

附件

非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验 技术指导原则（试行）

一、适用范围

本指导原则由药品监督管理部门与临床研究者共同讨论制定，为非酒精性脂肪性肝炎（Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH）治疗药物的研发提供技术建议。本指导原则只针对 NASH 伴有显著肝纤维化（F2~F4）（包括代偿期肝硬化）的成人患者，不涉及失代偿期肝硬化或儿童患者。

本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发，仅作为推荐性建议。在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

本指导原则将基于科学研究进展进一步更新。鉴于 NASH 治疗药物临床研发中关键要素的进展和更新迅速，本指导原则仅代表当前建议。

二、概述

本指导原则主要讨论 NASH 治疗药物研发中临床试验设计的重点关注内容。关于临床试验设计或统计学分析的一般性问题可参考其他相关指导原则。

（一）定义

非酒精性脂肪性肝病（Nonalcoholic Fatty Liver Disease,

NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,疾病谱包括非酒精性肝脂肪变(Nonalcoholic Hepatic Steatosis)(等同非酒精性脂肪肝 NAFL[Nonalcoholic fatty liver])、非酒精性脂肪性肝炎(Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH)及 NASH 相关肝硬化和肝细胞癌。NASH 表现为 5% 以上的肝细胞脂肪变合并小叶内炎症和肝细胞气球样变性。

(二) 流行病学

NAFLD 是全球流行的主要肝脏疾病之一,有文献报道,全球患病率为 25.24% (95% CI: 22.10-28.65),且患病率逐年增加。来自上海、北京等地区的流行病学调查结果显示,普通成人 B 型超声诊断的 NAFLD 患病率 10 年期间从 15% 增加到 31% 以上。NASH 在合并代谢综合征、2 型糖尿病的 NAFLD 患者中检出率高。NASH 是导致肝硬化的主要原因之一,NASH 患者 10~15 年内肝硬化发生率高达 15%~25%。心血管疾病、恶性肿瘤和肝硬化失代偿是引起 NASH 患者死亡的常见原因。

(三) 治疗药物

治疗目标:最终目的是延缓、阻止、逆转 NASH 的进展,改善临床结局,包括降低肝硬化及其并发症的发生,降低肝移植的需求,提高存活率,改善生活质量等。

治疗药物:目前尚无通过随机对照临床试验确证有效性和安全性的治疗药物上市。

三、临床试验设计

(一) 总体考虑

药物研发临床试验的设计基于临床试验目的而定。根据治疗 NASH 药物靶点不同,制定临床试验方案。

1.受试者

NASH 诊断：尽管肝组织学检查存在有创性、取样和评价误差等局限性，但仍然是目前 NASH 诊断的“金标准”。在 NASH 药物研发中，肝组织病理学是确证性临床试验中受试者诊断及主要终点的评价指标。NAFLD/NASH 的组织学评价系统主要包括 Brunt 系统、美国 NASH 临床研究网络评分系统（NASH-CRN）、欧洲脂肪肝进展阻断组织学评分系统（Fatty Liver Inhibition of Progression, FLIP-SAF）等。

鼓励探索无创标志物作为早期初步筛选 NASH 受试者的方法，其中包括 ALT 等血清生化指标和腹部超声、核磁共振成像等影像学指标。

2.终点指标评价

有效性评价终点包括临床结局终点和肝组织学替代终点，以及血清生化检查、影像学检查等其他探索性终点。

（1）临床结局评价

对于 NASH 无肝硬化的患者，临床终点包括进展至肝硬化、出现失代偿事件（腹水、食管胃底静脉曲张出血或肝性脑病等）、肝移植、肝细胞癌或肝病相关死亡/全因死亡等事件。

对于 NASH 肝硬化代偿期的患者，临床终点包括出现失代偿事件、肝移植、肝细胞癌或肝病相关死亡/全因死亡等事件。

（2）肝组织病理学评价

肝组织病理学评价指标包括脂肪性肝炎、纤维化的改善。

组织病理学评价质量受多种因素影响，包括活检方式、活检类型（粗针穿刺/楔形活检）、穿刺部位、穿刺针规格以及病理学专家评估等。为保证组织学样本的处理质量，要求严格遵循病理

样本 SOP (Standard Operation Procedure)。为减少组织病理学评价的差异,病理读片应采用中心阅片,建议由两名及以上肝脏病理专家进行双盲读片。肝组织病理学样本 SOP 可参考相关指导原则,如:《肝纤维化诊断及治疗共识》等。

(3) 影像学评价

磁共振质子密度脂肪分数 (Magnetic Resonance Imaging-derived Proton Density Fat Fraction, MRI-PDFF) 可定量评价肝脏脂肪含量。在培训和良好质控的前提下,可以用 MRI-PDFF 改变的绝对值或者相对百分比评价以肝脂肪变为治疗靶点的药物。

磁共振弹性成像 (Magnetic Resonance Elastography, MRE) 和瞬时弹性成像 (Transient Elastography, TE) 等无创技术可以用于评价肝纤维化改变。其中 TE 同时联合检测控制衰减参数 (Controlled Attenuation Parameter, CAP) 可以协助评价肝脂肪变。但是由于受到肝脏炎症、胆汁淤积、操作规范等因素影响,在诊断 NASH 纤维化程度和判断治疗前后疗效方面,仍不能替代组织病理学评价。

(4) 血清学评价

无创指标中,与评价糖脂代谢相关的有体重、体质量指数 (BMI)、腰臀比、空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗 (如 HOMA-IR)、血脂等。与肝脏炎症/损伤相关的有 ALT、AST、CK18 片段等。与评价肝纤维化相关的有 Fibro Test、ELF (Enhanced Liver Fibrosis)、NAFLD 纤维化评分 (NAFLD Fibrosis Score, NFS)、Pro-C3、FIB-4、AST 与 PLT 比值指数 (AST/PLT Ratio Index, APRI) 等。

（5）其他

用于评价肝硬化临床结局的指标包括肝静脉压力梯度（Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG）和肝功能 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型（Model for End-stage Liver Disease, MELD）评分的变化。

3.方法学考虑

既接受传统的临床研发设计，也接受新颖设计，如：适应性设计等，但应在方案中事先说明。如采用新颖设计，建议与药品监督管理部门事先沟通。

随机分组时可以考虑采用分层随机化的方法，如：考虑糖尿病等并存疾病因素。

应该提供明确证据证明患者在随机入组前 6~8 周体重和代谢参数保持稳定。稳定的体重定义为变化不超过 5%。

建议避免使用可能影响疗效评价的合并用药，如果使用，建议至少有 3 个月的稳定剂量。

如研究中涉及多个药物多靶点联合治疗或固定剂量复方制剂，需要提供联合用药的充分依据。

如研究中涉及合并用药，包括中药等，需要在研究方案中明确规定，并详细记录相关信息。

在国际多中心临床试验中，因 NASH 与饮食等生活方式及遗传代谢因素相关，应关注种族差异（包括临床药理学和临床实践方面的差异）。建议在早期阶段加入全球研发，以保证受试者能够充分代表中国人群。

（二）不同研发阶段具体考虑

1.临床药理学研究

通常，临床药理学研究包括人体耐受性试验、人体药代动力

学和药动学/药效学试验。

由于治疗 NASH 的药物多需较长时间给药，因此，除非受药物的毒性或药理作用所禁忌，在多次给药耐受性试验中给药的时间应足够长。

对于可能涉及到肝脏代谢的药物，在早期研发阶段应开展肝功能损害对药物药代动力学的影响研究，为后续临床试验中合理的给药方案及剂量调整提供支持。

在药物的早期研发阶段，可以考虑以影像学、血清学、NASH 肝纤维化无创判别模型等作为药效学指标，进行小样本、短疗程的药动学/药效学评估，全面了解药物的暴露/效应作用特点，为后续临床试验提供指导。

早期研发阶段应针对药物体内处置过程关键环节，如关键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等，开展药物相互作用研究。NASH 患者常同时合并糖尿病、高血压、高脂血症、痛风等代谢相关疾病，而且，此类患者的心脑血管事件风险增加。应重点关注与以上疾病常用药物合并用药的药物相互作用。基于群体药代动力学分析也有助于描述已知或新确定相互作用的临床影响，并提供剂量调整的建议。

2.探索性临床试验

(1) 早期概念验证

NASH 药物的早期概念验证应符合该期的一般原则。提供初步的证据支持后续的临床试验，包括入组标准、临床试验的周期以及终点的设置。

受试者的入选可采用血清生化检查或影像学方法。

主要疗效指标可采用无创性标志物，包括 MRI-PDF、MRE

等影像学改变，以及肝脏疾病特异性的血清生化指标的变化等，也可结合组织病理学、影像学 and 血清生化检查等无创标志物的变化共同评价肝脏脂肪含量、炎症和纤维化。

给药剂量和治疗持续时间要根据作用机制及对于所选疗效指标的预期作用来设计，应有足够长的终点观察时间。建议该阶段探索多个剂量作为后续设计的选择。

（2）后期探索

设计：安慰剂对照、随机、双盲设计。

受试者：入选需考虑年龄、性别、诊断标准、疾病严重程度、合并疾病等。建议纳入经肝组织病理学确诊的 NASH 患者，肝组织活检至入组的时间窗一般不超过 6 个月，在该时间窗内需注意患者是否接受可能影响肝组织学变化的干预。对于 NASH 无肝硬化的患者，目前建议的主要入组标准：NAS 评分 ≥ 4 分，其中炎症和气球样变各至少 1 分；同时， $F2 \leq CRN$ 纤维化 $< F4$ 。对于 NASH 肝硬化代偿期的患者，在肝组织病理学确诊 NASH 的基础上，还应有肝硬化的组织病理学证据。主要排除标准：ALT 和 AST 升高超过正常上限（ULN）的 5 倍，胆红素升高超过 1.5 倍 ULN，MELD 评分 > 12 分，CTP 评分 > 6 分，合并其他肝脏疾病的 NASH。

主要疗效指标：

以组织学改善为主要疗效指标时，推荐：①NASH 改善，同时纤维化无恶化；或者，②肝组织纤维化改善 1 分及以上，同时 NASH 无恶化；或者，③NASH 改善同时肝组织纤维化改善 1 分及以上。NASH 改善定义为 NAS 评分至少降低 2 分，其中气球样变至少降低 1 分，脂肪变评分不增加。NASH 无恶化定义为在

NAS 评分中的炎症、气球样变和脂肪变评分均不增加。

对于 NASH 肝硬化代偿期的患者，也可以选择临床结局终点作为主要疗效指标。

给药剂量和治疗持续时间：可设置多个剂量组，评价药物的量效关系。应保证足够长的研究时间以观察组织学改善，至少要达到 12~18 月。

3. 确证性临床试验

设计：安慰剂对照、随机、双盲设计。

受试者、给药剂量和治疗持续时间同后期探索性临床试验。

主要疗效指标：

对于 NASH 无肝硬化的患者，目前可接受的肝组织病理学替代终点包括脂肪性肝炎和/或纤维化的改善。

对于 NASH 肝硬化代偿期的患者，如果选择肝组织病理学作为替代终点，应有充分的科学依据，并事先与药品监督管理部门进行沟通。

以组织学改善为主要疗效指标时，推荐：①NASH 缓解同时，纤维化无恶化；或者，②肝组织纤维化改善 1 分及以上，同时 NASH 无恶化；或者，③NASH 缓解同时肝组织纤维化改善 1 分及以上。NASH 缓解定义为 NAS 评分中炎症评分为 0-1 分，气球样变评分为 0 分，脂肪变评分不增加。NASH 无恶化定义为在 NAS 评分中的炎症、气球样变和脂肪变评分均不增加。

由于 NASH 的治疗可能需要长期服药，应考虑停药后随访。

在确证性临床试验同时可进行群体药代动力学研究、药物基因组学研究等。

4. 确证临床获益的试验

鉴于组织学改善的替代终点与临床结局的相关性尚未确立，

应进行临床试验确证临床结局的获益。

推荐以下复合终点：出现失代偿事件（腹水、食管胃底静脉曲张出血或肝性脑病）、肝移植、MELD 评分 ≥ 15 、肝细胞癌、全因死亡。对于 NASH 无肝硬化的患者，还包括进展至肝硬化。

（三）安全性评价

由于 NASH 需要长时间的连续服药，因此需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察。建议在长期试验中设立独立的科学委员会。

NASH 临床试验中应特别关注以下可能的不良事件：

1. 肝脏不良事件：由于 NASH 患者对药物所致的肝损伤敏感性增加，有时药物可能诱发肝损伤加重，设计临床试验时应将这一可能性考虑在内。应尽量确定肝损伤加重的原因，还应特别关注停药后反跳性肝功能异常。对于有潜在肝脏毒性的药物，应在临床试验中设立监测计划。

2. 肾脏不良事件：由于 NASH 本身会增加慢性肾脏疾病的风险，在试验前和试验过程中要全面评估和监测受试者的肾脏功能。

3. 心血管不良事件：心血管事件是 NASH 患者的主要死因，应根据药物的特点，监测药物对心血管系统的影响。

4. 代谢和内分泌不良事件：NASH 常合并代谢综合征，应根据药物的特点，监测对体重、血糖等代谢指标的影响。

四、参考文献

1. 非酒精性脂肪性肝病诊疗防治指南（2018 更新版）. 中华肝脏病杂志，2018，26（3）：195-203.

2. 肝纤维化诊断及治疗共识（2019 年）. 临床肝胆病杂志，

2019, 35 (10): 2163-2172.

3.NMPA.药物临床试验的一般考虑指导原则.2017年1月

4.Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, et al. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases–U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop [J]. *Hepatology*, 2015, 61 (4) :1392-1405.

5.Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2015,149:389–397.

6.Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcome [J].*Hepatology*, 2016, 64 (1): 73-84.

7.Sanyal AJ, Miller V. Regulatory science and drug approval for alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2016,150 (8) :1723–1727.

8.Hannah WN, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and endpoints in clinical trials [J]. *Gastroenterology & Hepatology*, 2016,12 (12) :756-763.

9.Patel YA, Imperial JC, Muir AJ, et al. Baseline parameters in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis : Recommendations from the Liver Forum [J]. *Gastroenterology*, 2017,153:621–625.

10.Siddiqui M S, Harrison S A, Abdelmalek MF, et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science [J]. Hepatology, 2018,67 (5) :2001-2012.

11.Cheung A, Neuschwander - Tetri BA, Kleiner DE, et al. Defining improvement in nonalcoholic steatohepatitis for treatment trial endpoints: Recommendations from the Liver Forum [J]. Hepatology, 2019,70 (5) :1841-1855.