证券代码:600132　　股票简称:重庆啤酒　　公告编号:临2013-051号

重庆啤酒股份有限公司关于“治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗”联合用药组统计分析报告》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。

特别提示:

1、根据专业机构提供的“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的疗效及安全性的随机、双盲、多中心II期临床研究”(简称“联合用药组”)的《统计分析报告》,联合用药组的安慰剂组(空脂质体联合恩替卡韦治疗组)和对照组εPA-44 900μg(治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗联合恩替卡韦治疗组),除第12访问周治疗组病毒学应答率(次要疗效指标)显著高于安慰剂组,其它主要与次要疗效指标,都没能显现出两组间有统计意义的差异。

2、本公告所披露信息为联合用药组的统计分析报告(以本公告附件为准,该附件查询网站:www.sse.com.cn)。

3、对联合用药组在临床研究中的疗效及安全性,需在专业研究机构完成临床研究总结报告后方可综合判断。

4、该项目研发过程存在重大风险,具有重大不确定性,存在不申请联合用药组的Ⅲ期临床试验,并不再开启新的联合用药组II期临床研究的可能性。

同时鉴于公司2012年5月30日召开的第六届董事会第十九次会议已同意公司控股子公司重庆佳辰生物工程有限公司(以下简称:佳辰公司)不申请“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”(以下简称“单独用药组”)的Ⅲ期临床试验,并不再开启新的单独用药组II期临床研究。

因此,存在佳辰公司终止“治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗”所有研究的可能性。

敬请投资者注意投资风险。

一、联合用药组试验基本情况

本临床研究采用随机、双盲、多中心设计,计划入组378例HBeAg阳性慢性乙型肝炎受试者;在治疗期间,第0、3、6、9、12、18、15、21、24、28、32、36、40、44及48周,注射治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗或安慰剂900μg共15次,口服恩替卡韦至少52周。分别在筛选期、0、12、24、36、48、60、72、84及96周各观察时间点评价主要有效性和次要有效性评价指标。

1、本临床研究项目入组病例

本临床研究项目共入组378例病例,其中371例完成48 周研究,348例完成96周研究。经专家盲态审核,共计378例纳入安全数据集,377例纳入意向性分析集,符合国家食品药品监督管理局发布的《药物临床试验质量管理规范》的相关要求。

2、联合用药组主要疗效指标及次要疗效指标统计结果:

(1)主要疗效指标:第48周时发生HBeAg血清转换率。

在48周发生HBeAg转阴同时抗-HBe转阳的血清转换(LOCF) - 意向性治疗人群

[详见附表T14.2.1.1.1]

组别	统计人数	应答人数	应答率	P-值
安慰剂组	188	23	12.2%	0.7342
εPA-44 900μg组	189	21	11.1%	

(2)次要疗效指标包括受试者血清学、病毒学、生化学等指标。

1) 第96周察时间点的血清学应答:

第96周观察时间点发生HBeAg血清转换率(发生HBeAg转阴同时抗-HBe转阳的血清转换)

[详见附表T14.2.2.1]

组别	统计人数	应答人数	应答率	P-值
安慰剂组	188	37	19.7%	0.2482
εPA-44 900μg组	189	31	16.4%	

第96周观察时间点血清HBeAg转阴率; [详见附表T14.2.2.2]

组别	统计人数	应答人数	应答率	P-值
安慰剂组	188	52	27.7%	1.0000
εPA-44 900μg组	189	51	27.0%	

第96周HBeAg滴度变化; [详见附表T14.2.2.3]

组别	统计人数	HBeAg 滴度较基线值下降的变化值- 意向性治疗人群	HBeAg 滴度较基线值下降的变化值(平均值)	P-值
安慰剂组	174	188	-119.9	0.6879
εPA-44 900μg组 600μg组	170	189	-114.8	

2) 第96周观察时间点病毒学应答情况:

血清HBV DNA水平检测不到的受试者比例; [详见附表T14.2.3.1]

组别	统计人数	血清HBV DNA水平检测不到的受试者比例(观测值)- 意向性治疗人群	血清HBV DNA水平检测不到的受试者	P-值
安慰剂组	173	188	105	0.3865
εPA-44 900μg组 600μg组	170	189	100	

血清HBV DNA较基线值下降的拷贝数(血清HBV DNA载量(copies/ml)较基线值下降的对数级的协方差分析); [详见附表T14.2.3.5]

组别	统计人数	血清HBV DNA载量(copies/ml)较基线值下降的对数级的协方差分析(观测值)- 意向性治疗人群	血清HBV DNA载量(copies/ml)较基线值下降的对数级的协方差分析-最小二乘均数	P-值
安慰剂组	173	188	5.97	0.4672
εPA-44 900μg组 600μg组	170	189	5.88	

血清HBV DNA载量下降≥2个对数级或血清HBV DNA定量<1.72×104 IU/ml的受试者比例。

[详见附表T14.2.3.2]

组别	统计人数	血清HBV DNA载量下降大于或等于2个对数级或血清HBV DNA定量<1.72×104 IU/ml的受试者比例-意向性治疗人群	血清HBV DNA载量下降大于或等于2个对数级或血清HBV DNA定量<1.72×104 IU/ml的受试者比例	P-值
安慰剂组	188	169	86.8%	0.0833
εPA-44 900μg组 600μg组	189	164	86.8%	

3) 第96周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; [详见附表T14.2.4.1]

组别	统计人数	ALT水平降至正常范围的受试者	ALT水平降至正常范围的受试者比例	P-值
安慰剂组	188	146	77.7%	0.3865
εPA-44 900μg组 600μg组	189	149	78.8%	

ALT在用药后相对于基线的变化(平均值) [详见附表T14.2.4.2]

组别	统计人数	ALT的变化(观测值)- 意向性治疗人群	ALT的变化(相对于基线)	P-值
安慰剂组	172	188	-153	0.3625
εPA-44 900μg组 600μg组	170	189	-147	

4)第72周组织学活检应答,指与治疗前活检相比,组织学活动指数至少降低2分(降低>2-5分),并没有纤维恶化。肝纤维化指标是越低越好,因此指标降低表明纤维化减轻。反之如果纤维化评分数值增大了说明纤维化加重了,恶化了。

组别	统计人数	组织学应答	组织学应答率	P-值
安慰剂组	188	30	16.0%	0.8630
εPA-44 900μg组 600μg组	189	28	14.8%	

根据专业统计机构提供的统计分析数据表格显示,主要与次要疗效指标,都没能显现出两组间有统计意义下的差异。

(3)安全性分析

实验组和安慰剂两组间实验室安全性数据没有明显差别。除1例无法判定是否与试验用药相关的严重不良事件外,所有其它不良事件的严重程度均为轻度或中度,并且,经过或不经过治疗,均已痊愈。本研究中未发生死亡事件。试验组比安慰剂多发生的不良事件主要表现在注射部位的反应和皮肤反应,与研究药物相关,但主要为轻度。发生频率最高的感染及侵染类疾病和胃肠系统疾病,试验组都比安慰剂组少。

二、联合用药组的《统计分析报告》统计分析结论如下:

1、两组受试者,完成研究的比例都很高。两组间提早退出研究的原因和模式分布大致类似。

2、安慰剂组在年龄小于45岁,这一年龄段的受试者数目略高于εPA-44 900 μg组。因而导致两组受试者的平均年龄大概相差1岁,安慰剂组略小。人口统计学和基线特征的其它参数大致类似。

3、两组间,用药依从性并无大的差别,受试者暴露于试验药物的平均时间长度也很类似。

4、除第12访问周治疗组病毒学应答率显著高于安慰剂组,其它主要与次要疗效指标,都没能显现出两组间有统计意义的差异。

5、男性受试者试验组在48周比安慰剂组血清学应答比率高。

6、试验组在第12周和24周发生HBeAg阴转的受试者比安慰剂组多。

7、两组间实验室安全性数据没有明显差别。

8、除1例无法判定是否与试验用药相关的严重不良事件外,所有其它不良事件的严重程度均为轻度或中度,并且,经过或不经过治疗,均已痊愈。本研究中未发生死亡事件。

9、试验组比安慰剂多发生的不良事件主要表现在注射部位的反应和皮肤反应,与研究药物相关,但主要为轻度。

10、发生频率最高的感染及侵染类疾病和胃肠系统疾病,试验组都比安慰剂组少。

三、在联合用药组II期临床研究全部总结工作完成后,公司将根据专家的结论意见和公司实际情况进行综合评判,并对治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗相关事项做出决策。

特此公告。

重庆啤酒股份有限公司
董 事 会
2013年12月19日

71006.04统计分析报告

研究题目:	治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性的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
研究药物:	治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗(εPA-44)
方案编号:	71006.04
申 办 者:	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
版 本 号:	1.0
版本日期:	2013年12月8日
统计分析单位:	RPS医药科技(北京)有限公司
作者:	
	[illegible]

批准签名页

撰写	
签名:	日期:
姓名:	
部门/职位: 生物统计与编程 / 项目统计师	
审阅	
签名:	日期:
姓名:	
部门/职位: 生物统计与编程 / 项目统计师	
申办者代表审阅与批准	
签名:	日期:
姓名:	
部门/职位: 重庆佳辰生物工程有限公司	
单位:重庆佳辰生物工程有限公司	

71006.04统计分析报告修改历史

版本号	日期	主要修改	作者
0.1	2013年10月28日	NA	
1.0	2013年12月8日	更新版本号	

缩略语和术语列表

英文缩写	中文术语
εPA-44	合成肽乙肝疫苗
ALT	丙氨酸氨基转氨酶
AST	天门冬氨酸转氨酶
HBV	乙型肝炎病毒
ECG	心电图
AE	不良事件
ITT	意向性治疗人群
PP	符合方案人群
CI	可信区间
CMH	Cochran - Mantel - Haenszel test
RR	相对危险度
OR	优势比

1. 引言

本统计分析报告基于方案编号为71006.04,版本编号为1.2(日期:2011年12月20日)的临床研究方案、版本号为1.1的病例报告表(日期:2010年06月09日)和版本号为1.0的统计分析计划(日期:2013年9月9日)撰写。

2. 研究目的及设计

2.1 研究目的

主要目的:评价与单用恩替卡韦相比,治疗用(合成肽)乙肝疫苗(εPA-44)联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎受试者的疗效。

次要目的:评价受试者的血清学、病毒学、生化学和组织学应答。

安全性目的:通过分析研究过程中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、心电图的变化、停药后的复发情况来评价治疗的安全性。

2.2 总体设计

本研究共两分个阶段,第一阶段采用随机、双盲、多中心设计,计划共入组378例HBeAg阳性的慢性乙型肝炎受试者。受试者需在筛选期,治疗随访期在医院进行门诊访视。研究者将为可能纳入本研究的受试者提供HLA-A2分型检测的书面知情同意书,获得受试者签署的书面知情同意书后,将对受试者进行HLA-A2分型检测。研究者将只为HLA-A2分型检测阳性的受试者提供本项研究的完整的知情同意书,并详细介绍和解释本研究的内容。获得受试者签署的书面知情同意书后,实施研究规定的筛选检查项目。

经过研究者判断,已完成所有筛选项目并符合入组条件的受试者,经中心入组确认后,按1:1比例随机分配入以下两组:

●合成肽乙肝疫苗联合恩替卡韦治疗组:口服恩替卡韦 + 注射εPA-44 900μg(在统计分析表格中为εPA-44 900 μg 组)

●安慰剂联合恩替卡韦治疗组:口服恩替卡韦 + 注射空脂质体900μg(在统计分析表格中为安慰剂 组)

并获得受试者序号。获受试者序号后,受试者方可接受相应研究药物及进行检查。

在治疗期间,第0、3、6、9、12、15、18、21、24、28、32、36、40、44及48周,注射εPA-44或空脂质体900μg共15次。口服恩替卡韦,至少52周。若第48周,达到综合应答标准,则在第52周停用恩替卡韦,若第60周,达到综合应答标准,则在第64周停用恩替卡韦,若第72周,达到综合应答标准,则在第76周停用恩替卡韦,若第84周,达到综合应答标准,则在第88周停用恩替卡韦,若84周后仍未达到综合应答标准,则继续口服恩替卡韦至96周。如达到综合应答标准的受试者停用恩替卡韦后再次复发,则再次服用恩替卡韦至第96周。

达到综合应答标准规定为:

●HBV DNA<1.72×102 IU/ml

●HBeAg 发生血清学转换并持续至少24周

●ALT<1.25倍的正常值上限

第96周研究结束后,将进行开放设计的第二研究阶段。第二阶段的研究方案将在第一阶段研究结束时提供。

下面的表1介绍了试验设计的研究流程:

研究流程图

	筛选	治疗随访期																									随访终止/结束
	-4周	0周	3周	6周	9周	12周	15周	18周	21周	24周	28周	32周	36周	40周	44周	48周	52周	60周	64周	72周	76周	84周	88周	96周		
访视窗(天)			±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5		
知情同意1	x																									
HLA 分型检测A2亚型确认	x																									
入选/除除标准确认	x																									
中心入组确认	x																									
入口学资料采集	x																									
既往病史及治疗史采集	x																									
查HCV、抗HDVIgM及抗-HIV检测	x																									
抗核抗体、甲胎蛋白检测	x									x						x				x				x	x6	
妊娠试验(女性受试者,如适用)	x	x2														x								x	x7	
TSH、FT3、FT4检测	x									x						x				x				x	x6	
胸片	x																									
腹部B超(肝、胆、脾)	x									x						x				x				x	x6	
生命体征测量及体格检查	x	x5					x			x						x			x	x				x	x7	
血常规、尿常规、血生化、凝血功能检查	x	x5					x			x						x			x	x		x		x	x7	
12导联心电图	x															x								x	x6	
肝功能检测	x3						x			x			x			x		x		x		x		x	x7	
乙肝血清标记物留样及检测4	x	x5					x			x			x			x		x		x		x		x	x7	
HBV DNA留样及检测4	x	x5					x			x			x			x		x		x		x		x	x7	
注射研究药物		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x										
肝脏组织学活检11	x																			x					x6	
发放恩替卡韦并按规定服用		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x8	x9	x10	x10	x10	x10	x10	x10			
伴随用药记录	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x		x		x		x	x	
不良事件监测并记录	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x	x	

1. 获得受试者HLA-A2 分型检测的书面知情同意后,进行HLA-A2 分型检测。只为HLA-A2 分型检测阳性的受试者提供本项研究完整的知情同意书并获得知情同意后,实施其他筛选检查项目。

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. 用药前需获得-2 周内肝功能检测结果。

4. 筛选期-4 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。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。

5. 如本项目在用药前2 周内完成,除非研究者认为有必要,否则可不再重复进行。

6. 如本项目在提前终止研究访视前12 周内完成,除非研究者认为有必要,否则可不再重复进行。

7. 如本项目在提前终止研究访视前2 周内完成,除非研究者认为有必要,否则可不再重复进行。

8. 如24 周或24 周之前发生HBeAg 血清学转换,48 周时发放4 周恩替卡韦;其余发放12 周。

9. 如48 周时未达到综合应答标准,则在52 周发放8 周恩替卡韦;如达到综合应答标准,则停用恩替卡韦。

10. 60 周(64 周)、72 周(76 周)、84 周(88 周)的随访及发放恩替卡韦情况同48 周(52 周)情况一致。

肝脏组织学活检只在部分研究中心开展。

2.3 评价指标

主要有效性评价指标

第48周时发生的HBeAg血清转换率(HBeAg转阴同时抗-HBe转阳)。

次要有效性评价指标

1) 各观察时间点的血清学应答:

●发生 HBeAg 血清转换率

●血清 HBeAg 转阴率

●HBeAg 滴度变化

2) 各观察时间点病毒学应答情况:

●血清 HBV DNA 水平检测不到的受试者比例

●血清 HBV DNA 较基线值下降的拷贝数

●血清 HBV DNA 载量下降≥2个对数级或血清 HBV DNA 定量<1.72×104 IU/ml 的受试者比例。

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

4) 第72周组织学应答,指与治疗前活检相比,组织学活动指数至少降低2分(降低>2-5分),并没有纤维恶化。肝纤维化指标是越低越好,因此指标降低表明纤维化减轻。反之如果纤维化评分数值增大了说明纤维化加重了,恶化了。

安全性指标:

1) 研究过程中的不良事件及异常实验室检查结果,以及生命体征、体格检查和心电图的变化。

2) 停药后复发情况:达到了治疗综合应答标准,但停药后

●HBV DNA 水平重新阳转的受试者比例;

●HBeAg 重新阳转的受试者比例;

●ALT 在停药后重新异常的受试者比例;

●同时满足以上3项的受试者比例。

2.4 样本量计算

样本量依受试者治疗48周时的HBeAg血清转换率来计算。据文献报道,恩替卡韦治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎受试者在48周时的HBeAg血清转换率为15%。欧洲肝脏研究学会指南指出核苷类似物HBeAg血清转换率大约为20%。本临床研究预计恩替卡韦治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎受试者在48周时的HBeAg血清转换率为20%。

本临床研究预期治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎受试者的HBeAg血清转换率为35%(提高15%),采用双侧卡方检验,检测水平0.05,经过连续性矫正,按照试验组与对照组1:1的人组比例,每组151例共302例受试者能够以80%的把握度检测出两组间的差异。考虑20%的脱落率,则需每组纳入189例共378例受试者。

3. 数据监测与审核

在临床试验进行过程中,监查员确认所有病例报告表填写正确完整,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、检查遗漏等均已确认并记录。核实受试者的退出与失访已在病例报告表中予以说明。严重不良事件在规定时间内已作出报告。确认所有不良事件均记录在案。核实试验用药已按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回,并做相应的记录。如实记录研究者未能做到的随访、未进行的试验、未做的检查,以及是否对错误、遗漏作出纠正。监查员每次访视研究中心后,作一书面报告递送申办者,报告涵盖监查日期、时间、监查员姓名、监查发现等。

每个研究中心完成 CRF 后,通过临床监查员送交数据管理员,以便建立相应的数据库。所有 CRF 数据将采用计算机软件编制。数据录入采用双人分别输入的方式进行,两份数据应完全一致,以保证数据录入准确完整。然后,检查录入数据是否违背方案、是否超出正常参考范围等。对脱落、缺失以及逻辑矛盾的数据发出数据质疑表,当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。

为了保证检测结果的一致性,本研究的主要疗效指标乙肝血清标记物及HBV DNA均在浙江大学医学院附属第一医院的检验科进行,HBV DNA检测使用COBAS TaqMan 48荧光定量的PCR仪器,试剂为罗氏公司生产的COBAS TaqManHBV 检测试剂盒;HBeAg是使用罗氏E170仪器检测并使用相应的试剂盒;HBsAg、HBsAb、HBeAb、HBcAb是使用雅培I2000仪器检测并使用相应的试剂盒。

4. 统计分析人群

随机化(Randomized)人群:筛选成功获得随机化编码的受试者,共有378例受试者。

意向性治疗(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主要疗效指标HBeAg血清转换数据的受试者,构成本研究的ITT人群。共有377例受试者进入意向性治疗人群,受试者根据随机化的治疗分组。下表列出了不满足符合方案人群的全部患者及其未纳入的原因,共计1人。

中心号-受试者序号	不在意向性治疗人群的原因
11-00340	没有用药后主要疗效指标HBeAg及抗-HBe血清转换数据

符合方案(PP)人群:ITT人群的一个子集,指依从性良好、未严重违背试验方案、主要评价指标及大部分其它评价指标未缺失者。需要同时满足以下所有条件:

●完成了所有治疗期48周的预定研究;

●试验药物的实际使用量大于或等于80%;

●排除严重违背方案的受试者。

共有329例受试者进入符合方案人群。下表列出了不满足符合方案人群的全部患者,共计49人,及其未纳入的原因。

类别	中心号-受试者序号	不在符合方案人群的原因
主要疗效指标缺失	03-00312	没有完成所有治疗期48周的预定研究,主要疗效指标缺失,试验药依从率33.33%
	03-00015	没有完成所有治疗期48周的预定研究,主要疗效指标缺失,试验药依从率80%
	04-00021	没有完成所有治疗期48周的预定研究,主要疗效指标缺失,试验药依从率40%
	06-00175	没有完成所有治疗期48周的预定研究,主要疗效指标缺失,试验药依从率40%
	07-00365	没有完成所有治疗期48周的预定研究,主要疗效指标缺失,试验药依从率60%
	07-00371	主要疗效指标缺失(48周是最后一次访视,此访视用药但没做乙肝血清学检查)
	11-00340	没有完成所有治疗期48周的预定研究,主要疗效指标缺失,试验药依从率13.33%
	11-00376	没有完成所有治疗期48周的预定研究,主要疗效指标缺失,试验药依从率73.33%
试验用药失误	04-00130	本应在安慰剂组,结果被分配在用药组
	04-00132	本应在用药组,结果被分配在安慰剂组
漏服恩替卡韦	05-00027	第36周漏服13.5片
	14-00080	第36周漏服15.5片
超窗	01-00098	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-07-14,距治疗期0周访视日期(2010-08-12)702天,超窗25天,访视窗为667-677天
	03-00117	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-02-14,距治疗期0周访视日期(2010-09-01)531天,超窗22天,访视窗为499-509天
	03-00119	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-03-08,距治疗期0周访视日期(2010-09-10)545天,超窗-38天,访视窗为583-593天
	03-00313	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-11-13,距治疗期0周访视日期(2010-12-03)711天,超窗34天,访视窗为667-677天
	05-00027	受试者治疗期(36周)访视日期为2011-05-13,距治疗期0周访视日期(2010-07-30)287天,超窗30天,访视窗为247-257天
	05-00030	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-04-20,距治疗期0周访视日期(2010-08-11)618天,超窗25天,访视窗为583-593天
	05-00030	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-04-20,距治疗期0周访视日期(2010-08-11)618天,超窗25天,访视窗为583-593天
	05-00104	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-07-14,距治疗期0周访视日期(2010-08-12)702天,超窗25天,访视窗为667-677天
	05-00106	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-04-17,距治疗期0周访视日期(2010-08-17)609天,超窗16天,访视窗为583-593天
	05-00106	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-07-10,距治疗期0周访视日期(2010-08-17)693天,超窗16天,访视窗为667-677天
	05-00333	受试者治疗期(60周)访视日期为2012-04-20,距治疗期0周访视日期(2011-01-14)462天,超窗37天,访视窗为415-425天
	05-00347	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-05-19,距治疗期0周访视日期(2010-12-08)528天,超窗19天,访视窗为499-509天
	05-00347	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-08-16,距治疗期0周访视日期(2010-12-08)617天,超窗24天,访视窗为583-593天
	05-00347	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-11-26,距治疗期0周访视日期(2010-12-08)719天,超窗42天,访视窗为667-677天
	06-00179	受试者治疗期(18周)访视日期为2011-02-25,距治疗期0周访视日期(2010-10-09)139天,超窗8天,访视窗为121-131天
	07-00037	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-08-16,距治疗期0周访视日期(2010-12-08)617天,超窗24天,访视窗为583-593天
	07-00139	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-02-07,距治疗期0周访视日期(2010-08-13)543天,超窗34天,访视窗为499-509天
	07-00140	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-04-19,距治疗期0周访视日期(2010-08-17)611天,超窗18天,访视窗为583-593天
	07-00144	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-07-24,距治疗期0周访视日期(2010-08-31)693天,超窗16天,访视窗为667-677天
	07-00149	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-07-30,距治疗期0周访视日期(2010-09-04)695天,超窗18天,访视窗为667-677天
	07-00150	受试者治疗期(60周)访视日期为2011-11-21,距治疗期0周访视日期(2010-09-06)441天,超窗16天,访视窗为415-425天
	07-00200	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-08-01,距治疗期0周访视日期(2010-09-07)694天,超窗17天,访视窗为667-677天
	07-00200	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-02-16,距治疗期0周访视日期(2010-09-07)527天,超窗18天,访视窗为499-509天
	07-00201	受试者治疗期(60周)访视日期为2011-11-29,距治疗期0周访视日期(2010-09-11)444天,超窗19天,访视窗为415-425天
	07-00201	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-05-28,距治疗期0周访视日期(2010-09-11)625天,超窗32天,访视窗为583-593天
	07-00205	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-02-22,距治疗期0周访视日期(2010-09-13)527天,超窗18天,访视窗为499-509天
	07-00206	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-09-03,距治疗期0周访视日期(2010-09-15)719天,超窗42天,访视窗为667-677天
	07-00207	受试者治疗期(44周)访视日期为2011-08-04,距治疗期0周访视日期(2010-09-17)321天,超窗8天,访视窗为303-313天
	07-00211	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-05-30,距治疗期0周访视日期(2010-09-25)613天,超窗20天,访视窗为583-593天
	07-00211	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-08-23,距治疗期0周访视日期(2010-09-25)698天,超窗21天,访视窗为667-677天
	07-00320	受试者治疗期(60周)访视日期为2012-02-24,距治疗期0周访视日期(2010-11-17)464天,超窗39天,访视窗为415-425天
	07-00324	受试者治疗期(12周)访视日期为2011-03-19,距治疗期0周访视日期(2010-12-07)102天,超窗13天,访视窗为79-89天
	07-00324	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-05-21,距治疗期0周访视日期(2010-12-07)531天,超窗22天,访视窗为499-509天
	07-00361	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-04-18,距治疗期0周访视日期(2010-12-23)482天,超窗-17天,访视窗为499-509天
	07-00362	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-06-08,距治疗期0周访视日期(2010-12-24)532天,超窗23天,访视窗为499-509天
	07-00363	受试者治疗期(21周)访视日期为2011-06-10,距治疗期0周访视日期(2010-12-31)161天,超窗9天,访视窗为142-152天
	07-00363	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-09-06,距治疗期0周访视日期(2010-12-31)615天,超窗22天,访视窗为583-593天
	07-00365	受试者治疗期(12周)访视日期为2011-03-19,距治疗期0周访视日期(2011-01-10)68天,超窗-11天,访视窗为79-89天
	07-00366	受试者治疗期(3周)访视日期为2011-02-22,距治疗期0周访视日期(2011-01-13)40天,超窗14天,访视窗为16-26天
	07-00367	受试者治疗期(60周)访视日期为2012-02-22,距治疗期0周访视日期(2010-12-07)442天,超窗17天,访视窗为415-425天
	07-00367	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-06-07,距治疗期0周访视日期(2010-12-07)548天,超窗39天,访视窗为499-509天
	07-00372	受试者治疗期(60周)访视日期为2012-03-09,距治疗期0周访视日期(2010-12-22)443天,超窗18天,访视窗为415-425天
	08-00249	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-06-22,距治疗期0周访视日期(2010-12-22)548天,超窗39天,访视窗为499-509天
	08-00249	受试者治疗期(84周)访视日期为2012-09-05,距治疗期0周访视日期(2010-12-22)623天,超窗30天,访视窗为583-593天
	08-00251	受试者治疗期(12周)访视日期为2011-04-27,距治疗期0周访视日期(2011-01-18)99天,超窗10天,访视窗为79-89天
	09-00054	受试者治疗期(9周)访视日期为2011-02-23,距治疗期0周访视日期(2010-12-07)78天,超窗10天,访视窗为58-68天
	09-00054	受试者治疗期(15周)访视日期为2011-04-04,距治疗期0周访视日期(2010-12-07)118天,超窗8天,访视窗为100-110天
	09-00302	受试者治疗期(72周)访视日期为2012-06-14,距治疗期0周访视日期(2011-01-06)525天,超窗16天,访视窗为499-509天
	10-00169	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-08-31,距治疗期0周访视日期(2010-09-28)703天,超窗26天,访视窗为667-677天
	12-00187	受试者治疗期(18周)访视日期为2011-02-16,距治疗期0周访视日期(2010-09-26)143天,超窗12天,访视窗为121-131天
	12-00198	受试者治疗期(96周)访视日期为2012-11-21,距治疗期0周访视日期(2010-12-23)699天,超窗22天,访视窗为667-677天

安全性人群(Safety):所有经随机化分组、至少使用一次研究药物的受试者,构成本研究的安全性人群。所有378例受试者都将进入安全性人群。安全性人群将依据受试者实际接受的治疗进行分组。

主要疗效指标的主要分析用ITT人群进行分析,PP人群分析作为辅助性分析人群。其它疗效分析用ITT人群进行分析。安全性分析将采用安全性人群。随机化人群用于数据清单。

5. 统计分析的一般考虑

5.1 基本原则

计量数据的描述性统计量将包括人数、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量将包括人数或各类别的例数和百分率。所有的病例报告记录,将使用随机化人群生成相应的数据清单。

所有的统计检验均采用双侧检验,P-值小于0.05则认为差别具有统计学意义。

本计划书中所涉及的统计分析均采用 SAS 9.2 软件包或更高级的版本。

5.2 检验假设

原假设:在第48周,两个用药组(口服恩替卡韦 + 注射εPA-44 900μg,口服恩替卡韦 + 注射空脂质体900μg)之间,发生HBeAg血清转换的受试者比例在统计学意义上不存在差异。

备择假设:在统计学意义上,在第48周发生HBeAg血清转换的受试者比例,在两个用药组之间存在差异。

5.3 多重性调整

不针对多重检验、多终点比较对统计分析结果所引起的I型错误膨胀进行调整。

5.4 多中心临床研究

为了检测受试药物疗效的齐性,即在每一治疗中心的一致性,对发生HBeAg血清转换(HBeAg转阴同时抗-HBe转阳)受试者的比例值,将依照治疗组和研究中心提供直条图。病人数太少的中心,依地域和中心类别进行合并。参加试验的15家中心的地域划分请见下表:

中心编号	研究中心名称	城市	地域	研究者姓名	接受研究药物的受试者总数
1	浙江大学医学院附属第一医院	杭州	东		48
2	解放军302医院	北京	北		18
3	第三军医大学西南医院	重庆	西		33
4	第四军医大学唐都医院	西安	西		17
5	武汉大学人民医院	武汉	中		33
6	中南大学湘雅医院	长沙	中		18
7	中南大学湘雅二医院	长沙	中		55
8	中国人民解放军八一医院	南京	东		11
9	江苏省人民医院	南京	东		12