

《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则》

解读

药品审评中心

2022年3月8日



RCT



RWS

国家药品监督管理局药品审评中心



RCT

- 评估药物安全有效性的“金标准”
- 严格控制试验条件
- 随机化分组
- 尽可能减少其他因素影响
- 较高的证据可靠性



RWS

国家药品监督管理局药品审评中心



RCT

- 评估药物安全有效性的“金标准”
- 严格控制试验条件
- 随机化分组
- 尽可能减少其他因素影响
- 较高的证据可靠性

- 人群代表性
- 结果的外推性
- 罕见/长期安全性探索
- 无法开展的情形
-



RWS

国家药品监督管理局药品审评中心



RCT

- 评估药物安全有效性的“金标准”
- 严格控制试验条件
- 随机化分组
- 尽可能减少其他因素影响
- 较高的证据可靠性

- 人群代表性
- 结果的外推性
- 罕见/长期安全性探索
- 无法开展的情形
-



RWS

- 针对预设的临床问题
- 在实际医疗环境中收集研究人群数据
- 经过数据筛选处理等
- 形成评估药物/治疗方法实际临床获益风险的证据
- 支持预设临床问题的解答



RCT

- 评估药物安全有效性的“金标准”
- 严格控制试验条件
- 随机化分组
- 尽可能减少其他因素影响
- 较高的证据可靠性

- 人群代表性
- 结果的外推性
- 罕见/长期安全性探索
- 无法开展的情形
-



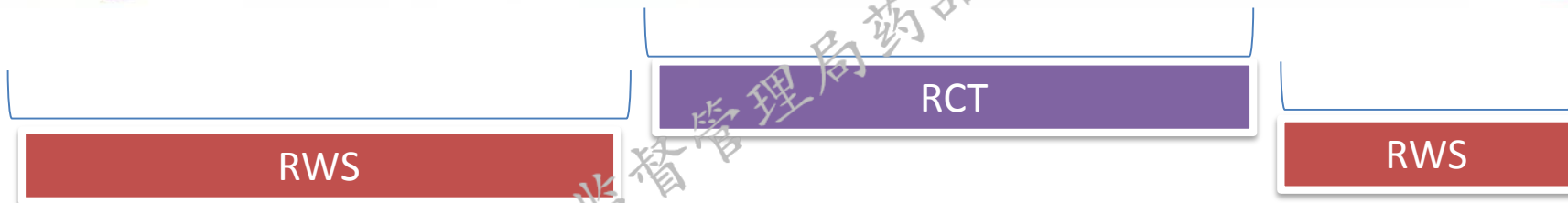
RWS

- 针对预设的临床问题
- 在实际医疗环境中收集研究人群数据
- 经过数据筛选处理等
- 形成评估药物/治疗方法实际临床获益风险的证据
- 支持预设临床问题的解答

- 样本量
- 数据收集和质控
- 影响结果评价的因素
- 伦理
-

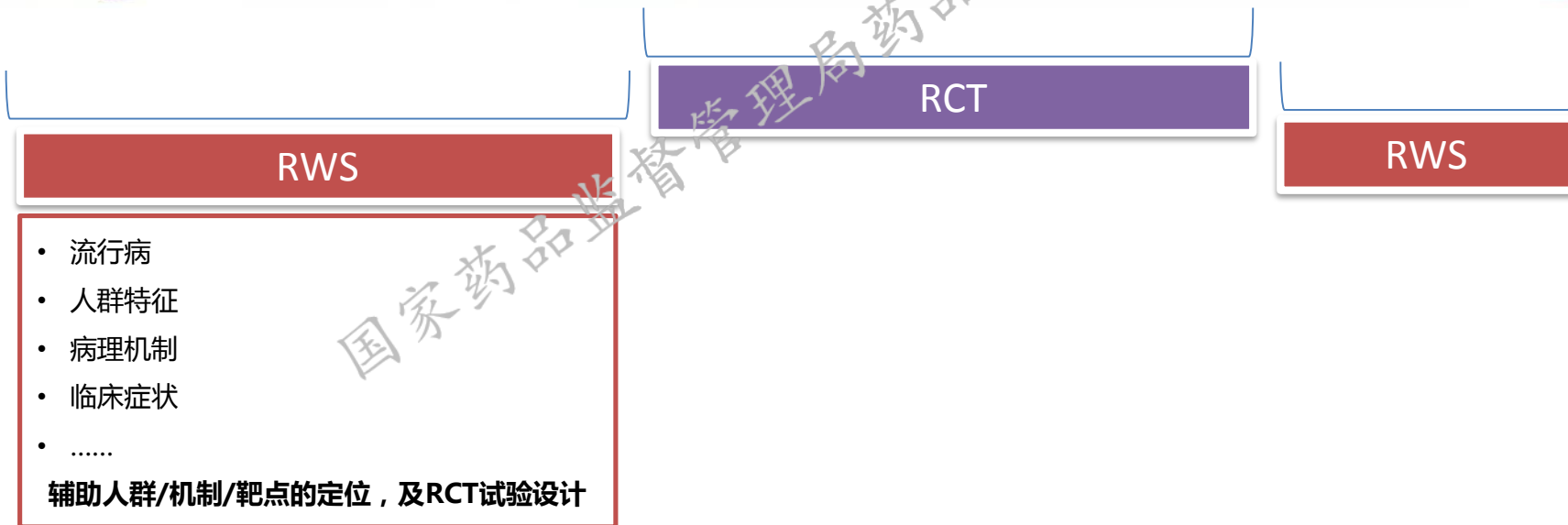


Stages of Clinical Trials



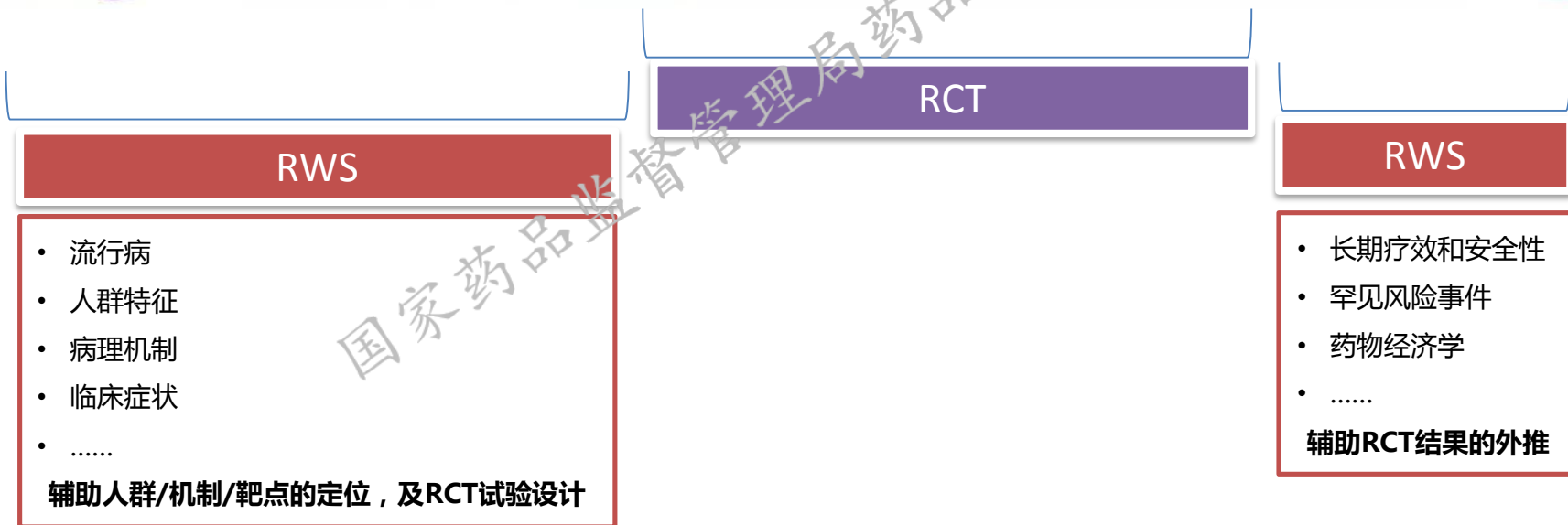


Stages of Clinical Trials





Stages of Clinical Trials





- “界限清晰，非此即彼” **✗**
- “互相辅助，相互支持” **✓**
- RCT中加入RWS元素（单臂外部对照）
- RWS中借鉴RCT设计（pRCT）

整合式、渐进性、系统研究过程

国家药品监督管理局药品审评中心



- “界限清晰，非此即彼” **✗**
- “互相辅助，相互支持” **✓**
- RCT中加入RWS元素（单臂外部对照）
- RWS中借鉴RCT设计（pRCT）

整合式、渐进性、系统研究过程



- 前期探索
- 上市后延伸
- **提供支持性证据**（如：验证外推的剂量）
- **参与确证性证据**（如：罕见病单臂外部对照）

充实/填补临床证据

RCT

RWS

RCT

RWS

国家药品监督管理局药品审评中心

RCT

RWS

RCT

RWS

- 研究的科学性基础
- 研究方法的扩展/交织
- 更好的适应现代药物评价的
时效性、经济性、可外推性

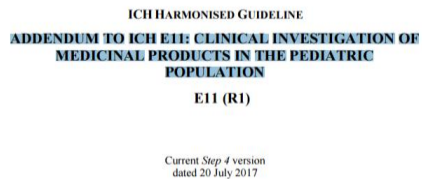
RCT

RWS

符合儿童药研发需求！
儿童药研发与评价中发挥重要作用！

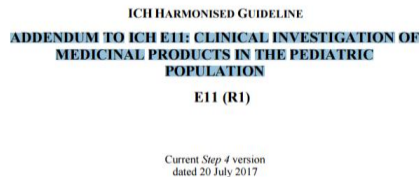
RCT RWS

- 研究的科学性基础
- 研究方法的扩展/交织
- 更好的适应现代药物评价的
时效性、经济性、可外推性



- 2017年8月18日，ICH
- **E11 (R1)**
- 提及 “RWS**可以用于**儿童药研发”

国家药品监督管理局药品审评中心

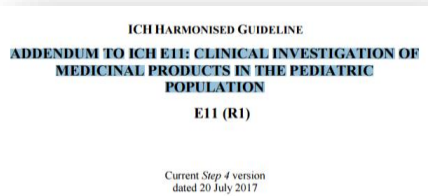


- 2017年8月18日，ICH
- E11 (R1)
- 提及“RWS可以用于儿童药研发”

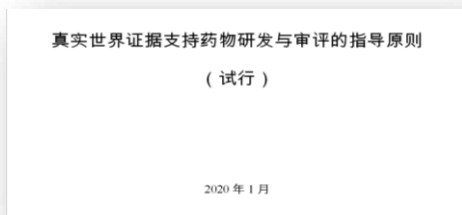
真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则
(试行)

2020 年 1 月

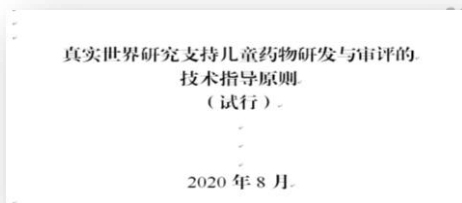
- 2020年1月7日，NMPA
- 《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》
- 明确指出“利用RWS是儿童药研发的一种策略”



- 2017年8月18日，ICH
- E11 (R1)
- 提及 “RWS可以用于儿童药研发”



- 2020年1月7日，NMPA
- 《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》
- 明确指出 “利用RWS是儿童药研发的一种策略”



- 2020年8月27日，NMPA
- 《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》
- 介绍 “RWS在**我国**儿童药研发中的**常见应用情形**”



1

新活性成分 上市后研究

- 长期疗效和安全性（如：生长发育的影响）
- 收集罕见/远期不良反应
- 上市前研究的**扩展**（如：平衡人群广度）
- **RWS**

国家药品监督管理局药品审评中心

2

外推中国儿童剂量 验证外推结论

- 批准用于中国成人的进口原研药增加境外儿童适应症
- 批准用于中国成人的仿制药增加原研药境外儿童适应症
- 《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》
 - 外推过程（已有数据 + 未知数据 → 分析方法 → 推测中国儿童剂量）
 - 评估推测结论的不确定性程度
 - 需补充的研究证据
 - 数据产生的方式（RCT、RWE）
 - 数据产生的时间（批准前、批准后）
 - 研究设计（干预、对照、匹配、回顾、观察...）

2

外推中国儿童剂量 验证外推结论

- 批准用于中国成人的进口原研药增加境外儿童适应症
- 批准用于中国成人的仿制药增加原研药境外儿童适应症
- 《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》
 - 外推过程（已有数据（充分/可靠）+ 未知数据（有限/可控）→ 分析方法（科学/可接受）
→ 推测中国儿童剂量（可靠性好））
 - 评估推测结论的不确定性程度（低）
 - 需补充的研究证据（在中国儿童中进行剂量合理性的验证）
 - 数据产生的方式（RCT、RWS）
 - 数据产生的时间（批准前、批准后）
 - 研究设计（干预、对照、匹配、回顾、观察...）

3

超说明书用药数据 支持儿童应用扩展

- 儿童危重症、常见病、多发病
- 儿科临床“超说明书用药”（说明书中儿童应用信息缺失/不准确）
- “**加工**”我国医疗数据（回顾/前瞻）（**Data**）
- 形成药品在我国患儿中应用的获益风险证据（**Evidence**）
- 支持Label-Pediatric Information的增补或完善（**Label**）
- 解决儿科临床“超说明书用药”（**Off-label -> Label**）
- **RWS**

4

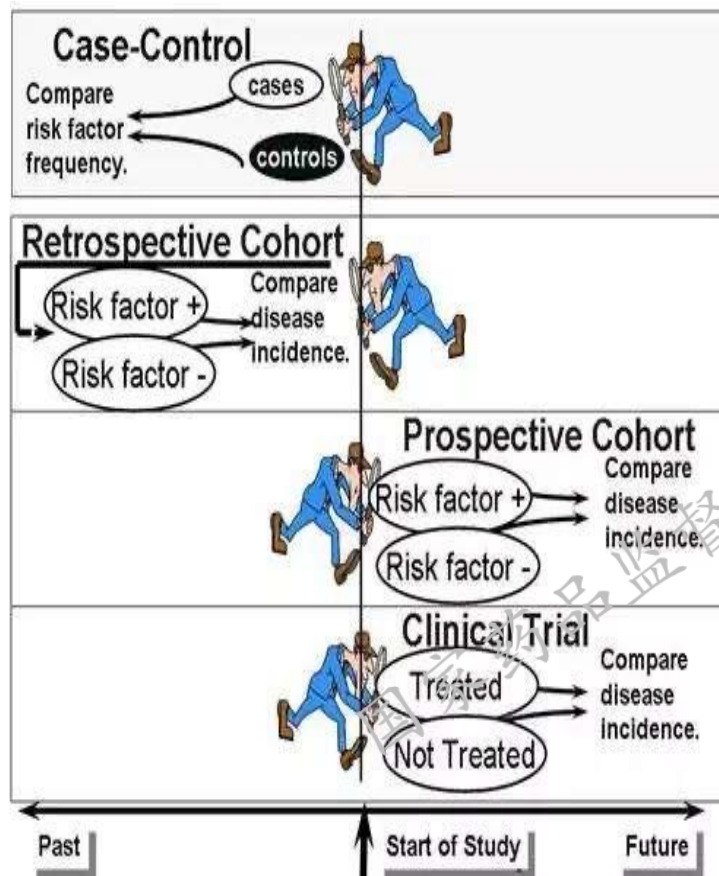
难以实施RCT 罕见病/危重症

- 罕见病、儿科危重症、早产儿或新生儿疾病
- 由于科学、伦理、实施等方面的原因
- 难以开展传统RCT（少、急、难）
- 单臂研究（试验药）需有历史/外部对照来**确证**疗效
- **RWS**

其他

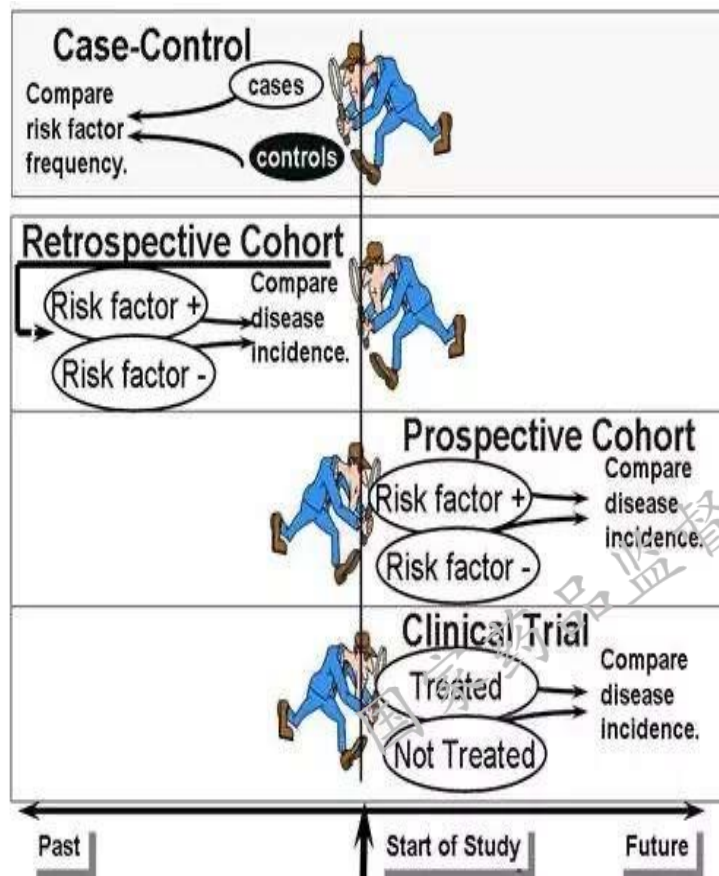
- 基于我国儿科实际需求和习惯的药品信息**优化**
- 精准化适用人群
- 优化给药方案
- 完善给药操作
- 药品卫生经济学/QoL
-
- **RWS**





RWS

- 遵循临床研究的科学原则
- 兼顾儿童临床研究的特殊考虑
- 尽量利用已有证据资源（成人、大儿童、同机制...）
- 尽量减少儿童直接参与的临床研究



RWS

- 遵循临床研究的科学原则
- 兼顾儿童临床研究的特殊考虑
- 尽量利用已有证据资源（成人、大儿童、同机制...）
- 尽量减少儿童直接参与的临床研究
- 是否有明确的预设问题？
- RWS是否为当下“最佳选择”？
- 是否满足数据采集、清理与分析的要求？

如何正确理解 RWS

RWS = 观察性试验？

RWS = 不需要对照？

RWS = 上市后研究？

RWS = 降低研究要求？

RWS可以替代RCT？

国家药品监督管理局药品审评中心

如何正确理解 RWS

RWS = 观察性试验？
RWS = 不需要对照？
RWS = 上市后研究？
RWS = 降低研究要求？
RWS可以替代RCT？

遇到RWS问题 怎么办

参考类似经验
利用学术资源
积极沟通交流
决策思路共识化
试验设计差异化

如何正确理解 RWS

RWS = 观察性试验？
RWS = 不需要对照？
RWS = 上市后研究？
RWS = 降低研究要求？
RWS可以替代RCT？

遇到RWS问题 怎么办

参考类似经验
利用学术资源
积极沟通交流
决策思路共识化
试验设计差异化

如何正确应用 RWS

跟进国际进展
立足本地实际
切实解决本地问题
同步、学习、借鉴
探索、尝试、突破

儿童药已成为“新方法 新技术”
推广运用的重要阵地！

“RWS”将在儿童药研发与评价中
发挥重要作用！

充分利用“RWS”特点/优势
助力我国儿童药创新研发
及已上市药品说明书中儿童信息的增补！

实现我国儿童药的
可及性、适宜性、丰富性
更好的满足我国儿科临床需求！

阶段性成果汇报

国家药品监督管理局药品审评中心

年份	单位	文件名称	主要内容
2011	国务院	《中国儿童发展纲要（2011-2020年）》	首次把儿童用药短缺问题提到国家层面
2012	国务院	《国家药品安全“十二五”规划》	明确指出鼓励儿童适宜剂型的研发
2013	药监局	《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》	鼓励生产企业研发仿制药的儿童专用规格和剂型
2014	多部委联合	《关于保障儿童用药的若干意见》	对鼓励研发创新、加快申报审批提出要求
2015	国务院	《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》	加快包括儿童用药在内的创新药审评审批
2016	国务院	《关于促进医药产业健康发展的指导意见》	明确提出开发符合儿童生理特征的新品种、剂型和规格的指导意见
	多部委联合	《首批鼓励研发申报儿童药品清单》	对临床急需的儿童适宜剂型药品的研发实施政策鼓励
	药监局	《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》	优先审评审批具有明显临床优势的儿童用药
	药审中心	《临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定的基本原则》	公布儿童用药优先审评审批品种目录
2017	药监局	《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》	优先审评审批的范围包括儿童用药品
	多部委联合	《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》	对临床急需的儿童适宜剂型药品的研发实施政策鼓励
2019	全国人大常委会	《药品管理法》	鼓励儿童用药品的研制和创新。儿童用药品优先审评审批
	多部委联合	《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》	对临床急需的儿童适宜剂型药品的研发实施政策鼓励
2020	市场监管总局	《药品注册管理办法》	优先审评审批程序：（二）符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格
	药监局	《药品上市许可优先审评审批工作程序（试行）》	对儿童用药的优先审评审批条件进行了明确
2021	国务院	《中国儿童发展纲要（2021-2030年）》	促进儿童健康成长，是建设社会主义现代化强国、实现中华民族伟大复兴中国梦的必然要求

药审中心药品技术审评系统

待参审人员审评

待主审人员审评

待主审报告人综合

待辅助审评

审评问询

暂停计时审核

注册检验

已送局品种查阅

新药公开待办

任务管理

本部主审浏览

本部参审浏览

本部助审浏览

本部人员工作情况

全部审评任务

专业发补二次及以上品种

专业审评中

个人工作记录

规则和字典

工作量统计

首页 待主审报告人综合 x 待主审人员审评 x 在审综合任务 x

位置：在审综合任务

受理号：

药品名称：

导出数据

调整审评时限

序号	品种标记	任务单号	药品名称	专业审评情况	审评任务序列
1		XHL1300112-0	注射用米法司钠脂质体		NDA
2		XHS1800026-1	波生坦分散片		NDA
3		XHS1500026-0	麦格司他胶囊		NDA
4		XHL1500253-0	盐酸托莫西汀口服溶液		验证性临床
5		YHS1900258-1	马来酸依那普利口服溶液		ANDA
6		YHS1900648-1	咪唑米口服溶液		ANDA
7		XSS1900007-2	Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗 (Vero细胞)		NDA
8		XHL1502031-0	盐酸右美托咪定鼻喷剂		IND
9		XSS1700034-3	A群C群肺炎球菌多糖结合疫苗		NDA
10		XSS1800006-1	注射用拉布立海		NDA
11		XSS1800043-1	阿达木单抗注射液		NDA
12		YHL1700006-3	水合氯醛直肠用溶液		ANDA
13		XHL1700219-0	Crisaborole软膏		验证性临床
14		YSB1400221-1	甘精胰岛素注射液		补充申请

共 145 条

50 条 / 页

1

3

前往

1 页

国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA

此页面上的内容需要较新版本的 Adobe Flash Player.

Get Adobe FLASH PLAYER

当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

关于规范申请儿童用药申报信息备注的通知

发布日期：20210709

为鼓励儿童用药的创新研发，优化儿童用药沟通交流 and 受理审评效率，完善儿童用品种信息的记录与统计，现对涉及申报品种的儿童用药信息备注进行规范，具体要求如下：

在提交临床试验申请和上市申请时，由申请人在药品注册申请表中“其他事项”条目下备注（可备注多项）：申请儿童专用药、申请新增儿童应用（适应症和用法用量）、本品属于鼓励研发申报儿童药品清单（写明批次和编号）。

在提交补充申请时，由申请人在药品注册申请表中“补充申请的内容”条目下备注（可备注多项）：申请新增儿童应用（适应症和用法用量）、申请修订儿童应用（适应症和用法用量）、申请增加儿童专用规格、申请修订说明书中儿童应用信息、申请其他与儿童应用相关的事项。

自通知发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心

2021年7月9日

建立儿童用药申报及优先审评通道

儿童用药研评技术标准体系建设

儿科人群药代动力学研究技术指导原则
(2014年第103号)

儿科人群药物临床试验技术指导原则
(2016年第48号)

成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则
(2017年第79号)

控制近视进展药物临床研究技术指导原则
(2020年第51号)

注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则
(2021年第37号)

治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则
(2022年第8号)

儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则
(2022年)

ICH S11: 支持儿科用药开发的非临床安全性评价

真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则
(2020年第22号)

儿童用药(化学药品)药学开发指导原则
(2020年第67号)

儿科用药临床药理学研究技术指导原则
(2020年第70号)

基于生理的药动学模型(PBPK)在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则
(2022年)

ICH E11(R1): 儿科用药临床研究指南

儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则
(2021年第38号)

儿童用药口感设计与评价的技术指导原则
(2022年)

化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则
(2021年第39号)

化学药品说明书及标签药学信息撰写指导原则
(含儿童用药信息)
(2022年)

积极思考
探索实践
总结经验
规范程序
良性运转

已上市药品说明书增补儿童用药信息专项工作

已梳理临床医疗机构提供的6个治疗领域共62个儿科常用药品清单
已发布两批共8个品种增补儿童用药信息的公告
已受理13家企业申报，9家已完成增补，4家正在审评中

真实世界证据支持已上市药品扩展儿童应用专项工作

列入国家局科学监管试点项目（海南省局合作项目）
首个试点药品：儿科临床急需药品扩展儿童适应症的真实世界研究
已进入申报前的沟通交流阶段

境外已上市药品申报我国儿童应用专项工作

针对境外产品儿童适应症申报咨询，已梳理17个治疗领域共173个产品信息，并通过行业协会提供了沟通交流指导意见

创新药儿童应用开发专项工作

配合ICH E11A儿科外推指南公开征求意见

开通“儿童用药专栏”网页



定期组织专题培训和研讨活动



发布指导原则图解



实地走访调研沟通交流



促进政策红利的释放与宣传
持续激发产业活力

搭建儿童用药信息交流与培训平台

致谢

- 致力于儿童用药研发与生产的企业



致谢

• 国家儿童医学中心及其成员单位



致谢

- 儿科相关学术团体及制药企业协会



致谢

- 药审中心儿童用药专项领导小组和工作小组



致谢

- 致力于儿童用药研发与生产的企业
- 国家儿童医学中心及其成员单位
- 儿科相关学术团体及制药企业协会
- 新闻媒体关注与宣传
- 药审中心儿童用药专项领导小组和工作小组



未来展望



儿童是国家的未来、民族的希望。当代中国少年儿童既是实现第一个百年奋斗目标的经历者、见证者，更是实现第二个百年奋斗目标、建设社会主义现代化强国的生力军。**促进儿童健康成长**，能够为国家可持续发展提供宝贵资源和不竭动力，是**建设社会主义现代化强国、实现中华民族伟大复兴中国梦的必然要求**。

国务院《中国儿童发展纲要（2021-2030年）》

感谢！

国家药品监督管理局药品审评中心