既往史有研究者认为不宜参加本试验的严重疾病, 如: - 心血管系统: 不稳定或明显的心血管疾病, 如心绞痛、近期发作心肌梗塞、充血性心力衰竭、严重高血压、明显心律失常或心电图异常等; - 呼吸系统: 支气管扩张、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、呼吸衰竭等; - 内分泌及代谢性疾病: 糖尿病、药物控制不佳的甲状腺疾病等; - 其他: 自身免疫性疾病、活动性结核、恶性疾病(如肿瘤)、神经或精神疾病病史等。 6) 研究用药前 6 个月内曾用过抗乙肝病毒治疗药物(干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定等)及免疫调节剂(胸腺肽等); 7) 近 3 个月内参加过任何药物临床研究; 8) 过敏体质或可疑对本研究药物过敏; 9) 怀孕、哺乳期或研究期间计划怀孕的女性患者; 10) 有酗酒(饮酒 5 年以上, 每天酒精含量男性大于 40g, 女性大于 20g)及已知药物依赖者; 11) 器官移植史(除外角膜移植和毛发种植); 12) 存在任何其它研究者认为不适合入选本研究或完成研究的因素。
受试药物的规格、批号、用法	规格: 治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗 ePA-44, 300ug/支

用量	批号：20080601、20081001、20081101、20081201 用法：上臂皮下注射 用量： 1) εPA-44 600μg 组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射 εPA-44 600μg； 2) εPA-44 900μg 组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射 εPA-44 900μg； 3) 安慰剂对照组：不注射受试药物。
对照药物的规格、批号、用法用量	规格：空脂质体：300ug/支 批号：20080801、20080901、20081101 用法：上臂皮下注射 用量： 1) εPA-44 600μg 组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射相当于 300μg 试验药物的空脂质体； 2) εPA-44 900μg 组：不注射安慰剂空脂质体； 3) 安慰剂对照组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周注射相当于 900μg 试验药物的空脂质体。
评估标准	疗效评价： 主要疗效指标： 主要疗效指标是随访至第 76 周，发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例。 次要疗效指标： 次要疗效指标包括患者病毒、血清等指标，需要计算各指标的应答率，同时进行事件及发生时间分析： 1) 第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的血清学应答： - 发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例 - HBeAg 阴转，但未出现抗-HBe 的患者比例 - 发生血清抗-HBe 阳转患者比例 - HBeAg 滴度变化 2) 第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的病毒学应答情况： - 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 1 个对数级的患者比例 - 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 2 个对数级的患者比例 - 血清 HBV DNA 定量$<2.93 \times 10^4$ IU/mL 的患者比例 - 血清 HBV DNA 较基线下降的变化值

	3) 各观察时间点生化应答, 指 ALT 水平降至正常范围内: - ALT 恢复正常的受试者比例 - ALT 在用药后不同时间的变化 安全性指标: 评价研究过程中的不良事件及异常实验室检查结果, 并评估生命体征、体格检查、心电图等变化。研究中独立的安全监测委员会, 将进行不良事件的评价。 判断标准: 慢性乙型肝炎诊断标准: HBsAg 阳性超过 6 个月 (2005 年版“慢性乙型肝炎防治指南”)。
统计方法	计量数据的描述性统计将提供人数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值, 分类数据的描述性统计将提供各类别的例数和百分比。所有的病例报告记录, 都将使用进入研究 (Enrolled) 人群, 生成对应的数据清单。所有的统计检验均采用双侧检验, P 值小于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。
结果和结论	疗效结果: 本研究主要疗效指标是随访至第 76 周, 发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例。安慰剂组、εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组的转换率分别为 28.2% (33/117)、30.0% (36/120) 和 29.1% (34/117)。安慰剂组对照 εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组, HBeAg/抗-HBe 血清转换率在双侧 CMH 检验下, 对 0.05 的检验水平均未见显著统计学差异。安慰剂组对照 εPA-44 600μg 组比率为 1.1 (P = 0.79), 对照 εPA-44 900μg 组比率为 1.0 (P = 0.87)。εPA-44 600μg 组对照 εPA-44 900μg 组, 血清转换率亦未见显著统计学差异, 比率为 1.0 (P = 0.86)。 研究期间, 在不同时间观察点的 HbeAg/抗-Hbe 血清转换率, 安慰剂组从第 12 周的 5.1% (6/117) 持续升高到第 76 周的 27.4% (32/117), εPA-44 600μg 组从 6.7% (8/120) 升高到 29.2% (35/120), εPA-44 900μg 组则从 6.0% (7/117) 升高到 28.2% (33/117)。安慰剂组对照 εPA-44-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组在双侧 CMH 检验下, 对 0.05 的检验水平均未见显著统计学差异, 两个剂量组间也未见显著统计学差异。 研究期间安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组均未见单纯血清 HbeAg 转阴 (指只出现 HbeAg 转阴, 无抗-Hbe 转阳) 的受试者, 仅在研究结束时, 即第 76 周时, 安慰剂组和 εPA-44 900ug 组各出现 1 例受试者发生 HbeAg 转阴, 无抗-Hbe 转阳。在第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察点, 安慰剂对照 εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组, 抗-Hbe 转阳率及 HbeAg 滴度相比基线的变化值等血清学指标均未

	见显著性差异。 在第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点, 血清 HBV DNA 载量下降≥ 1 个对数级的受试者比例, 以及 DNA 载量≥ 2 个对数级的受试者比例, 以及 HBV DNA 载量$< 2.93 \times 10^4 \text{IU/mL}$ 的受试者比例, 在安慰剂组、$\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组中均呈递增趋势, 但各治疗组间基于双侧 CMH 检验, 在 0.05 检验水平下无显著性统计学差异。 在第 4、8、12、28、32、40、52、64、76 周时, ALT 恢复正常的受试者比例, 在安慰剂组从 6.8% (8/117) 持续升高到第 76 周的 40.2% (47/117), $\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组从 10.0% (12/120) 升高到 41.7% (50/120), $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组则从 3.4% (4/117) 升高到 38.5% (45/117)。安慰剂组对照 $\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组, 对双侧 CMH 检验在 0.05 的检验水平下均未见显著统计学差异, 两个剂量组间也未见显著统计学差异。 在分析基线 ALT 对 HbeAg 血清转换率和 HbeAg 转阴率的分析中, 显示, 基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍时, 安慰剂组、$\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组间差异不明显。在 ALT 为正常值上限 5-10 倍时, 安慰剂组、$\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组, 在各访视点的 HbeAg 血清转换率和 HbeAg 转阴率, 都表现为随访视周增加而有持续升高, 且 $\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组在各访视点均高于安慰剂组, $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组较安慰剂组有明显升高。在访视第 28 周 HbeAg 血清转换率, $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组应答率为 30%, 安慰剂组应答率为 8.8%, 其差异有统计学意义 ($P = 0.03$), 在其他访视点, 虽然 HbeAg 血清转换率 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组高于安慰剂组, 但未显示出统计学差异。同样在基线 ALT 分组为正常值上限 2-5 倍和 5-10 倍, 观察 HBV DNA 载量下降≥ 2 个对数级的受试者比例, 在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势, 但三组间相比无统计学差异。 安全性结果: 本研究中 50.0% (180/360) 受试者至少发生 1 例不良事件。其中, 安慰剂组至少发生 1 例不良事件的受试者比例为 45.8% (55/120), $\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组的发生率均略高于安慰剂组, 分别为 54.2% (65/120) 和 50.0% (60/120)。本研究共有 3 例受试者因不良事件而提前退出, 均发生在 $\epsilon\text{PA-44}$ 药物治疗组, 其中, $\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组发生 1 例, $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组发生 2 例。大多数不良事件为轻度或中度不良事件, 安慰剂组、$\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组发生轻度或中度不良事件的受试者比例分别为 94.5% (52/55)、98.5% (64/65) 和 98.3% (59/60)。安慰剂组发生不良事件中, 经研究者判断, 10.8% (13/120) 与研究药物有关, 低于 $\epsilon\text{PA-44 } 600\mu\text{g}$ 组的 25.0% (30/120) 和 $\epsilon\text{PA-44 } 900\mu\text{g}$ 组的 28.3% (34/120)。与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应, 在各种单一出现的注
--	---

	射部位各种反应中, 有注射部位痛、注射部位瘙痒, 其他注射部位反应在各治疗组中发生率均较低, 且未见明显差异。其他与研究药物相关的不良事件的发生率比较低, 在各研究组中的发生率均在 1-2%之间。 对不良事件进行医学编码后, 发生频率最高的器官系统为全身性疾病及给药部位各种反应, 主要有乏力和注射部位各种反应, 感染及侵染类疾病, 主要有鼻咽炎、上呼吸道感染, 及胃肠系统疾病, 主要有恶心、腹泻。其中, 注射部位各种反应在安慰剂组的发生率 10.8% (13/120) 明显低于 εPA-44 600ug 组的 25.0% (30/120) 和 εPA-44 900ug 组的 28.3% (34/120), 其他不良事件在各治疗组间无明显差异。 本研究中共有 6 例受试者发生 7 例次严重不良事件, 其中, 安慰剂组发生 4 例次, εPA-44 600μg 组 1 例次, εPA-44 900μg 组 2 例次 (同一例受试者 045)。经研究者判断, 2 例次严重不良事件与研究药物有关, 分别为, εPA-44 900μg 组的受试者 045, 发生严重不良事件为慢性乙型肝炎加重; 另一例为安慰剂组的受试者 157 发生肝功能异常。本研究未发生死亡事件。 结论: 治疗用 (合成肽) 乙型肝炎疫苗单独治疗慢性乙型肝炎, 治疗剂量从 600ug 每次提高到 900ug 每次时, 在主要疗效指标和次要疗效指标中, 无显著疗效。在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍的受试者中, 显示在 HbeAg 血清转换率, εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组在各访视点均高于安慰剂组, εPA-44 900ug 组较安慰剂组升高明显, 差异无统计学意义, 仅在第 28 周访视 HbeAg 血清转换率, 显示其差异有统计学意义; 在基线 ALT 分组为正常值上限 2-5 倍和 5-10 倍观察 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的受试者比例, 在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势, 但三组间相比无统计学差异。慢性乙型肝炎患者注射治疗用 (合成肽) 乙型肝炎疫苗安全性和耐受性良好。与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应, 单一出现的注射部位反应有注射部位痛、注射部位瘙痒。
报告日期	2012 年 4 月 3 日

4 伦理学

特此声明本研究获得了各研究中心伦理委员会、政府药监局批准, 研究者执行是绝对符合医疗道德。

确认该临床试验是在依据《赫尔辛基宣言》和《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 科学和道德原则指导下实施的, 试验研究开始前, 临床试验方案、CRF、知情同意书均得到伦理委员会的批准, 通过知情同意和知情同意书来保障受试者的权益、安全和健康, 同时制定严格受试者的选择、排除病例的标准, 保证试验研究的道德原则。全部受试者在加入研究前, 已向其详细解释研究详情, 并给予充足时间考虑、自愿同意参加, 并签署知情同意书。伦理委员会批件 (见附件 17.1)、知情同意书样本 (见附件 17.2)、CRF 样本 (见附件 17.5) 均见附件。

5 试验研究人员（略）

主要研究者	
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
合作研究者（排名不分先后）	
1. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
2. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
3. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
4. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
5. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
6. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
7. 姓名	
单位及地址	地址：

	邮编：
8. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
9. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
10. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
11. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
12. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
13. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
14. 姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
中心实验负责人	
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
统计学分析负责人	

姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
临床试验报告撰写负责人	
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
临床试验总结报告审阅人	
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	

单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：
姓名	
单位及地址	地址： 邮编：

6 缩略语

缩略语	中文全称
ALT	丙氨酸氨基转氨酶
AST	天门冬氨酸转氨酶
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRF	病例报告表
CTL	细胞毒性 T 淋巴细胞
DNA	脱氧核糖核酸
GCP	药物临床试验质量管理规范
HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原
HBV	乙型肝炎病毒
HBV Pre-S ₂	乙型肝炎病毒前-S ₂ 抗原
HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原
HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体
HLA-A ₂	人类白细胞抗原表型 A ₂
ICH	国际协调会议
ITT	意向性治疗
IU	国际标准单位
抗-CMV IgM	巨细胞病毒 IgM 抗体
抗-EBV IgM	EB 病毒 IgM 抗体
抗-HBe	乙型肝炎病毒 e 抗体
抗-HAV IgM	甲型肝炎病毒 IgM 抗体
抗-HCV	丙型肝炎病毒抗体
抗-HDV IgM	丁型肝炎病毒 IgM 抗体
抗-HEV IgM	戊型肝炎病毒 IgM 抗体
LOCF	最后观测值向前替换
OR	比率比
PP	符合方案
εPA-44	治疗用（合成肽）乙肝疫苗
TSH	促甲状腺激素
总 T ₃	总血清三碘甲腺原氨酸
总 T ₄	甲状腺素

7 引言

慢性乙型肝炎（HBV）呈世界性流行，但不同地区 HBV 流行的强度差异很大。我国属 HBV 高流行区，一般人群的 HBsAg 阳性率为 9.09%，其治愈困难，预后差，严重危害健康。目前对于 HBV 的治疗主要包括抗病毒治疗、免疫调节治疗、抗炎治疗和抗纤维化治疗。国内外公认有效的抗-HBV 药物主要包括干扰素类和核苷（酸）类似物，各有其优缺点。干扰素类的优点是疗程相对固定，HBeAg 血清转换率较高，疗效相对持久，耐药变异较少；其缺点是需要注射给药，不良反应较明显，不适于肝功能失代偿者；核苷（酸）类的优点是口服给药，抑制病毒作用强，不良反应少而轻微，可用于肝功能失代偿者，其缺点是疗程相对不固定，HBeAg 血清转换率低，疗效不够持久，长期应用可产生耐药变异，停药后可出现病情恶化等。

因此，近年来，国内外在积极探索研发抗-HBV 新药。研究阐明，在 HBV 的抗原中，核心抗原所诱发的 CTL（细胞毒性 T 淋巴细胞）反应与感染的转归相关性最好。但国内外多家实验室直接采用天然 CTL 表位多肽免疫 HBV 感染个体，不能有效诱导 CTL 应答。表明单一表位的多肽并不是构建治疗性疫苗的一种有效形式。

本研究药物为治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（εPA-44）是由重庆佳辰生物工程有限公司和中国人民解放军第三军医大学联合研制的国家一类新生物制品。是以 HBV 抗原表位图谱为基础，按照不同类型表位、不同抗原来源表位、不同的连接顺序、不同的化学修饰基团等，采用基于表位的疫苗设计方案进行设计、筛选的多肽免疫原。其主要作用是刺激人体产生特异性细胞免疫，通过特异性毒性 T 细胞消除 HBV 感染。

εPA-44 是一个水不溶性多肽，经过临床前药理学、药理毒理学研究证实本产品达到设计要求，动物实验结果表明可诱导 Th₁ 极化、诱导产生 HBV 特异性细胞毒效应并抑制 HBV 复制和抗原分泌，对 HBV 慢性持续性感染状态有较好的治疗效果，在动物毒理评价实验中证明安全性好。经 I 期临床研究显示可有效激发健康受试者针对疫苗的特异性体液免疫应答和特异性细胞免疫应答；在 46 例的 II 期临床预试验中观察到 HBV DNA（乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸）拷贝数下降 2 个或 2 个以上对数级的患者；在 I 期和 II 期的临床预试验中观察到的主要不良反应是注射局部红肿、疼痛、硬结、皮疹、发热等。

该 II 期临床研究自 2009 年 1 月 11 日开始，2011 年 11 月 27 日结束，是以多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究，观察治疗慢性乙肝患者的疗效及安全性。

8 试验目的

本项研究的目的是评价慢性乙型肝炎患者单用 εPA-44 的疗效及安全性和耐受性。探索最佳剂量，并为后续临床试验确定合理的剂量、程序和疗程提供参考。

8.1 主要目的

评价慢性乙型肝炎患者单用 εPA-44 的疗效。

8.2 次要目的

观察慢性乙型肝炎患者单用 εPA-44 的安全性和耐受性, 并为后续临床试验探索最合理的剂量和疗程。

9 试验管理

研究者: 参与本临床研究的研究人员, 包括主要研究者、各研究中心负责人、中心实验室负责人、各研究中心参与本临床研究的相关人员、统计分析人员、总结报告撰写人员, 均遵循 GCP/ICH(药物临床试验质量管理规范/国际协调会议) 原则执行本临床研究。在开始本临床研究前, 上述研究人员均已接受执行本研究方案及本临床研究操作所需的培训, 在研究过程进行中严格按研究方案执行, 并统一接受 SFDA(国家食品药品监督管理局) 监管。临床研究单位情况及资格, 主要研究人员职责及其简历见附件 17.3。

研究药物管理: 研究药物的管理由研究者负责, 由各研究单位保存管理。研究药物的使用、递送、分发方式及储存条件的管理各研究单位均有专人负责并记录保存。研究期间按受试者序号发放药物, 该序号在整个研究过程中保持不变。药物管理人员及时、准确地填写药物使用登记表, 并将剩余的研究药物返回至申办者。

受试者数据采集: 研究者严格按方案要求采集受试者数据, 包括人口学资料、病史、体格检查、生命体征测量、实验室检查和中心实验室检查、伴随用药、不良反应等内容。全部数据如实记录在病例报告表(CRF)中。

临床监查: 临床研究中, 临床监查员根据 GCP 原则和 RPS 医药科技(北京)有限公司临床研究标准操作规程, 定期或根据实际情况拜访研究单位进行临床监查, 以保证研究方案的所有内容都得到严格遵守。具体内容包括: 在试验前确认试验承担单位已具有适当的条件, 包括人员配备与培训情况, 实验室设备齐全、运转良好, 具备各种与试验有关的检查条件, 估计有足够数量的受试者, 参与研究人员熟悉试验方案中的要求; 在试验过程中监查研究者对试验方案的执行情况, 确认在试验前取得所有受试者的知情同意书, 了解受试者的入选率及试验的进展状况, 确认入选的受试者合格, 且每例受试者均经过中心入组确认; 确认所有数据的记录与报告正确完整, 所有 CRF 填写正确, 并与原始资料一致。所有错误或遗漏均已改正或注明, 经研究者签名并注明日期。每一受试者的剂量改变、治疗变更、合并用药、间发疾病、失访、检查遗漏等均应确认并记录。核实入选受试者的退出与失访已在 CRF 中予以说明。

发生严重不良事件报告制度: 在临床试验过程中如发生严重不良事件, 研究者应立即报告独立的安全监测委员会, 对受试者采取及时适当的治疗措施, 同时报告药品监督管理部门、申办者和伦理委员会, 并在报告上签名及注明日期。同时, 应在 24 小时内电话和传真通知 RPS 医药科技(北京)有限公司的临床监查

员。并随访跟踪至该严重不良事件解决。

实验室质量控制: 本研究中乙型肝炎病毒血清标记物和 HBV DNA 均在本研究的中心实验室根据统一操作规程, 使用化学发光微粒子免疫分析法/电化学发光免疫分析法, 用雅培i2000SR/罗氏MolecularE170试剂进行检测。

统计/数据管理: 在每个研究中心完成 CRF 填写后, 临床监查员及时将其送至 RPS 医药科技(北京)有限公司的数据管理部门, 所有 CRF 均采用双录入的方式进行数据录入, 两份数据完全一致后再进行数据核查和统计分析。在此期间, 根据 CRF 上各数据的逻辑关系、是否违背方案、是否超出正常参考范围等对数据进行逻辑检查, 对脱落、缺失以及逻辑矛盾的数据共发出数据质疑表, 由研究者回答后再返回至数据管理部门。在盲态审核并认为所有数据质疑表均被正确解决后, 才锁定数据库并交由统计分析人员进行分析。

10 试验设计

10.1 试验总体设计及方案的描述

本研究共两个阶段, 第一阶段采用随机、双盲、安慰剂对照设计, 计划共入组 360 例慢性乙型肝炎患者, 符合入组标准的受试者按 1:1:1 比例随机分配入 2 个治疗组 1 个安慰剂组。第一阶段每位受试者的研究周期包括筛选期(-6 周内)、治疗期(第 0 周至第 28 周)和随访期(第 28 至第 76 周)。

第 76 周研究结束后, 受试者自愿决定, 是否进入开放设计的第二研究阶段(第二阶段研究方案见附件)。如受试者愿意继续参加第二研究阶段, 则按第二阶段研究方案继续试验。如果治疗无效, 并且不愿意继续参加研究, 则向第一阶段接受 εPA-44 600μg、εPA-44 900μg、安慰剂组患者免费提供一年国产阿德福韦酯。

10.2 试验设计及对照组选择的考虑

根据已完成 εPA-44 的 I 期临床试验(起始剂量为 150μg, 最大剂量为 1200μg, 每 3 周给药 1 次, 连续给药 3 次)的安全性评价结果表明, 未观察到明显毒副作用。300μg 组即见体液和细胞免疫应答, 各剂量组的免疫应答强度无明显差异, 故未见剂量相关性。另外, 据 II 期临床预试验(给药间隔 6 周, 给药次数 4 次)结果显示: εPA-44 600μg、900μg 单用组未出现严重不良反应、安全性良好并观察到慢性乙型肝炎患者病毒 DNA 拷贝数下降了 2 个或 2 个以上对数级的患者, 个体诱导的 HBV 特异性 CTL 应答和 IL-5 分泌增加并观察到抗-HBV Pre-S₂ 抗体应答。因此, 本项研究中注射 εPA-44 600μg 或 εPA-44 900μg 两个剂量, 共给药 6 次。另一组为安慰剂组, 以观察三组间的疗效和安全性。

10.3 研究对象的选择

10.3.1 入选标准

入选本研究的受试者必须符合下列所有条件：

- 1) 年龄 18-65 岁，性别不限；
- 2) 符合 2005 年版的“慢性乙型肝炎防治指南”的慢性乙型肝炎诊断标准（HBsAg 阳性超过 6 个月），且
 - HBV DNA 大于 2.93×10^4 IU/mL；
 - HBeAg 阳性，HBsAb 阴性；
 - ALT（丙氨酸氨基转氨酶）在正常值上限的 2-10 倍之间；
- 3) HLA-A₂（人类白细胞抗原表型 A₂）阳性；
- 4) 具有下列血液学和血液生化指标的代偿性肝病：
 - 白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9$ /L；
 - 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L；
 - 血小板 $\geq 80 \times 10^9$ /L；
 - 血红蛋白 ≥ 110 g/L；
 - 总胆红素 ≤ 1.5 倍的正常值上限；
 - 白蛋白不低于正常值下限；
 - 血尿素氮未超过正常值上限；
 - 肌酐未超过正常值上限；
 - 凝血酶原时间延长 ≤ 3 秒，部分凝血活酶时间在正常值范围内；
 - 空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L；
- 5) TSH 在正常值范围内；
- 6) 甲胎蛋白 ≤ 20 ng/mL；
- 7) 育龄期受试者（包括女性和男性病人的女伴）在研究期间能采取有效的避孕措施；
- 8) 理解并自愿签署经伦理委员会批准的知情同意书；
- 9) 能够遵守方案规定的研究程序和访视计划。

10.3.2 排除标准

受试者存在下列任何一种情况即不能进入本项研究：

- 1) 抗-HAVIgM、抗-HCV、抗-HDV IgM 或抗-HEV IgM 阳性；
- 2) 抗-CMV IgM、抗-EBV IgM 或抗-HIV 阳性；
- 3) 抗核抗体滴度 $> 1:160$ ；
- 4) 肝癌、疑似肝癌者或肝硬化患者；
- 5) 有以下系统疾病或既往史有研究者认为不宜参加本试验的严重疾病，如：

- 心血管系统: 不稳定或明显的心血管疾病, 如心绞痛、近期发作心肌梗塞、充血性心力衰竭、严重高血压、明显心律失常或心电图异常等;
 - 呼吸系统: 支气管扩张、支气管哮喘、慢性阻塞性肺病、呼吸衰竭等;
 - 内分泌及代谢性疾病: 糖尿病、药物控制不佳的甲状腺疾病;
 - 其他: 自身免疫性疾病、活动性结核、恶性疾病(如肿瘤)、神经或精神疾病病史等。
- 6) 研究用药前近 6 个月内曾用过抗乙肝病毒治疗药物(干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定等)及免疫调节剂(胸腺肽等);
 - 7) 近 3 个月内参加过任何药物临床研究者;
 - 8) 过敏体质或可疑对本研究药物过敏;
 - 9) 怀孕、哺乳期或研究期间计划怀孕的女性患者;
 - 10) 有酗酒(饮酒 5 年以上, 每天酒精含量男性大于 40g, 女性大于 20g)及已知药物依赖者;
 - 11) 器官移植史(除外角膜移植和毛发种植);
 - 12) 存在任何其它研究者认为不适合入选本研究或完成研究的因素。

10.3.3 受试者剔除标准及随访观察

受试者有权在研究的任何时候退出, 或者出现以下情况时, 需提前终止研究, 即被剔除出该研究:

- 1) 发生不良事件及严重不良事件, 经研究者判断认为不适宜继续进行研究的受试者;
- 2) 经主要研究者判断, 从受试者的受益/风险考虑, 受试者应退出研究的任何情况;
- 3) 受试者不能够或不愿意遵从研究方案(如用药, 评估等)。

如受试者没有提前退出, 完成第一阶段研究后, 按受试者自愿原则, 按第二阶段研究方案进入开放的第二阶段研究, 随访观察至 144 周。

10.4 试验过程

10.4.1 研究给药方案

在第 0、4、8、12、20、28 周访视时, 受试者应在医院皮下注射相应受试者序号的研究药物, 如下:

- 1) ϵ PA-44 600 μ g 剂量组: 2 支 ϵ PA-44 300 μ g + 1 支相当于 300 μ g 试验药物的空脂质体;
- 2) ϵ PA-44 900 μ g 剂量组: 3 支 ϵ PA-44 300 μ g;
- 3) 安慰剂组: 3 支, 相当于 300 μ g 试验药物的空脂质体/支。

- 4) 规格为 300 μ g/支的 ϵ PA-44 或空脂质体，每次共注射 3 支。分别用灭菌注射用水 1mL 溶解，在双侧上臂皮下各注射 2 次，共 4 个注射点，每个注射点的注射量为 0.75mL。

易善复：第 28 周注射疫苗后当日开始口服，每日三次，每次两粒，口服至 76 周。

10.4.2 试验药物

治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（ ϵ PA-44）

本研究药物为治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（ ϵ PA-44）是由重庆佳辰生物工程有限公司和中国人民解放军第三军医大学联合研制的国家一类新生物制品。是以 HBV 抗原表位图谱为基础，按照不同类型表位、不同抗原来源表位、不同的连接顺序、不同的化学修饰基团等，采用基于表位的疫苗设计方案进行设计、筛选的多肽免疫原。其主要作用是刺激人体产生特异性细胞免疫，通过特异性毒性 T 细胞消除 HBV 感染。 ϵ PA-44 是一个水不溶性多肽。

研究药物治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗（ ϵ PA-44）规格：300 μ g/支；外观：淡黄色疏松体，加水溶解为乳白色混悬液。贮存条件：2-8 $^{\circ}$ C 避光保存。本研究中使用 ϵ PA-44 批号为：20080601、20081001、20081101、20081201，每批次药物的有效期为二年半。

易善复

多烯磷脂酰胆碱胶囊，规格 228mg，由赛诺菲安万特（北京）制药有限公司生产。储存条件：封闭 25 $^{\circ}$ C 以下干燥处保存。

安慰剂

空白对照的空脂质体规格：300 μ g/支；外观：淡黄色疏松体，加水溶解为乳白色混悬液。贮存条件：2-8 $^{\circ}$ C 避光保存。本研究中使用安慰剂的批号为：20080801、20080901、20081101。

10.4.3 分组方法

本研究为第一阶段，共入组 360 例受试者，符合入组标准的受试者按 1:1:1 比例随机分为以下 3 组：

- 1) ϵ PA-44 600 μ g 组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周，注射 ϵ PA-44 600 μ g 和相当于 300 μ g 试验药物的空脂质体，第 28 周注射疫苗后当日开始每天口服易善复；
- 2) ϵ PA-44 900 μ g 组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周，注射 ϵ PA-44 900 μ g，第 28 周注射疫苗后当日开始每天口服易善复；
- 3) 安慰剂对照组：分别在第 0、4、8、12、20、28 周，注射相当于 900 μ g

试验药物的空脂质体，第 28 周注射疫苗后当日开始每天口服易善复。

10.4.4 试验用药剂量选择依据及用药时间

本项研究中采用注射 εPA-44 600μg 或 εPA-44 900μg 对慢性乙型肝炎患者进行治疗。剂量确定是基于以下考虑：

首先，根据已完成 εPA-44 的 I 期临床试验（起始剂量为 150μg，最大剂量为 1200μg，每 3 周给药 1 次，连续给药 3 次）的安全性评价结果表明，未观察到明显毒副作用。300μg 组即见体液和细胞免疫应答，各剂量组的免疫应答强度无明显差异，故未见剂量相关性。另外，II 期临床预试验（给药间隔 6 周，给药次数 4 次）结果显示：εPA-44 600μg、900μg 单用组未出现严重不良反应、安全性良好并观察到慢性乙型肝炎患者病毒 DNA 拷贝数下降了 2 个或 2 个以上对数级的患者，个体诱导的 HBV 特异性 CTL 应答和 IL-5 分泌增加并观察到抗-HBV Pre-S2 抗体应答。因此，本项研究中注射 εPA-44 600μg 或 εPA-44 900μg 两个剂量，共给药 6 次（前 4 次，给药间隔 4 周，后 2 次，给药间隔 8 周）。

10.4.5 盲法及紧急破盲

药物的随机编盲由生物统计学专业人员用统计软件模拟产生随机数字和相应的药物编码，然后按此编码将试验药和对照药进行分配包装，并准备相应编码的应急信件。最后将产生随机号码的计算机程序和药物编码作为盲底（总随机表见附件 17.6）。试验期间盲底不得拆阅。

随药物送至各研究单位的应急信件只有在该例受试者发生严重不良事件并且需查明所服药物的种类时，通知合同组织机构 RPS 医药科技（北京）有限公司的医学监查员。如果确认需要揭盲，由研究单位的主要研究者拆阅，即称为紧急揭盲。一旦揭盲，该患者将被终止试验。同时，应将处理结果通知合同组织机构 RPS 医药科技（北京）有限公司的医学监查员，研究人员还应在 CRF 中详细记录揭盲的理由、日期并签字。

10.4.6 既往及伴随用药

在研究进行期间，未经研究者同意，受试者不能接受其它抗乙肝病毒药物，免疫调节剂，降酶药物，雄激素或甾类避孕药，其它研究药物及中草药。

1) 在研究进行中，如果受试者出现下面任一情况：

A：总胆红素>1.5 倍的正常值上限或变化超过基线值 2 倍；

B：ALT 或 AST（天门冬氨酸转氨酶）≥10 倍的正常值上限或变化超过基线值 3 倍，但胆红素无明显变化。

排除实验室误差或一过性升高后，研究者通知受试者在 48 小时内再次复查；如 48 小时内复查结果仍然与 A 或 B 情况一致，研究者可结合受试者临床症状：

a) 考虑给予多烯磷脂酰胆碱（易善复）口服，研究者尚可根据受试者状况

增加随访检查, 进行密切观察, 汇报安全监测委员会。

- b) 如研究者认为易善复不能有效控制受试者病情, 需及时将受试者情况和即将给予的治疗措施告知 RPS 医药科技(北京)有限公司临床监查员, 临床监查员将信息及时告知 RPS 医药科技(北京)有限公司医学监查员, 医学监查员将及时与安全监测委员会沟通, 商定解决方案, 给予除甘草类、五味子类、联苯双酯、双环醇外等药物进行及时治疗。根据受试者状况增加随访检查, 进行密切观察。
- c) 如出现重症化趋势, 需征求申办者意见酌情考虑加用恩替卡韦治疗。重症化趋势是指同时达到 ALT 或 AST $\geq$ 10 倍的正常值上限和总胆红素 $\geq$ 3 倍的正常值上限。

如各研究中心研究者认为以上标准不能很好控制受试者症状, 可根据受试者症状给予相应治疗, 但用药前需提前通知 RPS 医药科技(北京)有限公司临床监查员, 临床监查员将信息及时告知 RPS 医药科技(北京)有限公司医学监查员, 医学监查员将及时汇报安全监测委员会。

在研究进行期间, 使用的所有药物/治疗, 研究者都应详细记录, 并注明用药/治疗的原因、给药/治疗方法及起止时间。

10.4.7 治疗依从性

为保证受试者用药依从性, 在第 0、4、8、12、20、28 周注射研究药物和/或安慰剂均在医院, 由指定的研究人员完成; 28 周-76 周访视口服易善复, 每次访视时发放易善复并回收易善复药品空盒, 核对其用药情况并记录, 以确认受试者按方案要求服用; 所有注射研究药物和口服易善复登记在 CRF 中, 作为评估受试者用药依从性的依据。

10.5 有效性和安全性指标

10.5.1 有效性和安全性评估及流程图

主要疗效指标

主要疗效指标是随访至第 76 周时发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例。

采用该指标作为本研究的主要疗效指标, 主要是参考 2010 年《中华实验和临床感染病杂志》发表的《慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识》^[1]及《欧洲肝脏病学会(EASL) 2009 年乙肝诊治指南》^[2], 对于 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者, 满意的治疗终点是持续的 HBeAg 血清学转换, 这种转换多伴随预后的改善。

次要疗效指标

次要疗效指标包括患者病毒学、血清学等指标, 需要计算各指标的应答率, 同时进行事件及发生时间分析:

- 1) 第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的血清学应答：
 - 发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例；
 - HBeAg 阴转，但未出现抗-HBe 的患者比例；
 - 发生血清抗-HBe 阳转患者比例；
 - HBeAg 滴度变化。
- 2) 第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的病毒学应答情况：
 - 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 1 个对数级的患者比例；
 - 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 2 个对数级的患者比例；
 - 血清 HBV DNA 定量 $< 2.93 \times 10^4 \text{ IU/mL}$ 的患者比例；
 - 血清 HBV DNA 较基线下降的变化值。
- 3) 各观察时间点生化学应答，指 ALT 水平降至正常范围内：
 - ALT 恢复正常的受试者比例；
 - ALT 在用药后不同时间点的变化。

临床安全性评价

安全性监测从入选时开始，评价研究过程中的不良事件及异常实验室检查结果。研究中设立了独立的安全监测委员会，从研究开始，一直观察安全性，对不良事件进行评价并及时采取合适治疗措施，将病情延误或者恶化的风险控制到最低。

不良事件监测

不良事件是患者应用任何剂量的药物后所发生的任何不期望发生的医学事件，并不一定与所应用的药物具有因果关系。签署知情同意后至研究用药后，发生的任何不良事件，都必须进行记录。

所有研究者观察到的或受试者主动提供的不良事件，不论是哪个剂量组或是否由研究药物引起，都应由研究者记录在 CRF 的不良事件页中，需要记录以下内容：不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、结束时间、采取的措施和转归、与研究药物的关系。研究过程中如发生不良事件，研究者必须马上进行妥善的处理，并向受试者说明。对于不良事件，需随访至得到妥善解决或病情稳定或恢复正常或研究者认为可以终止随访为止。

不良事件严重程度判定如下：

- 轻度不良事件：受试者有自觉症状，反应轻微，但能耐受，不影响正常的活动，症状为一过性，在两次用药之间或治疗期间自行缓解。
- 中度不良事件：影响受试者正常的日常生活，症状持续的时间较长，可能干扰治疗，如需要改变药物剂量或减少用药的次数等。
- 重度不良事件：受试者机体功能受损，失去正常工作、生活能力，症状持续更长时间，需停药并且经适当的处理后方能缓解。

严重不良事件处理

严重不良事件定义为导致以下结果的不良事件：

- 导致死亡；
- 危及生命；
- 需住院或延长住院时间；
- 伤残、影响工作能力；
- 导致先天畸形。

在临床试验过程中如发生严重不良事件，研究者应立即报告独立的安全监测委员会，对受试者采取及时适当的治疗措施，同时报告药品监督管理部门、申办者和伦理委员会，并在报告上签名及注明日期。同时，应在 24 小时内电话和传真通知 RPS 医药科技(北京)有限公司的临床监查员。

妊娠

试验期间受试者应全程采取避孕措施，如果有女性受试者和男性受试者的女伴发生妊娠，需填写临床试验妊娠报告表，女性受试者需立即终止研究，男性受试者可继续参加研究。为保证每位受试者的安全，应在知道妊娠发生的 24 小时内报告给 RPS 医药科技（北京）有限公司。应当随访妊娠直至结果明确，包括流产或自动终止妊娠，分娩细节，是否存在任何出生缺陷，或先天畸形，或母亲的和新生儿的并发症。

肝功能检测

研究方案要求的所有肝功能检查结果均应记录在受试者的 CRF 中。如果观察到给药后相对于给药前的恶化，除了按方案规定的给药后时间点进行检查外，也可根据研究者的决定重复进行计划外的检查。研究者将对给药后肝功能检查结果进行评估，以确定其临床意义，但不记录于 CRF 的不良事件部分，将统一在研究结束后，在相关研究人群中进行整体分析。

实验室安全性检查

研究者需在收到检验报告及时对实验室检查数值进行评估。完成评估后，研究者必须在每份检验报告上签署姓名及日期。

研究者必须对提示患者临床状态恶化的相对于给药前实验室结果的给药后结果的改变进行评估，以确定它是否符合不良事件的定义。

对于给药前正常而给药后异常的结果，由研究者判断是否需再次采取血液或尿液标本重复检测，直至研究者确定不需要进行进一步的随访。

流程图

见图 10.5.1.-1：评估流程图

图 10.5.1.-1 评估流程图

	筛选期		治疗期						随访期					提前终止研究
	-6 周内	-2 周内	0 周	4 周	8 周	12 周	20 周	28 周	32 周	40 周	52 周	64 周	76 周	
访视窗				±3 天	±3 天	±3 天	±4 天	±4 天	±3 天	±4 天	±4 天	±4 天	±4 天	
知情同意	X													
入选/排除标准确认	X	X	X											
中心入组确认		X												
人口学资料采集	X													
病史采集	X													
HLA-A ₂ 分型检测 ¹	X													
抗-CMVlgM、抗-EBVlgM、抗-HIV、抗 HAVlgM、抗 HCV、抗 HDVlgM、抗 HEVlgM 检测	X													
抗核抗体检测	X													
妊娠试验（女性受试者，如适用）	X		X ²						X					X
TSH、总 T ₃ 、总 T ₄ 检测	X								X					X
腹部 B 超（肝、胆、脾）、胸片	X													
甲胎蛋白检测	X													
生命体征测量 ³	X	X ⁶	X	X	X	X	X	X	X					X
体格检查 ³	X	X ⁶	X	X	X	X	X	X	X					X
血常规、尿常规、血生化、凝血功能检查 ³	X	X ⁶		X	X	X	X	X	X					X
12 导联心电图	X	X ⁶		X	X	X	X	X	X					X
肝功能检测 ³	X	X ⁶		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
乙肝血清标记物检测及留样 ⁴		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HBV DNA 定量检测及留样 ⁴		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射研究药物			X	X	X	X	X	X						
发放和服用易善复 ⁵								X	X	X	X	X	X	
伴随用药记录	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
监测并记录不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1. 筛选期-6 周内 HLA-分型检测 A₂ 阳性的受试者，进行其余筛选检查。
2. 妊娠试验（女性受试者，如适用）需在用药前 24 小时内完成，妊娠结果阴性方可用药。
3. 在治疗期，生命体征、体格检查及所有实验室标本留样均需在给药前 24 小时内进行。所有实验室标本采血前一晚禁食高脂肪食物并空腹采血。
4. 筛选期-2 周内，确认已完成检查项目均符合入选/排除标准后，进行乙肝血清标记物及 HBV DNA 定量检测。乙肝血清标记物检测包括血清 HBsAg、HBeAg、抗-HBs、抗-HBe 和抗-HBc。筛选期-2 周内、治疗期第 12、28 周访视、随访期第 32、40、52、64、76 周访视或提前终止研究时，各家研究中心将血样送往本研究的中心实验室进行检测，同时保留一份备用血样。治疗期第 4、8、20 周访视时，需留样供乙肝血清标记物检测及 HBV DNA 定量检测，并送往本研究的中心实验室。
5. 治疗期第 28 周，随访期第 32、40、52、64 周，发放易善复，受试者注射最后一针疫苗后当日开始服用易善复，每日三次，每次两粒。
6. -6 周内筛选检查项目可全部在-2 周内完成。如果-6 周内与-2 周内要求实施检查的重复项目在-2 周内完成，除非研究者认为有必要重复进行该项检查，则-2 周内可不再重复进行

10.5.2 有效性和安全性指标的准确性、可靠性和相关性

有效性和安全性指标评价参考 2005 年版“慢性乙型肝炎防治指南”，2008 年版“亚太肝病学会慢性乙肝肝炎管理指南”，欧洲肝脏病学会（EASL）2009 年指南，2010 年《中华实验和临床感染病杂志》发表的“慢性乙型肝炎抗病毒治疗共识”，及 GCP 原则。

10.5.3 有效性主要终点

第 76 周时发生 HBeAg/抗-HBe 血清学转换。

10.6 数据质量保证

在研究开始前和进行中，对参加本研究的人员都做与本研究相关的培训，包括临床、实验室、数据管理、统计部门等人员。每例受试者的乙肝 HBV DNA 和血清学标志物的检测，均汇总至北大人民医院的中心实验室，使用化学发光微粒子免疫分析法/电化学发光免疫分析法，用雅培 i2000SR/罗氏 Molecular E170 试剂进行。每个研究中心应在完成 CRF 后，通过临床监查员及时送交数据管理员，以便建立相应的数据库，所有数据将采用计算机软件编制数据录入程序进行双份录入，以保证数据录入准确完整，两份数据完全一致后再进行逻辑学检查和统计分析。在此期间，根据 CRF 上各数据的逻辑关系、是否违背方案、是否超出正常参考范围等对数据进行逻辑检查，对脱落、缺失以及逻辑矛盾的数据发出数据质疑表，研究者应尽快回答并返回。在盲态审核并认为所有数据质疑均被正确解决后，才可锁定数据库并进行分析。

10.7 统计处理方案及样本量确定

10.7.1 统计及分析计划

计量数据的描述性统计将提供人数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值，分类数据的描述性统计将提供各类别的例数和百分比。所有的统计检验均采用双侧检验，P 值小于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义（统计分析报告见附件 17.11）。

如无特殊说明，本文中所涉及的统计分析均用 SAS 9.2 或以上版本进行。

统计分析人群

意向性治疗（Intention-to-Treat, ITT）人群：所有经随机化分组，至少使用了一次研究药物、且至少有一次用药后收集的主要疗效指标数据，构成本研究的 ITT 人群。

符合方案（Per-Protocol, PP）人群：是 ITT 数据集的一个子集，而且需要同时满足以下所有条件：

— 完成了所有治疗期和随访期 76 周的预订研究

- 试验药物，包含 εPA-44 和安慰剂的实际使用量大于或等于 80%
- 排除严重违背方案的受试者

安全性人群：所有经随机化分组、至少使用一次研究药物，构成本研究的安全性人群。特别的，安全性人群的分组将依实际用药划分。例如，若随机分配到安慰剂对照组的受试者，误用了一次 εPA-44 600μg，那么在安全性人群中，该患者被划入 εPA-44 600μg 用药组。

疗效指标分别采用 ITT 和 PP 人群分析，安全性分析采用安全性人群分析。

缺失值的处理

主要疗效指标的分析将对基准线之后，双盲期间的最后一个有效观测值进行。这一观测值被定义为结束点。也就是说，做分析时基准线之后的缺失值将由结束点替代。在第 76 周，这一方法给出的结果与“最后观测值向前替换（LOCF）”的结果是一致的。其它分析和总结不对缺失值进行处理。

10.7.2 样本量确定

样本量依据主要疗效指标在治疗 76 周时发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者应答率计算。由于缺乏历史数据，美国肝病学会 2009 年给出的 6% 的安慰剂应答率，和 19% 的 εPA-44 估计应答率被用于样本量估算。主要疗效指标的分析基于 Ridit 修正得分的 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）检验，样本量将由卡方检验近似给出。采用双侧 0.05 的检验水平，确保 80% 的把握度，依据以上假定的试验组与安慰剂组各自的应答率，每组至少需纳入 100 例受试者。考虑 16.7% 的脱落率，每组至少需纳入 120 例受试者。三组总计需纳入 360 例受试者。

10.8 方案修订

试验中进行了三次方案修改，修改内容见下表（所有方案及方案修订见附件 17.4），每次方案修订均在各中心完成伦理备案后才开始执行。

版本	版本日期	修订原因
1.0	2008.9.26	原版本
2.0	2009.7.28	1. 28 周访视后增加易善复治疗，增加安全性考虑，同时保证受试者依从性； 2. 修改伴随及禁忌治疗的标准； 3. 部分入选标准的修改； 4. 根据药品审评中心建议增加检测指标和进行相应修改。
2.1	2011.10.26	1. 根据实际中心实验室结果检测试剂，进行单位及数值的更新； 2. 增加进口试剂名称； 3. 变更合同研究组织（CRO）公司名称、地址及申办者地址。

版本	版本日期	修订原因
3.0	2011. 11. 16	1. 主要疗效指标及次要疗效指标的修订； 2. 根据主要疗效指标的更改，修改样本量的计算方法； 3. 根据主要及次要疗效指标的更改，进行临床疗效分析的修订； 4. 明确定义意向性治疗人群； 5. 根据实际操作修改第二阶段方案部分的描述； 6. 增加参考文献。

10.9 期中分析

本研究未进行期中分析。

11 研究对象

11.1 受试者描述

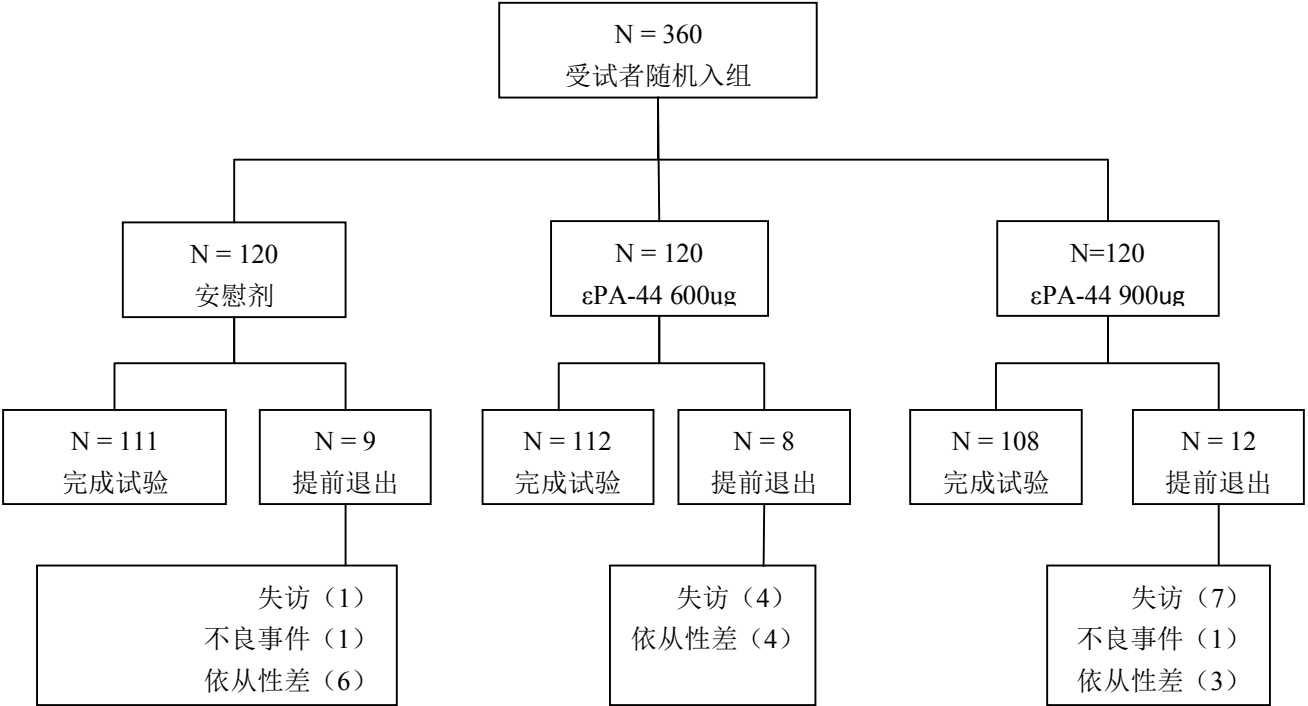
本研究共有 360 例受试者接受随机化分组并注射相应的研究药物，其中，331 例（91.9%）受试者完成所有研究访视，29 例（8.1%）受试者在研究结束前提前退出。（图 11.1.-1）根据研究方案要求，本研究中的 360 例受试者按 1：1：1 比例随机分配到安慰剂组、εPA-44 600ug 组及 εPA-44 900ug 组，即每治疗组分别入组 120 例受试者。

接受安慰剂治疗的 120 例受试者中，111 例（92.5%）完成了全部研究访视，9 例（7.5%）受试者提前退出试验。在未完成试验的 9 例受试者中，6 例（5.0%）因受试者依从性差而提前退出试验,1 例(0.8%)因发生不良事件而退出,1 例(0.8%)受试者失访，1 例（0.8%）因提前揭盲而退出试验。

εPA-44 600ug 组中，112 例（93.3%）受试者完成了全部研究访视，8 例（6.7%）受试者提前退出，其中，4 例（3.3%）受试者失访，4 例（3.3%）因受试者依从性差而提前退出试验。

εPA-44 900ug 组中，108 例（90.0%）受试者完成了全部研究访视，12 例（10.0%）受试者提前退出。在提前退出试验的 12 例受试者中，7 例（7.8%）受试者失访，3 例（2.5%）受试者因依从性差而提前退出试验，1 例（0.8%）因发生不良事件而退出，另有 1 例（0.8%）受试者因意外妊娠而退出试验。

图 11.1.-1 受试者分配



数据来源：统计分析报告，表 14.1.2 受试者分布 - 进入研究人群，表 14.1.3 表格 14.1.2 中类别“其他”的

11.2 试验方案偏离

整个试验过程中,各研究中心共发生方案偏离 450 例次,其中 438 例次(97.3%)为研究访视超窗,10 例次(2.2%)为受试者不符合入选标准但仍进入本研究,另有 2 例次(0.4%)为受试者服用禁忌用药。(表 11.2.-1)

在发生的 438 例次访视超窗中,08 中心发生的频率最高,为 106 例次,其次为 03 中心及 13 中心,分别为 78 例次和 51 例次,其他中心发生的访视超窗均少于 50 例次,其中,15 中心发生例数最少,为 2 例次。访视提前超窗时间最长的是 04 中心的受试者 312,超窗发生在第 11 次访视(第 52 周访视),超窗时间为 54 天。访视推后超窗时间最长的是 07 中心的受试者 226,超窗发生在第 10 次访视,即第 40 周访视,超窗时间为 81 天。盲态数据审核会议决定,所有的访视超窗均不作为严重方案违背,皆纳入符合方案(PP)人群进行相关分析。

本研究共发现 10 例次受试者入组时不符合入选标准但仍进入本试验,未有受试者符合排除标准而进入试验。

05 中心的受试者 154 基线期 HBV DNA 检查结果为 1.7×10^4 拷贝/mL 且 HBsAb 为阳性,不符合入选标准 2(受试者者符合 2005 年版的“慢性乙型肝炎防治指南”的慢性乙型肝炎诊断标准(HBsAg 阳性超过 6 个月),且 HBV DNA 大于 2.93×10^4 IU/mL, HBeAg 阳性, HBsAb 阴性, ALT 在正常值上限的 2 - 10 倍之间),因而定义为方案偏离。10 中心的受试者 330 基线期 HBsAb 为阳性,不符合入选标准 2,因此,也判断是方案偏离。盲态数据审核会议决定,以上 2 例方案违背(受试者 154、330)为严重方案违背,不纳入 PP 人群进行分析。

另有 03 中心的受试者 080 和 08 中心的 258 因在研究期间分别服用了禁忌药物贺普丁和运德素而定义为严重方案偏离,从而被排除在 PP 人群之外。

除此之外,另有 2 例受试者(03 中心的受试者 088 和 12 中心的受试者 300)入组时年龄为 17 岁,不符合入选标准 1(年龄 18 - 65 岁,性别不限);5 例受试者(03 中心的受试者 107、195 和 290,08 中心的受试者 243 和 271)基线期血液学和血液生化检查结果不符合入选标准 5;还有 1 例(08 中心受试者 342)筛选期内未接受尿妊娠试验检查而定义为方案偏离。以上 8 例方案偏离均未定义为严重方案偏离,因此,皆纳入 PP 人群进行相关分析。

表 11.2.-1 方案偏离总结

方案 偏离	研究中心																总计
	01	02	03	04	05	06	07	08	10	11	12	13	14	15	16		
研究访 视超窗	14	23	78	26	34	7	7	106	25	3	33	51	11	2	18	438	
不符合 入选标 准但进 入试验	0	0	4	0	1	0	0	3	1	0	1	0	0	0	0	10	
服用禁 忌用药	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
总计	14	23	83	26	35	7	7	110	26	3	34	51	11	2	18	450	

数据来源：盲态数据审核报告，第 2 节，主要分析人群。

12 有效性分析

12.1 分析数据集

12.1.1 意向性治疗（ITT）人群

本研究意向性治疗（ITT）人群定义为：所有经随机化分组，至少使用了一次被研究药物、且至少有一次用药后主要疗效指标（HBeAg/抗-HBe）数据的受试者。根据该定义，共有 354 例受试者被纳入 ITT 人群，其中，安慰剂组 117 例，εPA-44 600ug 组 120 例，εPA-44 900ug 组 117 例。表 12.1.1.-1 列举了 6 例未纳入 ITT 人群的受试者的相关情况。

表 12.1.1.-1 未纳入意向性治疗（ITT）人群的受试者

研究中心	受试者号	治疗方案	未纳入 ITT 人群原因
02	045	εPA-44 900ug	无用药后主要疗效指标数据
03	085	安慰剂	无用药后主要疗效指标数据
08	252	εPA-44 900ug	无用药后主要疗效指标数据
10	059	安慰剂	无用药后主要疗效指标数据
10	192	安慰剂	无用药后主要疗效指标数据
14	348	εPA-44 900ug	无用药后主要疗效指标数据

数据来源：盲态数据审核报告，第 2.1 节，意向性治疗人群（ITT）。

12.1.2 符合方案（PP）人群

符合方案（PP）人群是 ITT 人群的一个子集，本研究的符合方案人群定义为

同时满足以下条件的受试者:

- 完成了所有治疗期和随访期 76 周的预定研究
- 试验药物, 包含 εPA-44 和安慰剂的实际使用量大于或等于 80%
- 排除严重违背方案的受试者

根据以上定义, 共有 328 例受试者纳入符合方案人群, 其中, 安慰剂组 109 例, εPA-44 600ug 组 111 例, εPA-44 900ug 组 108 例。表 12.1.2.-1 列举了 32 例未纳入 PP 人群的受试者的相关情况。

表 12.1.2.-1 未纳入符合方案 (PP) 人群的受试者

研究中心	受试者号	治疗方案	未纳入 PP 人群原因
02	045	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
02	057	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
03	034	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
03	077	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
03	080	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据, 严重违背方案, 服用禁忌药物贺普丁
03	085	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
03	096	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
03	100	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
04	117	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
04	131	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
04	138	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
05	145	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
05	168	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
06	186	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
07	217	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
07	221	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
07	223	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
07	224	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
08	244	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
08	252	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
10	059	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
10	192	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
13	203	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
13	205	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
13	206	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
13	215	εPA-44 600ug	无 76 周主要疗效指标数据
14	344	安慰剂	无 76 周主要疗效指标数据
14	348	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
16	066	εPA-44 900ug	无 76 周主要疗效指标数据
05	154	εPA-44 600ug	严重违背方案, 基线期 HBV DNA 为 1.7×10^4 拷贝/mL 且 HBsAb 为阳性

研究中心	受试者号	治疗方案	未纳入 PP 人群原因
08	258	安慰剂	严重违背方案, 服用禁忌药物运德素
10	330	安慰剂	严重违背方案, 基线期 HBsAb 为阳性

数据来源: 盲态数据审核报告, 第 2.3 节, 符合方案人群 (PP)。

12.1.3 安全性人群

本研究的安全性人群定义为所有经随机化分组、至少使用一次研究药物的受试者。本研究中的所有受试者, 都至少使用了一次研究药物, 因此, 全部纳入安全性人群。

12.2 人口统计学及其他基线特征

本研究共入组 360 例受试者, 安慰剂组、εPA-44 600μg 组及 εPA-44 900μg 组分别入组 120 例受试者。三个治疗组的受试者平均年龄分别为 26.8 岁、27.9 岁和 26.4 岁。安慰剂组的最高年龄为 55 岁, εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组的最高年龄均为 58 岁, 安慰剂组和 εPA-44 900μg 治疗组分别有 1 例受试者年龄为 17 岁, 虽然这两例受试者均不符合入选标准 1, 但仍将纳入 ITT 和 PP 人群进行分析。三个治疗组中, 年龄在 18 – 45 岁之间的受试者比例均为 95%或以上。在安慰剂组中, 74.2% (89/120) 的受试者为男性, εPA-44 600μg 组及 εPA-44 900μg 组中男性受试者比例均为 73.3% (88/120)。安慰剂组、εPA-44 600μg 组及 εPA-44 900μg 组的平均身体密度指数 (BMI) 分别为 21.9、21.9 和 21.7, 最大值分别为 30.4、30.2 和 32.9。

表 12.2.-1 人口统计学及其他基线特征 – 安全性人群

	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
年龄, 岁				
平均值 (SD)	26.8 (7.2)	27.9 (8.6)	26.4 (7.2)	27.1 (8.0)
中位数	25.0	25.5	25.0	25.0
最小值 ~ 最大值	17 ~ 55	18 ~ 58	17 ~ 58	17 ~ 58
年龄组, n (%)				
17岁	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.4)
18 ~ 45岁	117 (97.5)	114 (95.0)	116 (96.7)	230 (95.8)
46 ~ 65岁	2 (1.7)	6 (5.0)	3 (2.5)	9 (3.8)
性别, n (%)				
女	31 (25.8)	32 (26.7)	32 (26.7)	64 (26.7)
男	89 (74.2)	88 (73.3)	88 (73.3)	176 (73.3)
身体密度指数(BMI), kg/m ²				
平均值 (SD)	21.9 (2.9)	21.9 (2.7)	21.7 (3.0)	21.8 (2.9)
中位数	169.5	168.0	170.0	169.0
最小值 ~ 最大值	17.4 ~ 30.4	16.8 ~ 30.2	16.9 ~ 32.9	16.8 ~ 32.9

数据来源: 统计分析报告, 表14.1.5 人口统计特征-安全性人群

12.3 用药依从性

本研究要求受试者在第 0、4、8、12、20、28 周访视时, 在研究中心接受研究药物皮下注射, 共计 6 次注射。每次注射时, 分别在双侧上臂皮下各注射 2 次, 共 4 个注射点, 每个注射点的注射量为 0.75mL。药物注射记录登记在病例报告表中 (CRF), 作为评估受试者用药依从性的依据。表 12.3-1 总结了受试者的用药情况。

数据显示, 三个治疗组受试者在第 0 周访视时全部接受药物注射。在随后的研究访视中, εPA-44 600μg 组受试者依从性最好, 所有受试者均全部接受注射, 只在最后一次注射访视, 即第 28 周访视时, 有 118 例受试者注射研究药物。安慰剂组和 εPA-44 900μg 组受试者依从性几乎相同, 两个治疗组均在第 4 周时有 119 例, 第 8、12 周时有 117 例和第 28 周时有 116 例受试者注射药物, 两组注射情况唯一不同为第 20 周时, 安慰剂组有 116 例受试者注射研究药物, 而 εPA-44 900μg 组有 117 例受试者接受药物注射。

安慰剂组、εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组受试者的平均用药依从率分别为 97.9%、99.7%和 98.1%, 依从率中位数均为 100%。三个治疗组中用药依从率达到 80%或以上的受试者比例均大于 95%, 其中, εPA-44 600μg 组所有受试者的用药依从率均高于 80%。

表 12.3.-1 受试者用药依从性

	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
接受注射周, n (%)				
第 0 周	120 (100.0)	120 (100.0)	120 (100.0)	240 (100.0)
第 4 周	119 (99.2)	120 (100.0)	119 (99.2)	239 (99.6)
第 8 周	117 (97.5)	120 (100.0)	117 (97.5)	237 (98.8)
第 12 周	117 (97.5)	120 (100.0)	117 (97.5)	237 (98.8)
第 20 周	116 (96.7)	120 (100.0)	117 (97.5)	237 (98.8)
第 28 周	116 (96.7)	118 (98.3)	116 (96.7)	234 (97.5)
用药依从率, n (%)				
平均值 (SD)	97.9(11.1)	99.7(2.1)	98.1 (11.5)	98.9(8.3)
中位数	100.00	100.00	100.00	100.00
最小值 ~ 最大值	16.7 ~ 100.0	83.3 ~ 100.0	16.7 ~ 100.0	16.7 ~ 100.0
用药依从率, n (%)				
<50%	2 (1.7)	0 (0)	3 (2.5)	3 (1.3)
50% - 80%	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥80%	116 (96.7)	120 (100.0)	117 (97.5)	237 (98.8)

数据来源: 统计分析报告, 表 14.1.9 用药依从率、用药量和总天数-安全性人群

12.4 合并用药

截至本报告发布日期, 所有受试者的合并用药未进行医学编码。统计报告中清单 16.2.12. 列举了所有受试者研究期间的合并用药情况。

12.5 有效性分析

本研究的主要疗效指标为第 76 周时发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换 (HBeAg 转阴同时抗-HBe 转阳)。主要疗效指标的分析将对基准线之后, 双盲期间的最后一个有效观测值进行。这一观测值被定义为**结束点**。也就是说, 做分析时基准线之后的缺失值将由**结束点**替代。在第 76 周, 这一方法给出的结果与“最后观测值向前替换 (LOCF)”的结果是一致的。其它分析和总结不对缺失值进行处理。

所有疗效统计分析都基于意向性治疗人群或符合方案人群。

受试者的基线丙氨酸氨基转氨酶 (ALT) 水平在正常值上限的 2-10 倍之间。将受试者依其基线 ALT 观测值分为两类, 高于正常值上限 2-5 倍 (≥ 2 并且 < 5) 为一类, 高于正常值上限 5-10 倍 (≥ 5 并且 ≤ 10) 为另一类。对在结束点发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换 (HBeAg 转阴同时抗-HBe 转阳) 的应答率, 以 ALT 二元化后的指标分层, 采用基于 Ridit 修正得分的 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验, 得出安慰剂对照组与整个 ϵ PA-44 药物组比较的 P 值, 计算对应比率比 (OR) 及其 95% 的可信区间。更进一步, 也得出三组测试药物间两两比较的 P 值, 计算对应比率比 (OR) 及其 95% 可信区间。

以上统计分析涉及多用药组之间的比较, 为了控制此分析由多重比较引起的整体一型误差 (family-wise type-one error), 对所得 P 值将进行 Holm 下行 (step-down) 多重性调整。

12.5.1 主要疗效分析

研究结束时, 整体 ϵ PA-44 药物组的 237 例受试者 (ITT 人群) 中, 有 70 例受试者发生 HBeAg/抗-HBe 血清学转换, 转换率为 29.5%。(表 12.5.1.-1) ϵ PA-44 600ug 组和 ϵ PA-44 900ug 组分别有 36 例和 34 例受试者发生血清学转换, 转换率分别为 30.0% (36/120) 和 29.1% (34/117)。安慰剂组结束点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率为 28.2% (33/117)。

比较安慰剂组和整体 ϵ PA-44 药物组的结束点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率, 计算比率比 (OR) 值为 1.1 (95%可信区间, 0.66 - 1.74), 两组间血清转换率无统计学差异。进一步通过 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验比较两组间 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率, 仍未见显著统计学差异 ($P = 0.79$)。

将安慰剂组受试者结束点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率分别与 ϵ PA-44 600ug 组和 ϵ PA-44 900ug 组对比, OR 值分别为 1.1 (95%可信区间, 0.66 - 1.74) 和 1.0 (95%可信区间, 0.60 - 1.84), 经 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验比较, 未发现安慰剂组 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率与 ϵ PA-44 600ug 组及与 ϵ PA-44 900ug 组间有显著性统计学差异, P 值分别为 0.79 和 0.81。比较 ϵ PA-44 600ug 组和 ϵ PA-44 900ug 组间结束点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率, 也未见有显著统计学差异 ($P = 0.86$)。

表 12.5.1.-1 结束点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率及组间比较 - ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
HBeAg/抗-HBe 血清学转换率, n (%)				
否	84 (71.8)	84 (70.0)	83 (70.9)	167 (70.5)
是	33 (28.2)	36 (30.0)	34 (29.1)	70 (29.5)
安慰剂组对照各 εPA-44 药物组				
比率比 (OR)		1.1	1.0	1.1
95%可信区间		(0.61 - 1.89)	(0.60 - 1.84)	(0.66 - 1.74)
P-值		0.79	0.87	0.79
εPA-44 600ug 组对照 εPA-44 900ug 组 ¹				
比率比 (OR)			1.0	
95%可信区间			(0.55 - 1.66)	
P-值			0.86	

数据来源: 统计分析报告, 表 14.2.1.1 乙肝血清学应答分析: 在结束点发生 HBeAg 转阴同时抗-HBe 转阳的血清转换 - 意向性治疗人群。

注: ¹ P值基于CMH检验。

符合方案人群中, 安慰剂组和整体 εPA-44 药物组的结束点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率分别为 29.4% (32/109)和 31.1% (68/219)。(表 12.5.1.-2)εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 35 人和 33 人在结束点发生 HBeAg/抗-HBe 血清学转换, 转换率分别为 31.5% (35/111)和 30.6% (33/108)。对比各治疗组间血清学转换率, 均未见显著统计学差异, 与 ITT 人群中分析结果一致。

表 12.5.1.-2 终点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率及组间比较 - PP 人群

	安慰剂 (N=109)	εPA-44 600μg (N=111)	εPA-44 900μg (N=108)	εPA-44 (N=219)
HBeAg/抗-HBe 血清学转换率, n (%)				
否	77 (70.6)	76 (68.5)	75 (69.4)	151 (68.9)
是	32 (29.4)	35 (31.5)	33 (30.6)	68 (31.1)
安慰剂组对照各 εPA-44 药物组				
比率比 (OR)		1.1	1.1	1.1
95%可信区间		(0.62 - 1.96)	(0.59 - 1.89)	(0.66 - 1.79)
P-值		0.75	0.84	0.75
εPA-44 600ug 组对照 εPA-44 900ug 组 ¹				
比率比 (OR)			0.90	
95%可信区间			(0.53 - 1.68)	
P-值			0.86	

数据来源：表 14.2.1.2 乙肝血清学应答分析: 在终点发生 HBeAg 转阴同时抗-HBe 转阳的血清转换-符合方案人群。

注：¹ P 值基于 CMH 检验。

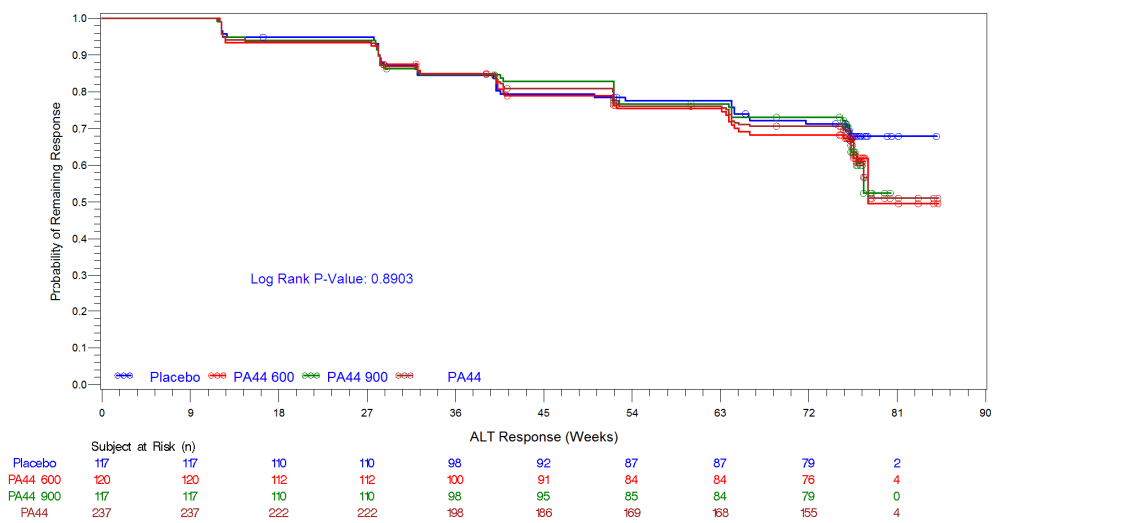
12.5.2 次要疗效分析

12.5.2.1. HBeAg/抗-HBe 血清转换率的生存分析

运用生存分析（survival analysis）log-rank 检测的方法，对事件 HBeAg/抗-HBe 血清转换第一次发生的时间进行分析。这一方法提供各试验药物组间，事件第一次发生和其分布在所给时间段上的比较。P 值决定在双侧 0.05 的检验水平下，第一次事件的发生与分布是否有统计意义上的差别。图 12.5.2.1-1 是相应的 Kaplan-Meier 曲线图。

从下图可见，安慰剂组、εPA-44 600ug 剂量组、εPA-44 900ug 剂量组和全部 εPA-44 组的 Kaplan-Meier 图几乎完全重叠，其基于 log-rank 检测的 P 值为 0.89。由此，在双侧 0.05 的检验水平下，第一次事件的发生与分布在统计意义上并无差别。

图 12.5.2.1-1 HBeAg 和抗-HBe 血清转换的 Kaplan-Meier 图 - ITT 人群



数据来源：统计分析报告，图 14.9.1.2 HBeAg 和抗-HBe 血清转换的 Kaplan-Meier 图 - 意向性治疗人群

12.5.2.2 第 12、28、32、40、52、64、76 周时血清学应答率

HBeAg/抗-HBe 血清学转换率

研究开始前，所有受试者血清 HBeAg 均为阳性，抗-HBe 均为阴性。

开始注射研究药物后第 3 个月，即第 12 周时，安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 6、8、7 例受试者的血清 HBeAg 转为阴性同时抗-HBe 转阳，血清学转换率分别达到 5.1%（6/117）、6.7%（8/120）和 6.0%（7/117）。（表

12.5.2.2.-1) 安慰剂组与 εPA-44 600ug 组的血清学转换比率比 (OR) 为 1.3 (95% 可信区间, 0.43 - 3.83), 无统计学差异 (P = 0.66)。安慰剂组对比 εPA-44 900ug 组的血清学转换未见显著性统计学差异 (OR = 1.2, P = 0.71)。

治疗期结束, 即第 28 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率相比第 12 周时均升高 2 倍左右, 分别为 11.1% (13/117)、10.0% (12/120) 和 12.8% (15/117)。安慰剂组与 εPA-44 600ug 组的血清学转换 OR 为 0.9, 未见统计学差异。安慰剂组与 εPA-44 900ug 组的血清学转换 OR 与第 12 周时相同, 为 1.2 (95%CI, 0.55 - 2.63), 仍未见显著性统计学意义 (P = 0.63)。

随后的访视中, 三个治疗组的血清学转换率均继续升高, 但安慰剂组和两个 εPA-44 药物组间均未见显著统计学差异。研究结束, 即第 76 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 32、35、33 例受试者发生 HBeAg/抗-HBe 血清学转换, 血清转换率分别为 27.4% (32/117)、29.2% (35/120) 和 28.2% (33/117)。安慰剂组和两个药物组间对比均未见显著性统计学差异。

表 12.5.2.2.-1 第 12、28、32、40、52、64、76 周, HBeAg/抗-HBe 血清学转换率及组间比较- ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
第 12 周				
HBeAg/抗-HBe 转换率, n (%)	6 (5.1)	8 (6.7)	7 (6.0)	15 (6.3)
比率比, OR (95%CI)		1.3 (0.43 ~ 3.83)	1.2 (0.41 ~ 3.69)	1.3 (0.49 ~ 3.35)
P-值		0.66	0.71	0.62
第 28 周				
HBeAg/抗-HBe 转换率, n (%)	13 (11.1)	12 (10.0)	15 (12.8)	27 (11.4)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.39 ~ 2.04)	1.2 (0.55 ~ 2.63)	1.1 (0.53 ~ 2.13)
P-值		0.78	0.63	0.86
第 32 周				
HBeAg/抗-HBe 转换率, n (%)	16 (13.7)	14 (11.7)	16 (13.7)	30 (12.7)
比率比, OR (95%CI)		0.8 (0.39 ~ 1.79)	1.0 (0.49 ~ 2.15)	0.9 (0.49 ~ 1.80)
P-值		0.64	0.95	0.85
第 40 周				
HBeAg/抗-HBe 转换率, n (%)	23 (19.7)	21 (17.5)	19 (16.2)	40 (16.9)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.46 ~ 1.70)	0.8 (0.42 ~ 1.57)	0.9 (0.49 ~ 1.51)
P-值		0.71	0.53	0.59
第 52 周				
HBeAg/抗-HBe 转换率, n (%)	23 (19.7)	25 (20.8)	22 (18.8)	47 (19.8)
比率比, OR (95%CI)		1.1 (0.58 ~ 2.08)	1.0 (0.50 ~ 1.82)	1.0 (0.59 ~ 1.81)

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
P-值		0.77	0.88	0.90
第 64 周				
HBeAg/抗-HBe 转换率, n (%)	28 (23.9)	33 (27.5)	22 (18.8)	55 (23.2)
比率比, OR (95%CI)		1.2 (0.68 ~ 2.22)	0.7 (0.39 ~ 1.38)	1.0 (0.58 ~ 1.64)
P-值		0.49	0.34	0.92
第 76 周				
HBeAg/抗-HBe 转换率, n (%)	32 (27.4)	35 (29.2)	33 (28.2)	68 (28.7)
比率比, OR (95%CI)		1.1 (0.63 ~ 1.97)	1.1 (0.61 ~ 1.94)	1.1 (0.67 ~ 1.82)
P-值		0.72	0.78	0.69

数据来源: 表 14.2.1.3 乙肝血清学应答在每一随访的分析: 发生 HBeAg 转阴同时抗-HBe 转阳的血清转换-意向治疗人群。

血清学 HBeAg 转阴率

研究过程中, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组均未见单纯血清 HBeAg 转阴的受试者(指只出现 HBeAg 转阴, 无抗-HBe 转阳), 只在研究结束时, 即第 76 周时, 安慰剂组和 εPA-44 900ug 组各出现 1 例受试者仅发生 HBeAg 转阴, 无抗-HBe 转阳。安慰剂组对比 εPA-44 900ug 组血清学 HBeAg 转阴无统计学差异 ($P = 0.94$)。

血清学抗-HBe 转阳率

受试者开始注射研究药物后第 3 个月, 即第 12 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 17、17、14 例受试者的血清抗-HBe 转阳, 血清学应答率分别达到 14.5% (17/117)、14.2% (17/120) 和 12.0% (14/117)。(表 12.5.2.2.-3) 安慰剂组对比 εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组血清学应答的比率比分别为 1.0 和 0.8, 均未见统计学差异。

第 28 周时, 即治疗期结束时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的抗-HBe 转阳率分别升高到 27.4% (32/117)、22.5% (27/120) 和 20.5% (24/117)。安慰剂组与 εPA-44 600ug 组抗-HBe 转阳的比率比降低至 0.8, 与 εPA-44 900ug 组的比率比降低至 0.7, 但均未见统计学差异, P 值分别为 0.41 和 0.24。

随后的访视中, 三个治疗组的抗-HBe 转阳率均继续升高, 但安慰剂组和两个 εPA-44 药物组间均未见显著统计学差异。研究结束, 即第 76 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 46、42、46 例受试者发生抗-HBe 转阳, 抗-HBe 转阳率分别为 27.4% (32/117)、29.2% (35/120) 和 28.2% (33/117)。安慰剂组和两个药物组间对比均未见显著性统计学差异。

表 12.5.2.2.-3 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清学抗-HBe 转阳率及组间比较 - ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
第 12 周				
抗-HBe 转阳率, n (%)	17 (14.5)	17 (14.2)	14 (12.0)	31 (13.1)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.48 ~ 2.02)	0.8 (0.39 ~ 1.75)	0.9 (0.48 ~ 1.72)
P-值		0.95	0.61	0.77
第 28 周				
抗-HBe 转阳率, n (%)	32 (27.4)	27 (22.5)	24 (20.5)	51 (21.5)
比率比, OR (95%CI)		0.8 (0.43 ~ 1.41)	0.7 (0.38 ~ 1.27)	0.7 (0.45 ~ 1.24)
P-值		0.41	0.24	0.25
第 32 周				
抗-HBe 转阳率, n (%)	36 (30.8)	27 (22.5)	28 (23.9)	55 (23.2)
比率比, OR (95%CI)		0.7 (0.37 ~ 1.18)	0.7 (0.40 ~ 1.28)	0.7 (0.42 ~ 1.13)
P-值		0.16	0.26	0.14
第 40 周				
抗-HBe 转阳率, n (%)	35 (29.9)	32 (26.7)	33 (28.2)	65 (27.4)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.50 ~ 1.57)	0.9 (0.53 ~ 1.66)	0.9 (0.56 ~ 1.50)
P-值		0.69	0.83	0.72
第 52 周				
抗-HBe 转阳率, n (%)	35 (29.9)	35 (29.2)	29 (24.8)	64 (27.0)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.56 ~ 1.75)	0.8 (0.43 ~ 1.38)	0.9 (0.54 ~ 1.45)
P-值		0.98	0.38	0.62
第 64 周				
抗-HBe 转阳率, n (%)	41 (35.0)	43 (35.8)	32 (27.4)	75 (31.6)
比率比, OR (95%CI)		1.1 (0.62 ~ 1.84)	0.7 (0.39 ~ 1.22)	0.9 (0.54 ~ 1.40)
P-值		0.81	0.20	0.57
第 76 周				
抗-HBe 转阳率, n (%)	42 (35.9)	46 (38.3)	42 (35.9)	88 (37.1)
比率比, OR (95%CI)		1.1 (0.66 ~ 1.94)	1.0 (0.61 ~ 1.80)	1.1 (0.68 ~ 1.75)
P-值		0.65	0.87	0.71

数据来源: 表 14.2.1.5 乙肝血清学应答在每一随访的分析: 发生血清抗-HBe 转阳-意向治疗人群。

HBeAg 滴度较基线值的变化值

受试者在基线期, HBeAg 滴度在安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别为 844.6、1072.2 和 870.9。

开始注射研究药物后第 3 个月, 即第 12 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组其 HBeAg 滴度都有下降, 均值三组分别为 751.3、619.8 和 670.1。(表 12.5.2.2.-4) 三组两两相比无统计学差异 (P 值分别为 0.31、0.53、0.34)。

治疗期结束, 即第 28 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的

HBeAg 滴度持续降低, 约为基线 1/2 左右, 分别为 430.9、494.7 和 461.8。三组相比仍未见显著性统计学意义 (P 值为 0.99、0.49、0.70)。

随后第 32、40、52、64、76 周的访视中, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的 HBeAg 滴度持续降低, 第 76 周时, 三组分别为 247.9、227.0 和 290.0, 但三组相比仍未见显著性统计学意义 (P 值为 0.80、0.61、0.89)。

表 12.5.2.2.-4 第 12、28、32、40、52、64、76 周, HBeAg 滴度较基线的变化值及组间比较 - ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
基线期 HBeAg 滴度				
平均值 (SD)	844.6 (105.25)	1072.2 (279.85)	870.9 (74.56)	972.8 (146.24)
第 12 周 HBeAg 滴度				
最小二乘均数 (SD)	751.3 (91.43)	619.8 (90.29)	670.1 (92.22)	644.4 (64.50)
最小二乘均数之差		131.5	81.23	106.9
95%可信区间		(-120.97 - 383.95)	(-173.76 - 336.23)	(-112.88 - 326.67)
P-值		0.31	0.53	0.34
第 28 周 HBeAg 滴度				
最小二乘均数 (SD)	430.9 (64.80)	429.5 (64.26)	494.7 (64.79)	461.8 (45.61)
最小二乘均数之差		1.352	-63.84	-30.97
95%可信区间		(-177.94 - 180.65)	(-243.79 - 116.11)	(-186.62 - 24.69)
P-值		0.99	0.49	0.70
第 32 周 HBeAg 滴度				
最小二乘均数 (SD)	385.1 (63.61)	403.2 (62.81)	437.8 (63.60)	420.3 (44.68)
最小二乘均数之差		-18.14	-52.68	-35.19
95%可信区间		(-193.77 - 157.50)	(-229.33 - 123.97)	(-187.88 - 17.51)
P-值		0.84	0.56	0.65
第 40 周 HBeAg 滴度				
平均值 (SD)	366.7 (67.36)	368.2 (67.37)	448.0 (67.65)	407.9 (47.73)
最小二乘均数之差		-1.419	-81.29	-41.18
95%可信区间		(-188.61 - 185.77)	(-268.77 - 106.19)	(-203.35 - 120.99)
P-值		0.99	0.39	0.62
第 52 周 HBeAg 滴度				
平均值 (SD)	382.6 (69.78)	364.8 (69.80)	413.7 (69.78)	389.2 (49.33)
最小二乘均数之差		17.84	-31.03	-6.593
95%可信区间		(-176.09 - 211.78)	(-224.83 - 162.78)	(-174.47 - 161.29)
P-值		0.86	0.75	0.94
第 64 周 HBeAg 滴度				
平均值 (SD)	323.7 (72.11)	339.0 (71.80)	328.7 (72.10)	333.9 (50.86)
最小二乘均数之差		-15.28	-4.947	-10.14
95%可信区间		(-215.24 - 184.67)	(-205.22 - 195.32)	(-183.49 - 163.21)
P-值		0.88	0.96	0.91
第 76 周 HBeAg 滴度				

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
平均值 (SD)	247.9 (58.22)	227.0 (57.96)	290.0 (59.01)	257.9 (41.34)
最小二乘均数之差		20.88	-42.10	-10.03
95%可信区间		(-140.55 - 182.31)	(-204.90 - 120.70)	(-150.31 - 130.24)
P-值		0.80	0.61	0.89

数据来源: 表14.2.1.7 乙肝血清学应答在每一随访的分析: HBeAg滴度较基线下降的变化值-意向治疗人群。

12.5.2.3 第 12、28、32、40、52、64、76 周时病毒学应答率

血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 1 个对数级的应答率

开始注射研究药物后至第 12 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 36、36、35 例受试者, 其 HBV DNA 载量下降 ≥ 1 个对数级的病毒学应答, 应答率分别达到 30.8% (36/117)、30.0% (36/120) 和 29.9% (35/117)。(表 12.5.2.3.-1) 安慰剂组与 εPA-44 600ug 组的比率比 (OR) 为 0.94 (95%CI, 0.56 ~ 1.71), 无统计学差异 (P = 0.94)。安慰剂组对比 εPA-44 900ug 组的血清学转换未见显著性统计学差异 (OR = 1.0, P = 0.98)。

治疗期结束, 即第 28 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的 HBV DNA 载量下降 ≥ 1 个对数级的病毒学应答率, 相比第 12 周时均有升高, 分别为 42.7% (50/117)、41.7% (50/120) 和 43.6% (51/117)。安慰剂组与 εPA-44 600ug 组相比 OR 为 1.0, 未见统计学差异 (P = 0.97)。安慰剂组与 εPA-44 900ug 组相比 OR 为 1.1, 仍无显著性统计学差异 (P = 0.80)。

随后的第 32、40、52、64 和 76 周的访视中, 三个治疗组的 HBV DNA 载量下降 ≥ 1 个对数级的病毒学应答率均继续升高, 但安慰剂组和两个 εPA-44 药物组间均未见显著统计学差异。研究结束, 即第 76 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组有 50% 的受试者发生 HBV DNA 载量下降 ≥ 1 个对数级的病毒学应答率, 分别是 67、77、70 例受试者, 其病毒学应答率分别为 57.3% (67/117)、64.2% (77/120) 和 59.8% (70/117)。安慰剂组和两个药物组间对比均未见显著性统计学差异。

表 12.5.2.3.-1 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 1 个对数级的病毒学应答率及组间比较 - ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
第 12 周				
病毒学应答率, n (%)	36 (30.8)	36 (30.0)	35 (29.9)	71 (30.0)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.56 ~ 1.71)	1.0 (0.57 ~ 1.77)	1.0 (0.61 ~ 1.61)
P-值		0.94	0.98	0.97
第 28 周				
病毒学应答率, n (%)	50 (42.7)	50 (41.7)	51 (43.6)	101 (42.6)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.59 ~ 1.67)	1.1 (0.63 ~ 1.81)	1.0 (0.65 ~ 1.62)
P-值		0.97	0.80	0.91

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
第 32 周				
病毒学应答率, n (%)	60 (51.3)	56 (46.7)	58 (49.6)	114 (48.1)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.50 ~ 1.44)	1.0 (0.57 ~ 1.65)	0.9 (0.57 ~ 1.43)
P-值		0.55	0.92	0.67
第 40 周				
病毒学应答率, n (%)	62 (53.0)	59 (49.2)	562 (47.9)	115 (48.5)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.53 ~ 1.52)	0.8 (0.50 ~ 1.44)	0.9 (0.55 ~ 1.38)
P-值		0.70	0.54	0.56
第 52 周				
病毒学应答率, n (%)	55 (47.0)	60 (50.0)	47 (40.2)	107 (45.1)
比率比, OR (95%CI)		1.2 (0.71 ~ 2.05)	0.8 (0.44 ~ 1.30)	1.0 (0.61 ~ 1.53)
P-值		0.49	0.31	0.87
第 64 周				
病毒学应答率, n (%)	61 (52.1)	67 (55.8)	57 (48.7)	124 (52.3)
比率比, OR (95%CI)		1.2 (0.71 ~ 2.10)	0.9 (0.51 ~ 1.52)	1.0 (0.65 ~ 1.66)
P-值		0.47	0.65	0.87
第 76 周				
病毒学应答率, n (%)	67 (57.3)	77 (64.2)	70 (59.8)	147 (62.0)
比率比, OR (95%CI)		1.4 (0.82 ~ 2.50)	1.2 (0.70 ~ 2.15)	1.3 (0.83 ~ 2.15)
P-值		0.20	0.47	0.24

数据来源: 表 14.2.2.1 病毒学应答在每一随访的分析: 发生血清 HBV DNA 载量 (IU/mL) 下降大于或等于 1 个对数级-意向治疗人群。

血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 2 个对数级的应答率

开始注射研究药物后至第 12 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 18、18、17 例受试者, 其 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的病毒学应答, 应答率分别达到 15.4% (18/117)、15.0% (18/120) 和 14.5% (17/117)。(表 12.5.2.3.-2)安慰剂组与 εPA-44 600ug 组的血清学转换比率比(OR)为 1.0(95%CI, 0.49~2.03), 无统计学差异 (P = 0.98)。安慰剂组对比 εPA-44 900ug 组未见显著性统计学差异 (OR=1.0, P = 0.96)。600ug 组与 900ug 组相比, 无显著性统计学差异 (OR=1.0, P = 0.98)

治疗期结束, 即第 28 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的病毒学应答率, 相比第 12 周时均升高有, 分别为 30.8% (36/117)、27.5% (33/120)和 25.6% (30/117)。安慰剂组与 εPA-44 600ug 组相比 OR 为 0.9, 未见统计学差异 (P = 0.65)。安慰剂组与 εPA-44 900ug 组的相比 OR 为 0.80, 仍无显著性统计学差异 (P = 0.44)。

随后的第 32、40、52、64 和 76 周的访视中, 三个治疗组的 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的病毒学应答率基本保持持续升高, 但安慰剂组和两个 εPA-44 药物组间均未见显著统计学差异。研究结束, 即第 76 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 受试者发生 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的病毒学应答

率, 分别为 44.4% (52/117)、51.7% (62/120) 和 41.9% (49/117)。安慰剂组和两个药物组间对比均未见显著性统计学差异。

表 12.5.2.3.-2 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 2 个对数级的病毒学应答率及组间比较 - ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
第 12 周				
病毒学应答率, n (%)	18 (15.4)	18 (15.0)	17 (14.5)	35 (14.8)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.49 ~ 2.03)	1.0 (0.47 ~ 2.03)	1.0 (0.53 ~ 1.85)
P-值		0.98	0.96	0.98
第 28 周				
病毒学应答率, n (%)	36 (30.8)	33 (27.5)	30 (25.6)	63 (26.6)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.50 ~ 1.55)	0.8 (0.44 ~ 1.42)	0.8 (0.51 ~ 1.37)
P-值		0.65	0.44	0.48
第 32 周				
病毒学应答率, n (%)	35 (29.9)	33 (27.5)	32 (27.4)	65 (27.4)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.52 ~ 1.64)	0.9 (0.51 ~ 1.64)	0.9 (0.56 ~ 1.51)
P-值		0.78	0.77	0.74
第 40 周				
病毒学应答率, n (%)	37 (31.6)	44 (36.7)	37 (31.6)	81 (34.2)
比率比, OR (95%CI)		1.3 (0.77 ~ 2.31)	1.0 (0.59 ~ 1.82)	1.2 (0.73 ~ 1.90)
P-值		0.31	0.89	0.51
第 52 周				
病毒学应答率, n (%)	38 (32.5)	47 (39.2)	37 (31.6)	84 (35.4)
比率比, OR (95%CI)		1.4 (0.82 ~ 2.45)	1.0 (0.56 ~ 1.71)	1.2 (0.74 ~ 1.92)
P-值		0.21	0.93	0.48
第 64 周				
病毒学应答率, n (%)	44 (37.6)	56 (46.7)	40 (34.2)	96 (40.5)
比率比, OR (95%CI)		1.5 (0.88 ~ 2.58)	0.9 (0.50 ~ 1.51)	1.2 (0.73 ~ 1.85)
P-值		0.13	0.62	0.53
第 76 周				
病毒学应答率, n (%)	52 (44.4)	62 (51.7)	49 (41.9)	111 (46.8)
比率比, OR (95%CI)		1.4 (0.82 ~ 2.36)	0.9 (0.55 ~ 1.62)	1.2 (0.73 ~ 1.83)
P-值		0.22	0.84	0.53

数据来源: 表 14.2.2.2 病毒学应答在每一随访的分析: 发生血清 HBV DNA 载量 (IU/mL) 下降大于或等于 2 个对数级-意向治疗人群。

血清 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL 的病毒学应答率

开始注射研究药物后至第 12 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 8、10、11 例受试者, 其 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/ml, 比率分别达到 6.8% (8/117)、8.3% (10/120) 和 9.4% (11/117)。(表 12.5.2.3.-3) 安慰剂组与 εPA-44 600ug 组的血清学转换比率比 (OR) 为 1.3 (95%CI, 0.50 ~ 3.53), 无

统计学差异 ($P = 0.57$)。安慰剂组对比 ϵ PA-44 900ug 组未见显著性统计学意义 ($OR=1.5$, $P = 0.42$)。

治疗期结束, 即第 28 周时, 安慰剂组、 ϵ PA-44 600ug 组和 ϵ PA-44 900ug 组的 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL 的受试者比例, 相比第 12 周时均升高有, 分别为 16.2% (19/117)、15.8% (19/120) 和 14.4% (17/117)。安慰剂组与 ϵ PA-44 600ug 组相比 OR 为 1.0, 未见统计学差异 ($P = 0.95$)。安慰剂组与 ϵ PA-44 900ug 组的相比 OR 为 0.9, 仍无显著性统计学意义 ($P = 0.79$)。

随后的第 32、40、52、64 和 76 周的访视中, 三个治疗组的 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL 病毒学应答率持续升高, 但安慰剂组和两个 ϵ PA-44 药物组间均未见显著统计学差异。研究结束, 即第 76 周时, 安慰剂组、 ϵ PA-44 600ug 组和 ϵ PA-44 900ug 组有 30% 以上的受试者发生 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL, 其比率分别为 34.2% (40/117)、37.5% (45/120) 和 30.8% (36/117)。安慰剂组和两个药物组间对比均未见显著性统计学差异。

表 12.5.2.3.-3 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL 的病毒学应答率及组间比较 - ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	ϵ PA-44 600 μ g (N=120)	ϵ PA-44 900 μ g (N=117)	ϵ PA-44 (N=237)
第 12 周				
病毒学应答率, n (%)	8 (6.8)	10 (8.3)	11 (9.4)	21 (8.9)
比率比, OR (95%CI)		1.3 (0.50 ~ 3.53)	1.5 (0.57 ~ 3.86)	1.4 (0.60 ~ 3.29)
P-值		0.57	0.42	0.44
第 28 周				
病毒学应答率, n (%)	19 (16.2)	19 (15.8)	17 (14.5)	36 (15.2)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.51 ~ 2.07)	0.9 (0.44 ~ 1.86)	1.0 (0.52 ~ 1.78)
P-值		0.95	0.79	0.91
第 32 周				
病毒学应答率, n (%)	21 (17.9)	21 (17.5)	19 (16.2)	40 (16.9)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.52 ~ 2.03)	0.9 (0.46 ~ 1.84)	1.0 (0.54 ~ 1.76)
P-值		0.93	0.81	0.92
第 40 周				
病毒学应答率, n (%)	20 (17.1)	26 (21.7)	25 (21.4)	51 (21.5)
比率比, OR (95%CI)		1.5 (0.76 ~ 2.85)	1.4 (0.71 ~ 2.66)	1.4 (0.80 ~ 2.54)
P-值		0.25	0.35	0.23
第 52 周				
病毒学应答率, n (%)	25 (21.4)	30 (25.0)	25 (21.4)	55 (23.2)
比率比, OR (95%CI)		1.3 (0.71 ~ 2.45)	1.0 (0.54 ~ 1.91)	1.2 (0.67 ~ 2.00)
P-值		0.38	0.97	0.60
第 64 周				
病毒学应答率, n (%)	30 (25.6)	39 (32.5)	26 (22.2)	65 (27.4)
比率比, OR (95%CI)		1.5 (0.83 ~ 2.64)	0.8 (0.45 ~ 1.53)	1.1 (0.68 ~ 1.89)
P-值		0.18	0.56	0.64
第 76 周				

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
病毒学应答率, n (%)	40 (34.2)	45 (37.5)	36 (30.8)	81 (34.2)
比率比, OR (95%CI)		1.2 (0.70 ~ 2.07)	0.9 (0.51 ~ 1.55)	1.0 (0.65 ~ 1.67)
P-值		0.51	0.68	0.88

数据来源: 表 14.2.2.3 病毒学应答在每一随访的分析: 发生血清 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL-意向治疗人群。

血清 HBV DNA 较基线值的变化值

基线期, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的 HBV DNA 定量分别 3.75E8、4.87E8 和 2.43E8, 三组间基本一致。

开始注射研究药物后至第 12 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的值都有所降低, 分别为 1.81E8、1.59E8 和 1.32E8。εPA-44 600ug 组、εPA-44 900ug 组和安慰剂组较基线的变化值相比较统计学差异 (P 值分别为 0.53、0.16、0.25)。

治疗期结束, 即第 28 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组的 HBV DNA 定量继续降低, 分别为 1.39E8、1.18E8 和 1.13E8。比较 εPA-44 600ug 组、εPA-44 900ug 组和安慰剂组较其基线的变化值, 无统计学差异 (P 值分别为 0.51、0.40、0.39)。

随后的第 32 周的访视中, 安慰剂组和 εPA-44 900ug 组持续降低, 为 1.21E8 和 9.04E7, 但 εPA-44 600ug 组较前有升高, 为 1.35E8。εPA-44 600ug 组、εPA-44 900ug 组和安慰剂组较基线的变化值相比较无统计学差异 (P 值分别为 0.64、0.32、0.77)。

第 40 周的访视中, 安慰剂组和 εPA-44 600ug 组较第 32 周有所降低, 为 1.16E8 和 1.09E7, 但 εPA-44 900ug 组较前有升高, 为 1.07E8。εPA-44 600ug 组、εPA-44 900ug 组和安慰剂组较基线的变化值相比较无统计学差异 (P 值分别为 0.82、0.79、0.78)。第 52 周的访视中, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组较第 40 周均稍有升高, 其值分别为 1.24E8、1.44E8 和 1.13E8, εPA-44 600ug 组、εPA-44 900ug 组和安慰剂组较基线的变化值相比较无统计学差异 (P 值分别为 0.82、0.79、0.78)。

至试验终点, 第 76 周的访视, 安慰剂组、εPA-44 600ug 和 εPA-44 900ug 组与基线相比, 均有降低, 分别为 9.49E7、9.49E7 和 6.07E7, εPA-44 600ug 组、εPA-44 900ug 组和安慰剂组较基线的变化值相比较无统计学差异 (P 值分别为 1.0、0.19、0.46)。

表 12.5.2.3. -4 第 12、28、32、40、52、64、76 周, 血清 HBV DNA 载量较基线值的变化值及组间比较 - ITT 人群

HBV DNA 载量	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
基线期				
平均值 (SD)	3.75E8 (8.70E7)	4.87E8 (1.16E8)	2.43E8 (2.30E7)	3.68E8 (6.08E7)
第 12 周				
最小二乘均数 (SD)	1.81E8 (2.50E7)	1.59E8 (2.46E7)	1.32E8 (2.53E7)	1.46E8 (1.76E7)
最小二乘均数之差		2.22E7	4.96E7	3.55E7
95%可信区间		(-4.66E7 - 9.10E7)	(-2.03E7 - 1.19E8)	(-2.45E7 - 9.55E7)
P-值		0.53	0.16	0.25
第 28 周				
最小二乘均数 (SD)	1.39E8 (2.17E7)	1.18E8 (2.16E7)	1.13E8 (2.20E7)	1.15E8 (1.54E7)
最小二乘均数之差		2.05E7	2.6E7	2.32E7
95%可信区间		(-3.99E7 - 8.08E07)	(-3.49E7 - 8.69E07)	(-2.93E7 - 7.57E07)
P-值		0.51	0.40	0.39
第 32 周				
最小二乘均数 (SD)	1.21E8 (2.14E7)	1.35E8 (2.10E7)	9.04E7 (2.15E7)	1.13E8 (1.5E7)
最小二乘均数之差		-139E5	3.03E7	7.71E6
95%可信区间		(-7.27E7 - 4.49E7)	(-2.92E7 - 8.98E7)	(-4.35E7 - 5.90E7)
P-值		0.64	0.32	0.77
第 40 周				
最小二乘均数 (SD)	1.16E8 (2.20E7)	1.09E8 (2.19E7)	1.07E8 (2.22E7)	1.08E8 (1.56E7)
最小二乘均数之差		6.93E6	8.31E6	7.61E6
95%可信区间		(-5.41E7 - 6.79E7)	(-5.31E7 - 6.97E7)	(-4.53E7 - 6.05E7)
P-值		0.82	0.79	0.78
第 52 周				
最小二乘均数 (SD)	1.24E8 (2.44E7)	1.44E8 (2.44E7)	1.13E8 (2.46E7)	1.29E8 (1.73E7)
最小二乘均数之差		-199E5	1.12E7	-451E4
95%可信区间		(-8.77E7 - 4.79E7)	(-5.69E7 - 7.92E7)	(-6.33E7 - 5.43E7)
P-值		0.56	0.75	0.88
第 64 周				
最小二乘均数 (SD)	1.56E8 (2.80E7)	1.08E8 (2.78E7)	1.03E8 (2.82E7)	1.05E8 (1.98E7)
最小二乘均数之差		4.86E7	5.35E7	5.1E7
95%可信区间		(-2.89E7 - 1.26E8)	(-2.45E7 - 1.32E8)	(-1.63E7 - 1.18E8)
P-值		0.22	0.18	0.14
第 76 周				
最小二乘均数 (SD)	9.49E7(1.82E7)	9.49E7 (1.81E7)	6.07E7 (1.85E7)	7.82E7 (1.29E7)
最小二乘均数之差		-5.79E4	3.42E7	1.67E7
95%可信区间		(-5.05E7 - 5.04E7)	(-1.68E7 - 8.52E7)	(-2.72E7 - 6.05E7)
P-值		1.00	0.19	0.46

数据来源: 表 14.2.2.4 病毒学应答在每一随访的分析: 血清 HBV DNA 载量 (IU/mL) 较基线下降的变化值-意向治疗人群。

12.5.2.4 各观察时间点 ALT 水平降至正常范围内的分析

第 4、8、12、28、32、40、52、64、76 周时 ALT 恢复正常的应答率

开始研究至第 4、8、12、28、32、40 周时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组其 ALT 恢复正常的受试者比例在每个访视点持续有增加。至 40 周时较为明显, 分别有 31、43、42 例受试者 ALT 恢复正常, 比率分别达到 26.5% (31/117)、35.8% (43/1120) 和 35.9% (42/117) (表 12.5.2.3.-1), 但安慰剂组与用药组相比无统计学差异 (P 值为 0.05、0.10、0.06)。

第 52 周时, εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组与第 40 周相比, ALT 恢复正常例数有所降低, 分别为 36 例 (30.0%) 和 34 例 (29.1%); 安慰剂组继续增加至 39 例 (33.3%)。第 64 周和 76 周, 3 组均表现 ALT 恢复正常的例数在增加, 至 76 周时, 分别为 47 例、50 例和 45 例。但安慰剂组与用药组相比, 仍无统计学差异 (76 周时 P 值分别为 0.67、0.93、0.84)。

表 12.5.2.4.-1 第 4、8、12、28、32、40、52、64、76 周时, ALT 恢复正常的应答率及组间比较 - ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
第 4 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	8 (6.8)	12 (10.0)	4 (3.4)	16 (6.8)
比率比, OR (95%CI)		1.5 (0.61 ~ 3.80)	0.5 (0.14 ~ 1.62)	1.0 (0.42 ~ 2.39)
P-值		0.36	0.22	1.00
第 8 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	11 (9.4)	17 (14.2)	11 (9.4)	28 (11.8)
比率比, OR (95%CI)		1.6 (0.71 ~ 3.56)	1.0 (0.41 ~ 2.37)	1.3 (0.62 ~ 2.68)
P-值		0.25	0.97	0.50
第 12 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	127 (10.3)	24 (20.0)	15 (12.8)	39 (16.5)
比率比, OR (95%CI)		2.2 (1.06 ~ 4.66)	1.3 (0.57 ~ 2.87)	1.7 (0.88 ~ 3.47)
P-值		0.03	0.55	0.11
第 28 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	29 (24.8)	29 (24.2)	28 (23.9)	57 (24.1)
比率比, OR (95%CI)		1.0 (0.55 ~ 1.80)	1.0 (0.53 ~ 1.76)	1.0 (0.59 ~ 1.65)
P-值		0.98	0.91	0.95
第 32 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	31 (26.5)	34 (28.3)	31 (26.5)	65 (27.4)
比率比, OR (95%CI)		1.1 (0.64 ~ 2.00)	1.0 (0.56 ~ 1.80)	1.1 (0.65 ~ 1.77)
P-值		0.68	0.99	0.79
第 40 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	31 (26.5)	43 (35.8)	42 (35.9)	85 (35.9)
比率比, OR (95%CI)		1.7 (0.94 ~ 2.89)	1.6 (0.91 ~ 2.79)	1.6 (0.99 ~ 2.64)
P-值		0.08	0.10	0.06

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
第 52 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	39 (33.3)	36 (30.0)	34 (29.1)	70 (29.5)
比率比, OR (95%CI)		0.9 (0.53 ~ 1.60)	0.8 (0.47 ~ 1.45)	0.9 (0.54 ~ 1.41)
P-值		0.76	0.50	0.58
第 64 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	45 (38.5)	49 (40.8)	35 (29.9)	84 (35.4)
比率比, OR (95%CI)		1.1 (0.66 ~ 1.93)	0.7 (0.38 ~ 1.16)	0.9 (0.55 ~ 1.40)
P-值		0.66	0.15	0.58
第 76 周				
ALT 恢复正常比例, n (%)	47 (40.2)	50 (41.7)	45 (38.5)	95 (40.1)
比率比, OR (95%CI)		1.1 (0.66 ~ 1.91)	1.0 (0.57 ~ 1.67)	1.0 (0.66 ~ 1.66)
P-值		0.67	0.93	0.84

数据来源: 表 14.2.3.1 生化学应答在每一随访的分析: ALT 降至正常范围-意向治疗人群。

12.5.2.5 按基线 ALT 分组后的结果分析

为观察受试者基线 ALT 水平是否影响 HBeAg 阳性受试者发生血清学转换, 故按受试者基线 ALT 水平分为 2 组, 一组为 ALT 为正常值上限 2-5 倍 (≥ 2 , < 5), 一组 ALT 为正常值上限 5-10 倍 (≥ 5 , ≤ 10), 对 ITT 人群进行分析其各访视点的 HBeAg 血清转换率、HBeAg 转阴率和 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的受试者比例。

HBeAg 血清转换率

在基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 在各访视点的 HBeAg 血清转换率, 均随访视周增加而血清转换率有持续升高, 但 εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组和安慰剂组间相比无统计学差异。

在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 在各访视点的 HBeAg 血清转换率, 亦表现为随访视周增加而血清转换率有持续升高, 且 εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组在各访视点 HBeAg 血清转换率均高于安慰剂组, εPA-44 900ug 组较安慰剂组有明显升高。εPA-44 600ug 组与安慰剂组比较无统计学差异; εPA-44 900ug 组和安慰剂组相比, 在访视周第 28 周, εPA-44 900ug 组应答率为 30%, 安慰剂组应答率为 8.8%, 其差异有统计学意义 ($P = 0.03$), 在其他访视点, 虽然 HBeAg 血清转换率 εPA-44 900ug 组高于安慰剂组, 但未显示出统计学差异。

表 12.5.2.5.-1 按基线 ALT 分组在各访视点的 HBeAg 血清转换率-ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
基线应答				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
第 12 周应答				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	5 (6.0)	7 (7.7)	2 (2.4)	9 (5.1)
P 值		0.67	0.24	0.76
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	1 (2.9)	1 (3.4)	5 (16.7)	6 (10.2)
P 值		0.91	0.06	0.20
第 28 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	10 (12.2)	9 (10.0)	6 (7.0)	15 (8.5)
P 值		0.65	0.25	0.35
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	3 (8.8)	3 (10.7)	9 (30.0)	12 (20.7)
P 值		0.80	0.03	0.14
第 32 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	12 (14.8)	10 (11.1)	8 (9.3)	18 (10.2)
P 值		0.47	0.27	0.29
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	4 (11.8)	4 (14.3)	8 (27.6)	12 (21.1)
P 值		0.77	0.11	0.26
第 40 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	19 (23.2)	15 (17.2)	10 (11.8)	25 (14.5)
P 值		0.34	0.05	0.09
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	4 (12.1)	6 (21.4)	9 (31.0)	15 (26.3)
P 值		0.33	0.07	0.11
第 52 周				
基线 ALT: 2-5 倍, n (%)	18 (22.5)	19 (22.4)	12 (14.6)	31 (18.6)
P 值		0.98	0.20	0.47
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	5 (15.6)	6 (22.2)	10 (33.3)	16 (28.1)
P 值		0.52	0.10	0.18
第 64 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	22 (28.2)	24 (28.9)	14 (17.5)	38 (23.3)
P 值		0.92	0.11	0.41
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	6 (19.4)	9 (33.3)	8 (27.6)	17 (30.4)
P 值		0.22	0.45	0.27
第 76 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	24 (30.4)	27 (31.8)	22 (27.8)	49 (29.9)
P 值		0.85	0.73	0.94
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	8 (25.0)	8 (29.6)	11 (37.9)	19 (33.9)
P 值		0.69	0.28	0.38

数据来源: 统计分析报告, 表 14.2.1.3A 发生 HBeAg 转阴同时抗-HBe 转阳的血清转换依 ALT 水平的总结 - 意向性治疗人群

HBeAg 转阴率

HBeAg 转阴率也有与 HBeAg 血清转换率有类似表现。在基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍时,安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组,在各访视点的 HBeAg 转阴率,均随访视周增加而 HBeAg 转阴率有持续升高,但各组间升高基本平衡。

在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍时,安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组,在各访视点的 HBeAg 转阴率,亦表现为随访视周增加而 HBeAg 转阴率有持续升高,且 εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组在各访视点 HBeAg 血清转换率均高于安慰剂组,εPA-44 900ug 组较安慰剂组升高明显。

表 12.5.2.5-2 按基线 ALT 分组在各访视点的 HBeAg 转阴率-ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
基线应答				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
第 12 周应答				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	5 (6.0)	7 (7.7)	2 (2.4)	9 (5.1)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	1 (2.9)	1 (3.4)	5 (16.7)	6 (10.2)
第 28 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	10 (12.2)	9 (10.0)	6 (7.0)	15 (8.5)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	3 (8.8)	3 (10.7)	9 (30.0)	12 (20.7)
第 32 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	12 (14.8)	10 (11.1)	8 (9.3)	18 (10.2)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	4 (11.8)	4 (14.3)	8 (27.6)	12 (21.1)
第 40 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	19 (23.2)	15 (17.2)	10 (11.8)	25 (14.5)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	4 (12.1)	6 (21.4)	9 (31.0)	15 (26.3)
第 52 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	18 (22.5)	19 (22.4)	12 (14.6)	31(18.6)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	5 (15.6)	6 (22.2)	10 (33.3)	16 (28.1)
第 64 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	22 (28.2)	24 (18.9)	14 (17.5)	38(23.3)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	6 (19.4)	9 (33.3)	8 (27.6)	17 (30.4)
第 76 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	24 (30.4)	27 (31.8)	22 (27.8)	49 (29.9)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	9 (28.1)	8 (29.6)	12 (41.4)	20 (35.7)

数据来源: 统计分析报告, 表 14.2.1.4A 发生 HBeAg 阴转 - 意向性治疗人群.

HBV DNA 载量下降≥2 个对数级

在基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍时,安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组,在各访视点的 HBV DNA 载量下降≥2 个对数级的受试者比例,均随访视周增加而呈增加趋势,但各组间增加比例基本平衡,安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组相比无统计学差异。

在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍时,安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44

900ug 组, 与基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍表现类似, 在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势, 但各组间增加比例基本平衡, 三组间相比亦无统计学差异。

表 12.5.2.5-3: 按基线 ALT 分组在各访视点的 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的受试者比率
-ITT 人群

	安慰剂 (N=117)	εPA-44600μg (N=120)	εPA-44900μg (N=117)	εPA-44 (N=237)
基线应答				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
第 12 周应答				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	11 (13.3)	11 (12.1)	9 (10.6)	20 (11.4)
P 值		0.82	0.59	0.66
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	8 (23.5)	7 (24.1)	8 (26.7)	15 (25.4)
P 值		0.96	0.77	0.84
第 28 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	22 (26.8)	23 (25.6)	19 (22.1)	42 (23.9)
P 值		0.85	0.48	0.61
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	15 (44.1)	10 (35.7)	11 (36.7)	21 (36.2)
P 值		0.50	0.54	0.45
第 32 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	20 (24.7)	21 (23.3)	21 (24.4)	42 (23.9)
P 值		0.84	0.97	0.89
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	16 (47.1)	12 (42.9)	12 (41.4)	24 (42.1)
P 值		0.74	0.65	0.65
第 40 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	23 (28.0)	30 (34.5)	27 (31.8)	57 (33.1)
P 值		0.37	0.60	0.41
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	15 (45.5)	14 (50.0)	11 (37.9)	25 (43.9)
P 值		0.72	0.55	0.88
第 52 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	26 (32.5)	32 (37.6)	23 (28.0)	55 (32.9)
P 值		0.49	0.54	0.95
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	13 (40.6)	15 (55.6)	14 (46.7)	29 (50.9)
P 值		0.25	0.63	0.35
第 64 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	32 (41.0)	42 (50.6)	25 (31.3)	67 (41.1)
P 值		0.22	0.20	0.99
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	13 (41.9)	14 (51.9)	16 (55.2)	30 (53.6)
P 值		0.45	0.31	0.30
第 76 周				
基线 ALT: 2 - 5 倍, n (%)	37 (46.8)	46 (54.1)	31 (39.2)	77 (47.0)
P 值		0.35	0.34	0.99
基线 ALT: 5 - 10 倍, n (%)	16 (50.0)	16 (59.3)	18 (62.1)	34 (60.7)
P 值		0.48	0.34	0.33

数据来源: 统计分析报告, 表 14.2.2.2A 发生血清 HBV DNA 载量 (IU/mL) 下降大于或等于 2 个对数级一意向治疗人群, 基线 ALT 水平高于正常值上限 2-5 倍和基线 ALT 水平高于正常值上限 5-10 倍。

12.5.3 有效性小结

主要疗效指标, 各组在结束点发生 HBeAg 转阴同时抗-HBe 转阳的血清转换应答, 发生例数分别为: 安慰剂组 33 (28.2%) 例; εPA-44 600μg 组 36 (30.0%) 例; εPA-44 900μg 组 34 (29.1%) 例。安慰剂组和治疗组在双侧 0.05 的检验水平下无统计学差异 (P 值分别为 0.79 和 0.87), 600ug 剂量组和 900ug 剂量组之间相比在双侧 0.05 的检验水平下也无统计学差异 (P = 0.86)。符合方案人群有类似的结果。

次要疗效结果中, 乙肝血清学应答在第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的数据。虽然每一访问周的应答率都比上一周有所增加, 其结论仍与主要疗效结果类似。即在各访问周, 安慰剂组与 εPA-44 600μg 组, 及安慰剂组与 εPA-44 900μg 组之间, 关于乙肝血清学应答率在双侧 0.05 的检验水平下, 在统计意义上没有差别。

病毒学应答情况在第 12、28、32、40、52、64、76 周各观察时间点的数据: 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 1 个对数级的患者比例, 血清 HBV DNA 载量下降大于或等于 2 个对数级的患者比例, 以及血清 HBV DNA 载量 $<2.93 \times 10^4$ IU/mL 的患者比例。在每一个访问周的 HBV DNA 定量都较上一个访视周有所降低, 但安慰剂组与 εPA-44 600μg 组, 及安慰剂组与 εPA-44 900μg 组之间, 关于病毒学应答结果在双侧 0.05 的检验水平下, 在统计意义上没有差别。

各观察时间点生化学应答, 指 ALT 水平降至正常范围内。对 ALT 恢复正常的受试者比例, 安慰剂组与 εPA-44 600μg 组, 及安慰剂组与 εPA-44 900μg 组之间, 关于生化学应答率在双侧 0.05 的检验水平下, 在统计意义上没有差别。

在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍时, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 在各访视点的 HBeAg 血清转换率和 HBeAg 转阴率, 都表现为随访视周增加而有持续升高, 且 εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组在各访视点均高于安慰剂组, εPA-44 900ug 组较安慰剂组有升高明显, 但差异无统计学意义, 仅在第 28 周访视 HBeAg 血清转换率, 显示其差异有统计学意义。在基线 ALT 为分组为正常值上限 2-5 倍和 5-10 倍中, 观察 HBV DNA 载量下降 ≥ 2 个对数级的受试者比例, 在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势, 但各组间增加比例基本平衡, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 三组间相比无统计学差异。

13 安全性评估

13.1 药物暴露程度

安慰剂组、εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组受试者平均总用药量分别为 17.63mL、17.95mL 和 17.65mL，总用药量中位数均 18.0mL。三个治疗组受试者最高总用药量均为 18.0mL，安慰剂组和 εPA-44 900μg 组的最低总用药量为 3.0mL，εPA-44 600μg 组最低总用药量为 15.0mL。安慰剂组、εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组受试者平均用药暴露时间分别为 192.6 天、196.4 天和 192.9 天，中位数均为 197 天。安慰剂组最长暴露时间为 210 天，εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组的最长暴露时间分别为 218 天和 230 天。安慰剂组和 εPA-44 900μg 组的最短暴露时间相同，均为 1 天，εPA-44 600μg 组受试者药物最短暴露时间为 141 天。

表 13.1.-1 受试者药物暴露程度

	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
总用药量，mL				
平均值 (SD)	17.63 (2.00)	17.95 (0.39)	17.65 (2.07)	17.80 (1.49)
中位数	18.00	18.00	18.00	18.00
最小值 ~ 最大值	3.0 ~ 18.0	15.0 ~ 18.0	3.0 ~ 18.0	3.0 ~ 18.0
用药总天数				
平均值 (SD)	192.6 (28.2)	196.4 (8.0)	192.9 (28.6)	194.7 (21.0)
中位数	197	197	197	197
最小值 ~ 最大值	1 ~ 210	141 ~ 218	1 ~ 230	1 ~ 230

数据来源：统计分析报告，表 14.1.9 用药依从率、用药量和总天数-安全性人群

13.2 不良事件

本研究中三个治疗组发生的不良事件分别按其发生的器官系统、首选术语进行分析。治疗后出现的不良事件（Treatment Emergent Adverse Events）指从开始用药到停药期间发生的不良事件。本研究根据国际医学用语词典（MedDRA）第 14.0 版对所有的不良事件进行了医学编码，所有不良事件的分析均基于医学编码后的不良事件。本研究将 CRF 报告的各类与注射部位反应相关的不良事件，汇总为注射部位各种反应进行分析。在医学编码过程中，如果 CRF 报告的不良事件为单一的注射部位反应，如注射部位痛，以报告词进行编码，如果 CRF 报告的不良事件为两个或两个以上的注射部位反应，如注射部位痛及肿胀，则编码为注射部位局部反应。

13.2.1. 不良事件总结

参加本研究的 360 例受试者中，共有 180 例（50.0 %）至少发生了 1 例不良事件。安慰剂组发生不良事件的受试者比例为 45.8%（55/120），εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组的发生率均略高于安慰剂组，分别为 54.2%（65/120）和

50.0% (60/120)。本研究共有 3 例受试者因不良事件而提前退出, 其中, εPA-44 600μg 组发生 1 例, εPA-44 900μg 组发生 2 例。

如果受试者发生多个不良事件, 其严重程度或相关性最高的不良事件纳入不良事件的严重程度和相关性分析。数据显示, 本研究发生的大多数不良事件为轻度不良事件, 各治疗组发生的所有不良事件中, 轻度不良事件的比例均超过 60%, 其中, εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组相似, 分别为 67.7% (44/65) 和 66.7% (40/60), 略高于安慰剂组的轻度不良事件比例 (61.8%, 34/55), 三个治疗组的中度不良事件发生率均在 30% 左右, 分别为安慰剂组 32.7% (18/55), εPA-44 600μg 组 30.8% (20/65) 和 εPA-44 900μg 组 31.7% (19/60)。安慰剂组所发生不良事件中, 经研究者判断, 近 25% (13/55) 与研究药物有关, 略低于 εPA-44 600μg 组的 40.0% (26/65) 和 εPA-44 900μg 组的 45.0% (27/60)。

本研究共有 6 例受试者发生 7 例次严重不良事件, 其中, 4 例发生在安慰剂组, 1 例发生在 εPA-44 600μg 组, 2 例次 (同一例受试者) 发生在 εPA-44 900μg 组。无死亡事件发生。

表 13.2.1.-1 不良事件总结

	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
不良事件, n (%)	55 (45.8)	65 (54.2)	60 (50.0)	125 (52.1)
因不良事件中止研究, n (%)	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.3)
严重不良事件, n (%)	4 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.4)
死亡, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
严重程度 ¹ , n (%)				
轻度	34 (61.8)	44 (67.7)	40 (66.7)	84 (67.2)
中度	18 (32.7)	20 (30.8)	19 (31.7)	39 (31.2)
重度	3 (5.5)	1 (1.5)	1 (1.7)	2 (1.6)
与研究药物相关性 ¹ , n (%)				
有关 ²	13 (23.6)	26 (40.0)	27 (45.0)	53 (42.4)
无关 ²	41 (74.5)	39 (60.0)	33 (55.0)	72 (57.6)
无法判定	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

数据来源: 统计分析报告, 表 14.3.1.1, 研究用药出现的不良事件总体情况 (Treat-Emergent Adverse Events)

- 安全性人群

注: ¹ 有多个不良事件的受试者, 择其相关性或严重程度最高的事件列入计算

² 有关包括肯定有关和可能有关; 无关包括可能无关和肯定无关

13.2.2. 不良事件描述

13.2.2.1. 不良事件发生器官系统描述

表 13.2.2.1-1 按不良事件发生的器官系统进行了归类总结。安慰剂组、εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组发生的不良事件涉及器官系统最多的前三位均为全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵染类疾病及胃肠系统疾病。

全身性疾病及给药部位各种反应的发生率由安慰剂组的 20.0%（24/120）上升到 εPA-44 600μg 组的 32.5%（39/120），继而上升到 εPA-44 900μg 组的 44.2%（53/120）。该类不良事件的发生率随研究药物剂量的增加而上升。感染及侵染类疾病在各治疗组中的发生率相似，分别为安慰剂组 31.7%（38/120），εPA-44 600μg 组 31.7%（38/120）和 εPA-44 900μg 组 29.2%（35/120）。胃肠系统疾病在安慰剂组和 εPA-44 600μg 组中的发生率相似，分别为 25.8%（31/120）和 20.0%（24/120），在 εPA-44 900μg 组其发生率则上升至 38.3%（46/120）。

表 13.2.2.1.-1 按发生器官系统分类的不良事件的受试者比例，n（%）

器官系统	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
全身性疾病及给药部位各种反应	24 (20.0)	39 (32.5)	53 (44.2)	92 (38.3)
感染及侵染类疾病	38 (31.7)	38 (31.7)	35 (29.2)	73 (30.4)
胃肠系统疾病	31 (25.8)	24 (20.0)	46 (38.3)	70 (29.2)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	6 (5.0)	7 (5.8)	14 (11.7)	21 (8.8)
皮肤及皮下组织类疾病	8 (6.7)	8 (6.7)	4 (3.3)	12 (5.0)
各类神经系统疾病	3 (2.5)	5 (4.2)	9 (7.5)	14 (5.8)
各类检查	3 (2.5)	3 (2.5)	4 (3.3)	7 (2.9)
各类损伤、中毒及手术并发症	4 (3.3)	1 (0.8)	6 (5.0)	7 (2.9)
代谢及营养类疾病	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (2.1)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.7)	5 (2.1)
肝胆系统疾病	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (4.2)	7 (2.9)
生殖系统及乳腺疾病	0 (0)	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.5)
心脏器官疾病	3 (2.5)	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.7)
精神病类	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)
耳及迷路类疾病	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.3)
妊娠期、产褥期及围产期状况	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
肾脏及泌尿系统疾病	3 (2.5)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.4)
眼器官疾病	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.3)
各种手术及医疗操作	0 (0)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
血管与淋巴管类疾病	2 (1.7)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.4)
免疫系统疾病	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.4)
血液及淋巴系统疾病	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
各种先天性家族性遗传性疾病	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

数据来源：统计分析报告，表 14.3.2.1 研究用药出现的不良事件依器官系统分类、首选术语的总结
(Treat-Emergent Adverse Events) - 安全性人群

发生呼吸系统、胸及纵隔疾病、皮肤及皮下组织类疾病和各类神经系统疾病各治疗组中发生的受试者比例在 5%到 10%之间，各治疗组间无明显差异。发生其他器官系统的不良事件的受试者比例均在 5%以下，且各治疗组间未见明显差异。

13.2.2.2. 不良事件首选术语描述

表 13.2.2.2.-1 按不良事件医学编码后的首选术语进行归类总结，并列出了所

有发生率在 5%或以上的不良事件。在发生的所有不良事件中，发生频率最高的为注射部位各种反应，其在安慰剂组的发生率为 10.8%（13/120），在 εPA-44 600μg 组中则上升为 25.0%（30/120），εPA-44 900μg 组中的发生率略高于 600μg 组，为 28.3%（34/120）。安慰剂组的发生率明显低于 εPA-44 药物组。在各种单一出现的注射部位各种反应中，注射部位痛、注射部位瘙痒在安慰剂组的发生率明显低于 εPA-44 药物组。注射部位痛在安慰剂组中的发生率为 0.8%（1/120），在 εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组中则上升至 5.8%（7/120）和 5.0%（6/120）。注射部位瘙痒在三个治疗组中的发生率分别为 0.8%（1/120）、6.7%（8/120）和 5.8%（7/120）。其他注射部位反应在各治疗组中发生率均较低，且未见明显差异。

在各治疗组中，发生率为 5.0%或 5.0%以上的其他不良事件分别为乏力、鼻咽炎、上呼吸道感染和腹泻，其发生率在各治疗组间均未见明显差异。

表 13.2.2.2.-1 按首选术语分类的不良事件的受试者比例

	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
全身性疾病及给药部位各种反应				
注射部位各种反应	13 (10.8)	30 (25.0)	34 (28.3)	64 (26.7)
注射部位局部反应	6 (5.0)	7 (5.8)	9 (7.5)	16 (6.7)
注射部位痛	1 (0.8)	7 (5.8)	6 (5.0)	13 (5.4)
注射部位肿胀	2 (1.7)	3 (2.5)	6 (5.0)	9 (3.8)
注射部位瘙痒	1 (0.8)	8 (6.7)	7 (5.8)	15 (6.3)
注射部位（局部）刺激作用	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
注射部位（局部）过敏	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不适	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.3)
注射部位各种反应	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位炎症	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
注射部位硬结	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.3)
乏力	9 (7.5)	3 (2.5)	8 (6.7)	11 (4.6)
感染及侵染类疾病				
鼻咽炎	16 (13.3)	16 (13.3)	16 (13.3)	32 (13.3)
上呼吸道感染	11 (9.2)	10 (8.3)	11 (9.2)	21 (8.8)
胃肠道系统疾病				
腹泻	5 (4.2)	4 (3.3)	6 (5.0)	10 (4.2)

数据来源：统计分析报告，表 14.3.2.1 研究用药出现的不良事件依器官系统分类、首选术语的总结
(Treat-Emergent Adverse Events) - 安全性人群

13.2.2.3. 与研究药物相关的不良事件

表 13.2.2.3.-1 列举了所有研究者认为与研究药物相关的不良事件。结果显示，与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应，其在安慰剂组的发生率为 10.8%（13/120），在 εPA-44 600μg 组中则上升为 25.0%（30/120），εPA-44 900μg 组中的发生率略高于 εPA-44 600μg 组，为 28.3%（34/120）。安慰剂组的发生率

明显低于 εPA-44 药物组。在各种单一出现的注射部位各种反应中, 注射部位痛、注射部位瘙痒在安慰剂组的发生率明显低于 εPA-44 药物组。注射部位痛在安慰剂组中的发生率为 0.8% (1/120), 在 εPA-44 600μg 组和 εPA-44 900μg 组中则上升至 5.8% (7/120) 和 5.0% (6/120)。注射部位瘙痒在三个治疗组中的发生率分别为 0.8% (1/120)、6.7% (8/120) 和 5.8% (7/120)。其他注射部位反应在各治疗组中发生率均较低, 且未见明显差异。其他与研究药物相关的不良事件的发生率比较低, 在各研究组中的发生率均在 1-2%之间。

表 13.2.2.3.-1 与研究药物相关的不良事件

首选术语	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
全身性疾病及给药部位各种反应				
注射部位各种反应	13 (10.8)	30 (25.0)	34 (28.3)	64 (26.7)
注射部位局部反应	6 (5.0)	7 (5.8)	9 (7.5)	16 (6.7)
注射部位痛	1 (0.8)	7 (5.8)	6 (5.0)	13 (5.4)
注射部位肿胀	2 (1.7)	3 (2.5)	6 (5.0)	9 (3.8)
注射部位瘙痒	1 (0.8)	8 (6.7)	7 (5.8)	15 (6.3)
注射部位 (局部) 刺激作用	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
注射部位 (局部) 过敏	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不适	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.3)
注射部位各种反应	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位炎症	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
注射部位硬结	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.3)
乏力	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
寒冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
局部反应	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
上呼吸道感染				
咽炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乙型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
胃肠系统疾病				
腹部不适	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
腹泻	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮肤及皮下组织类疾病				
过敏性皮炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮肤反应	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
全身瘙痒	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
药疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
瘙痒	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
各类神经系统疾病				
头痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
各类检查				

首选术语	安慰剂 (N=120)	εPA-44 600μg (N=120)	εPA-44 900μg (N=120)	εPA-44 (N=240)
线粒体天门冬氨酸转氨酶升高	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
肢体疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
肝胆系统疾病				
肝功能异常	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肝衰竭	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心脏器官疾病				
心悸	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
妊娠期、产褥期及围产期状况				
妊娠*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

数据来源：统计分析报告，表 14.3.2.1 研究用药出现的不良事件依器官系统分类、首选术语的总结
(*Treat-Emergent Adverse Events*) - 安全性人群

妊娠*：该条数据收到回答的数据澄清表 (DCF) 后漏更新，妊娠事件与研究药物关系应该是“肯定无关”，与申办方沟通后决定不开库修改数据，特在此说明，DCF 见附件 17.14.

13.3. 死亡、其他严重不良事件和重要不良事件

本研究中，共有 6 例受试者发生 7 例次严重不良事件，无死亡事件。(表 13.3.-1)
所有严重不良事件的详细信息请参见附件 17.10。

在发生的 6 例严重不良事件中，4 例发生在安慰剂组，1 例发生在 εPA-44 600μg 组，2 例次（同一例受试者 045）发生在 εPA-44 900μg 组。经研究者判断，2 例次严重不良事件的发生与研究药物相关，其他 5 例次与研究药物无关。

受试者 045 在第二次注射研究药物后第 4 天出现腹痛，诊断为“急性胃穿孔”，在当地内蒙古化德县人民医院手术治疗，住院间出现慢性乙型肝炎加重，转至解放军 302 医院，诊断病毒性肝炎、乙型、慢性（重度），因考虑其肝衰竭，予紧急揭盲，为 εPA-44 900μg 组，研究者判断该严重不良事件，慢性乙型肝炎加重与研究药物相关，予退出研究，终止使用研究药物。该受试者经治疗后痊愈。

受试者 157 发生严重不良事件为肝功能异常，研究者判断该事件与研究药物有关，但揭盲后知该受试者为安慰剂组。

表 13.3.-1 严重不良事件列表

研究 中心	受试 者号	研究治疗	严重不良事件	与研究药 物的关系	严重 程度	采取措施	转归
01	015	安慰剂	纵膈支气管源性囊肿	无关	重度	手术切除	痊愈
02	045	εPA-44 900μg	急性胃穿孔	无关	重度	手术和药物治疗	痊愈
02	045	εPA-44 900μg	慢性乙型肝炎加重	有关	重度	终止试验药物	痊愈
05	157	安慰剂	肝功能异常	有关	中度	药物治疗	减轻
06	181	安慰剂	右腿腓骨骨折	无关	重度	外科住院治疗	痊愈
10	359	安慰剂	乙肝急性发作	无关	中度	住院药物治疗	减轻
14	350	εPA-44 600μg	上呼吸道感染	无关	中度	药物治疗	痊愈

数据来源：计划外表 14.3.3.1a 严重不良事件(包含双盲期和停药后)

13.4. 实验室检查、生命体征、体格检查及其他与安全性相关的临床观察评估

除不良事件部分已描述的情况，实验室检查、生命体征和体格检查（包括皮肤黏膜、淋巴结、头颈部、胸部、腹部、脊柱、肌肉骨骼、神经系统）未发现有明显有临床意义的异常结果。

13.5. 妊娠

本研究中共有 10 例受试者发生妊娠，有 5 例是受试者怀孕，有 5 例是受试者女伴怀孕；εPA-44 600ug 组有 2 例受试者女伴怀孕后活产健康婴儿，有 1 例女伴怀孕 6 月时发现胎儿有唇裂畸形故终止妊娠，另 1 例获知怀孕后即终止妊娠。安慰剂组 3 例和 εPA-44 900ug 组各 3 例均在获知怀孕后即终止妊娠。（表 13.5.-1）

表 13.5.-1 妊娠情况汇总

组别	发生例数	妊娠事件描述	转归
安慰剂	2	受试者怀孕	获知怀孕后即终止妊娠
安慰剂	1	受试者女伴怀孕	获知怀孕后即终止妊娠
εPA-44 600ug	2	受试者女伴怀孕	活产健康婴儿
εPA-44 600ug	1	受试者女伴怀孕	怀孕6月发现有畸形上唇缺如，予终止妊娠
εPA-44 600ug	1	受试者怀孕	获知怀孕后即终止妊娠
εPA-44 900ug	1	受试者女伴怀孕	获知怀孕后即终止妊娠
εPA-44 900ug	2	受试者怀孕	获知怀孕后即终止妊娠

数据来源：妊娠报告表

13.6. 安全性小结

总数为 360 人的安全性人群，均匀分布到各用药组中，安慰剂组、εPA-44 600μg 治疗组、εPA-44 900μg 治疗组各 120 例。

共发生 182 例、639 例次不良事件：安慰剂组为 55 例（45.8%）、174 例次；εPA-44 600μg 组为 65 例（54.2%）、181 例次；εPA-44 900μg 组为 62 例（50.0%）、284 例次。εPA-44 900μg 组发生过不良事件的患者例次偏高，但发生例数三组却大致平衡。

不良事件在器官系统表现中，发生最多的是全身性疾病及给药部位各种反应，主要表现是乏力和注射部位局部反应，其次是感染及侵染类疾病，主要表现有鼻咽炎和上呼吸道感染，第三位的是胃肠系统疾病，主要表现为恶心和腹泻，神经系统出现的症状是头痛和头晕。不良事件在安慰剂组和合成肽治疗组的发生情况基本类似。

在 0-28 周治疗期出现的不良事件，与 0-76 周发生的 AE 类似，主要表现在全身性疾病和给药部位各种反应，主要有乏力和注射部位局部反应；感染及侵染类疾病，主要有鼻咽炎和上呼吸道感染；胃肠系统疾病，主要为恶心和腹泻。28-76 周时发生的不良事件较 0-28 周明显减少，安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44

900ug 组发生 AE 的人数分别是 23 例 (19.2%)、23 例 (19.2%)、27 例 (22.5%)。

与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应, 在安慰剂组的发生率为 10.8% (13/120), 在 εPA-44 600μg 组为 25.0% (30/120), εPA-44 900μg 组为 28.3% (34/120), 安慰剂组的发生率明显低于 εPA-44 药物组。在各种单一出现的注射部位各种反应中, 注射部位痛、注射部位瘙痒在安慰剂组的发生率明显低于 εPA-44 药物组。其他注射部位反应在各治疗组中发生率均较低, 且未见明显差异。其他与研究药物相关的不良事件的发生率比较低, 在各研究组中的发生率均在 1-2%之间。

本研究中没有死亡事件发生, 共发生 6 例 7 例次严重不良事件: 安慰剂组 4 例 (3.3%); εPA-44 600μg 组 1 例 (0.8%); εPA-44 900μg 组 1 例 (0.8%)。其中 4 例次与研究药物无关, 转归是痊愈; 1 例次与研究药物无关, 是乙肝急性发作, 导致住院治疗, 转归是减轻; 2 例次与研究药物有关, 其中 1 例次是 εPA-44 900μg 组, 为慢性乙肝重度, 采取终止试验药物处理, 转归是痊愈, 另 1 例次是安慰剂组, 因肝功能异常住院, 转归是减轻。

生命体征观测值 (脉搏、血压、体温、呼吸) 在各用药组间基本平衡。心电图, 血常规, 尿常规, 凝血功能, 血生化, 异常有临床意义的例数都很小, 而且基本平衡。体格检查基本都正常。肝功能异常有临床意义的例数, 在各用药组间基本平衡。

14 讨论和结论

14.1 讨论

HBV 感染可引起肝脏炎症和纤维化, 严重者可发展为肝硬化甚至肝癌, 已经成为严重的社会和公共卫生问题。HBV 感染呈世界性流行, 不同地区 HBV 感染的流行强度不同, 全世界共约 3.5 亿人感染 HBV, 每年死于 HBV 感染所致的终末期肝病和肝癌的人数超过 100 万。我国 HBV 感染率高, 1-59 岁人群 HBsAg 携带率为 7.18%, 1-4 岁人群 HBsAg 携带率为 0.96%^[1]。慢性乙肝 (CHB) 的治疗总体目标是: 最大限度地长期抑制或消除 HBV, 减轻肝细胞炎症、坏死及纤维化, 延缓和阻止疾病进展, 减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生, 从而改善生活质量并延长生存时间^[3]。

对于 HBeAg 阳性的 CHB 患者, 满意的治疗终点是持续的 HBeAg 血清学转换, 这种转换多伴随预后的改善^[1,2]。

本研究进行共 76 周, 0-28 周为注射研究药物 εPA-44 或安慰剂, 28-76 周服用易善复。完成研究的 331 例受试者, 在研究结束时, 整体 εPA-44 药物组的 237 例受试者 (ITT 人群) 中, 有 70 例受试者发生 HBeAg/抗-HBe 血清学转换, 转换率为 29.5%, εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组分别有 36 例和 34 例受试者发生血清学转换, 转换率分别为 30.0% (36/120) 和 29.1% (34/117)。安慰剂组终点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率为 28.2% (33/117)。比较安慰剂组和 εPA-44 药物组的终点 HBeAg/抗-HBe 血清学转换率, 两组间血清转换率无统计学差异; εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组血清学转换率比较也没有统计学差异。在注

射研究药物结束的第 12、28、32、40、52、64 周的各访视点, 血清转换率在 3 组均表现为持续有增加, 但 3 组间未表现出统计学差异, 在符合方案人群表现相似。

除 HBeAg 血清转换率, 其他的疗效指标, 血清学应答 (HBeAg 转阴、HBeAg 定量)、病毒学应答 (HBV DNA 载量下降) 和生化学应答 (ALT 恢复正常) 在各访视点, 3 组均有类似的表现, 较基线期比都是持续好转, 但 3 组相比没有统计学差异。

在以往报道中, 在免疫清除期, 患者会发生自发性 HBeAg 血清学转换, 年发生率约为 2%-15%^[3]。在本研究中出现的血清学转换率, 在一年左右的第 40 周安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 分别为 19.7%、17.5%和 16.2%; 在第 52 周, 血清转换率分别为 23.9%、27.5%和 18.8%。均比已报道的要高。HBeAg 阳性受试者发生血清学转换与患者年龄、ALT 水平及感染 HBV 基因型有关^[4]。受试者的年龄, 在基线时 3 组表现平衡; 感染 HBV 基因型, 本研究没有检测, 但在本研究中, 入组受试者均为 HLA-A₂ 阳性的受试者。

HLA 是目前所知的最具有高度多态性的遗传系统, HBV 对感染肝细胞不具有直接的细胞毒性, HBV 诱导的肝脏疾病以及 HBV 的清除过程中, 对 HBV 编码抗原的细胞免疫反应起着重要作用。对感染肝细胞的清除主要是依靠 CD⁸⁺CTL 细胞诱导的肝细胞溶解反应。HLA-A₂ 基因可能是机体的保护型基因, 其机理可能为 HLA-A₂ 阳性的个体 CD⁸⁺T 细胞可产生记忆效应, 其分泌细胞因子的 CD⁸⁺T 细胞的频率高, 免疫应答强^[5]。

是否 HLA-A₂ 阳性的 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者, 其自主血清学转换率与 HLA-A₂ 阴性的受试者有差异? 还有待进一步的研究。

为观察基线 ALT 对 HBeAg 阳性受试者发生血清学转换的影响, 分基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍和 5-10 倍来分析。在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍时, 显示安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 在各访视点的 HBeAg 血清转换率和 HBeAg 转阴率, 都表现为随访视周增加而有持续升高, 且 εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组在各访视点均高于安慰剂组, εPA-44 900ug 组较安慰剂组升高明显, 但无统计学差异; 仅 εPA-44 900ug 组和安慰剂组相比, 在访视周第 28 周, HBeAg 血清转换率 εPA-44 900ug 组应答率为 30%, 安慰剂组应答率为 8.8%, 显示 εPA-44 900ug 组明显高于安慰剂组 (P=0.03), 有统计学差异, 在其他访视点, 虽然 HBeAg 血清转换率 εPA-44 900ug 组高于安慰剂组, 但未显示出统计学差异。同样在基线 ALT 分组后观察 HBV DNA 载量下降≥2 个对数级的受试者比例, 在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势, 但各组间增加比例基本平衡, 安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组, 三组间相比无统计学差异。因按基线 ALT 分组后, 样本量偏小 (安慰剂组、εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组每组均为 30 例左右受试者), 是否 εPA-44 900ug 或更大的剂量会出现更明显的疗效? 且对基线 ALT 在正常值上限 5-10 倍患者的疗效是否优于基线 ALT 为正常值上限 2-5 倍的患者? 本临床试验难以回答。

已达到血清学转换的患者, 在停用药物后, 会发生 HBeAg 重新转阳, 希望有更长的观察时间, 来判断 εPA-44 乙肝疫苗是否可降低 HBeAg 重新转阳的发生率。

本研究中发生的不良事件, 在安慰剂组和 εPA-44 药物组发生例数大致平衡, 发生最多的是全身性疾病及给药部位各种反应, 主要是乏力和注射部位局部反应; 其次是感染及侵染类疾病, 主要表现有鼻咽炎和上呼吸道感染。严重程度以轻中度为主; 与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应。故研究药物 εPA-44 安全性、耐受性好。

14.2 结论

本研究药物依从性好, 97%以上的受试者完成了研究药物注射。且安全性高, 无死亡事件发生, 全部 360 例受试者发生 7 例次严重不良事件, 其中 4 例次与研究药物无关, 转归均是痊愈; 1 例次与研究药物无关, 是乙肝急性发作, 导致住院治疗, 转归是减轻; 2 例次与研究药物有关, 其中 1 例次是 εPA-44 900μg 组, 为慢性乙肝重度, 采取终止试验药物处理, 转归是痊愈, 另 1 例次是安慰剂组, 因肝功能异常住院, 转归是减轻。

不良事件在器官系统中, 发生最多的是全身性疾病及给药部位各种反应, 主要表现是乏力和注射部位局部反应, 其次是感染及侵染类疾病, 主要表现有鼻咽炎和上呼吸道感染, 第三位的是胃肠系统疾病, 主要表现为恶心和腹泻, 神经系统出现的症状是头痛和头晕。不良事件在安慰剂组和合成肽治疗组的发生情况基本类似。

与研究药物相关的不良事件主要为注射部位各种反应, 在安慰剂组的发生率明显低于 εPA-44 药物组, 单一出现的注射部位反应有注射部位痛、注射部位瘙痒。其他与研究药物相关的不良事件的发生率比较低, 在各研究组中的发生率均在 1-2%之间。所有的不良事件以轻中度为主, 研究药物 εPA-44 安全性耐受性好。

本研究中, 在主要疗效指标 HBeAg 血清学转换和次要疗效指标血清学应答 (HBeAg 血清学转换、HBeAg 转阴、HBeAg 定量)、病毒学应答 (HBV DNA 载量下降) 和生化学应答 (ALT 恢复正常) 在各访视点, 安慰剂组和 2 个合成肽剂量组均有类似的表现, 较基线期比都是持续好转, 但 3 组相比没有统计学差异。

在按基线 ALT 分组, 分析受试者 ALT 水平对 HBbeAg 血清转换率和 HBeAg 转阴率影响, 在基线 ALT 为正常值上限 5-10 倍时, 都表现为随访视周增加而有持续升高, 且 εPA-44 600ug 组和 εPA-44 900ug 组在各访视点均高于安慰剂组, εPA-44 900ug 组较安慰剂组升高明显, 但差异无统计学意义; 仅在第 28 周访视 HBeAg 血清转换率, 显示其差异有统计学意义。在基线 ALT 分组为正常值上限 2-5 倍和 5-10 倍观察 HBV DNA 载量下降≥2 个对数级的受试者比例, 在各访视点均随访视周增加而呈增加趋势, 但三组间相比无统计学差异。

15 有关试验中特别情况的说明

对研究方案和统计分析计划中几点规定的澄清。

在统计分析计划第 7 节中澄清了以下两件事情:

意向性治疗人群的英文将采用 Intent-to-Treat (ITT), 而不是 Full Analysis Set (FAS)。

研究方案中 7.1 叙述了将对所有 12、28、32、40、52、64、76 周各时间点发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例进行统计分析, 除第 76 周(“发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者比例 (除外第 76 周)”)。事实上, 只要恰当, 对第 76 周的 HBeAg/抗-HBe 血清转换数据也将提供必要的统计分析。

为了控制主要疗效指标分析中, 由多重比较引起的整体一型误差 (family-wise type-one error), 在研究方案 9.4.3 节和统计分析计划 6.2.1 节中规定, 对所得 P 值将进行 Holm 下行(step-down)多重性调整。但基于对主要疗效指标进行统计分析所给出的 P 值, 全大于规定的显著性水平 0.05 的事实, Holm 下行多重性调整已变得没有必要。据此, 主要疗效指标的分析结果报告的是原始的 P 值。

16 参考文献

1. 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 更新版, 2010 年
2. 欧洲肝脏病研究学会, 欧洲肝脏病学会 (EASL) 2009 年乙肝诊治指南, 2009 年
3. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会, 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识. 中华实验和临床感染杂志, 2010, 4 (1): 82-83
4. Chien RN, Liaw YF, Short-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Intervirology, 2003, 46: 362-366
5. 卢晓敏, 王文远, 孙成钢, HLA-A 基因频率与 HBV 感染的相关性研究. 临床肝胆病杂志, 2006; 22 (2): 92

17 附件

17.1 [伦理委员会批件](#)

17.2 [知情同意书样稿](#)

17.3 [临床研究单位情况及资格，主要研究人员的姓名、单位、资格、在研究中的职责及其简历](#)

17.4 [临床试验研究方案、方案的修改内容及伦理委员会对修改内容的批准件](#)

17.5 [病例报告表（CRF）样本](#)

17.6 [总随机表](#)

17.7 [试验用药品检验报告书及试制记录（包括安慰剂）](#)

17.8 [阳性对照药的说明书，受试药（如为已上市药品）的说明书](#)

17.9 试验药物包括多个批号时，每个受试者使用的药物批号登记表（不适用）

17.10 [严重不良事件及主要研究者认为需要报告的重要不良事件的病例报告](#)

17.11 [统计分析报告](#)

17.12 [多中心临床试验的多中心小结表](#)

17.13 [主要参考文献的复印件](#)

17.14 [其他](#)