

国家药监局药审中心关于发布《治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则》的通告（2022 年第 8 号）

发布日期：20220112

鉴于儿科动脉性肺动脉高压患者的病因、临床病程、以及治疗反应性等方面均与成人患者均存在一定差异。为指导儿科动脉性肺动脉高压的临床试验，提供可参考的技术规范，药审中心组织制定了《治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则

国家药监局药审中心

2022 年 1 月 10 日

治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验 技术指导原则

二零二一年十二月

目 录

一、适用范围.....	1
二、概述.....	1
三、临床开发的整体考虑.....	3
（一）用于成人PAH的获益大于风险的药物.....	3
（二）无用于成人PAH的安全有效性数据的药物.....	3
四、药效学和剂量探索研究.....	4
五、确证性临床试验设计的关键要素.....	4
（一）研究人群.....	4
（二）背景治疗.....	5
（三）对照的选择.....	5
（四）剂量选择.....	5
（五）研究周期.....	5
（六）有效性评价.....	6
（七）安全性评价.....	8
主要参考文献.....	9

治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验

技术指导原则

一、适用范围

本指导原则旨在为治疗儿科动脉性肺动脉高压（Pulmonary arterial hypertension, PAH）药物的临床试验提供技术建议，适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发。

本指导原则主要讨论临床试验设计的重点关注内容。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。

儿科PAH患者的药物临床试验应遵循儿科人群药物临床试验的相关技术指导原则。本指导原则重点介绍了儿科人群的特殊考虑。

本指导原则仅代表当前建议，将基于科学研究进展进一步更新。

二、概述

儿童动脉性肺动脉高压的最常见的类型是特发性肺动脉高压、遗传性肺动脉高压和疾病相关性肺动脉高压。儿童动脉性肺动脉高压患者的肺血管结构、功能、临床病程、右心室适应性改变以及靶向治疗反应性等方面均与成人患者存在差异，更易受到遗传性与发育性因素的影响。

肺动脉高压在临床上分为5大类（参见《中国肺动脉高压诊断与治疗指南（2021版）》）。动脉性肺动脉高压（PAH）是其中的第一大类，是指肺动脉（主要是肺小动脉）病变所引起的肺血管阻力和肺动脉压力升高，而肺小动脉楔压（Pulmonary artery wedge pressure, PAWP）正常。目前临床上采用以下血流动力学标准诊断儿童PAH：在海平面状态下、静息时，右心导管测量mPAP $\geq 25\text{mmHg}$ ，同时PAWP $\leq 15\text{mmHg}$ 及肺血管阻力指数(Pulmonary vascular resistance index, PVRI) $>3\text{WU} \cdot \text{m}^2$ 。考虑到儿童的生长发育，血流动力学诊断标准与成人不同，使用PVRI代替PVR。PVRI=PVR $\times$ 体表面积（ $\text{WU} \cdot \text{m}^2$ ）。

新生儿持续性肺动脉高压（Persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN）是PAH的一种特殊类型，是指出生后肺血管阻力持续性增高，引起心房和/或动脉导管水平右向左分流，临床出现严重低氧血症等症状。许多原因可导致PPHN，通常与先天或获得性肺部缺氧有关。PPHN重症患者病情恶化率和死亡率高。鉴于PPHN的特殊性，对其治疗药品的临床研究应单独讨论。

目前已有多种针对PAH的靶向治疗药物，包括：内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂、前列环素类似物及前列环素受体激动剂。这些药物的有效性和安全性在成人PAH患者中得到了大量临床试验的

验证，但在儿科PAH人群的临床研究证据尚有限。

三、临床开发的整体考虑

在开始儿科适应症的研发时，一般已有成人PAH的数据，可基于成人数据简化对儿科临床试验的要求。对于在成人和儿童中同时进行临床研究的，监管要求有所不同。

（一）用于成人PAH的获益大于风险的药物

鉴于儿童PAH在病因学、病程以及治疗反应等方面与成人存在着一定的差异，对于在成人PAH中已确证获益大于风险的药物，首先应对所有可获得的相关信息，包括成人和/或儿童药代动力学数据、不同年龄段人群器官功能的差异及对药理学特征的影响等数据进行全面分析。

在此基础上，参照《儿科人群药物临床试验技术指导原则》建议的方法，判断是否可根据成人的体内暴露-效应关系推算儿科人群的剂量。如果可以根据成人的数据推算儿科人群的剂量，可采用拟定的剂量在特定的儿科人群开展随机对照试验，重点考察儿科人群安全性，同时验证拟定剂量的合理性。如果不具备根据成人的数据推算儿科人群剂量的条件，需开展儿科人群的PK/PD研究，必要时进一步开展剂量探索研究，然后选择合适的剂量开展儿科人群的确证性临床试验。

（二）无用于成人PAH的安全有效性数据的药物

对于无用于成人PAH的安全有效性数据的药物，或用于PPHN适应症的药物，应开展全面系统的儿科人群药物临床

试验，包括儿科人群的PK/PD研究、剂量探索研究和确证性临床试验。

对于上述“（一）”和“（二）”两种情形中，如果目标适应症人群仅针对罕见病患者（例如：特发性肺动脉高压），可考虑采用灵活的试验设计，但应提供充分的依据，并与监管机构沟通。

四、药效学和剂量探索研究

可采用血流动力学参数（如PVRI、mPAP等）、血清生物标记物等作为药效学评价指标，在患者中进行药效学研究。

剂量探索研究主要疗效指标可以采用12周时测量的血流动力学参数，为确证性临床试验提供剂量选择依据。

对于PPHN患者，需要进行单独的研究，以探究该适应症的药物作用机制、探索药物剂量。

五、确证性临床试验设计的关键要素

（一）研究人群

研究应明确规定诊断标准和临床类型。应根据临床症状（NYHA/WHO心功能分级）和血流动力学指标等对患者的基线状态进行评估。纳入儿科患者的年龄组应具有充分的代表性。推荐采取循序渐进的方式（从年龄较大的儿童开始）进行研究。也可以在一项研究中纳入具有充分代表性的所有年龄段患者。如果目标适应症人群是与病因学和功能分类相关的特殊亚组，则相应人群也应具有良好的代表性。

（二）背景治疗

临床试验方案应明确允许的背景治疗，并尽可能标准化。患者在入选临床研究之前的背景治疗应尽可能稳定。儿童PAH患者常因急性恶化就诊。在迅速恶化的情况下可考虑给予药物补救治疗，何时选择何种补救药物治疗的标准应在试验方案中予以规定。

（三）对照的选择

根据试验目的和试验设计选择合适的对照（例如：安慰剂、阳性对照等）。

阳性对照药应采用具有充分有效性和安全性数据支持的产品。

（四）剂量选择

确证性临床试验的剂量方案须根据在目标人群中进行的剂量探索试验结果来确定。

（五）研究周期

研究持续时间取决于主要疗效指标的选择。采用血流动力学参数的改善作为主要疗效指标时，研究周期可为12周；采用运动耐量的改善作为主要疗效指标时，研究周期可为3~6个月。采用至临床恶化的时间(**Time to clinical worsening, TTCW**)作为主要疗效指标时，研究时间通常需要至少6个月，但这还取决于事先定义的临床恶化时间的组成以及病情的严重程度。即使没有申报延长生存期的适应症，研究也应报

告对死亡率的影响，这可通过一个开放的扩展研究来实现。

（六）有效性评价

1. 用于成人PAH的获益大于风险的药物

（1）主要疗效指标

血流动力学参数：

对于已批准用于成人PAH中的药品，在儿科人群的确证性临床试验中可作为主要疗效指标。血流动力学参数应通过标准的右心导管检查获得。所有试验中心均应按照规范的要求实现标准化测量。用于儿科人群疗效评价的血流动力学参数包括肺血管阻力指数（PVRI）和肺动脉平均压（mPAP）等。在已确定年龄较大儿童的有效性的情况下，在确定年龄较小儿童的临床研究中也可作为主要疗效指标。

运动耐量：

可作为正常发育大龄儿童（通常大于8岁）的主要疗效指标。通常首选六分钟步行试验（6MWT）（参见成人治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则）。鼓励申办者开发和验证其他可用于儿科的运动耐量试验（例如：心肺运动试验等）。

全因死亡和至临床恶化的时间：

全因死亡和至临床恶化的时间是真正的临床结局终点，鼓励将其作为确证性临床试验的主要疗效指标。成人指导原则中的定义和标准通常也适用于儿科（参见成人治疗动脉性

肺动脉高压药物临床试验技术指导原则），但运动耐量下降除外，因其不适用于未发育充分的儿童。

其他：

基于目前的证据，通过超声心动图、心脏核磁共振、PET扫描等无创检查获得的结果尚不支持其作为替代终点。如果申请人拟选择无创检查获得的结果作为主要疗效评价指标，应提供充分的证据，并与监管机构沟通。（2）次要疗效指标

血流动力学参数：

右心房压（Right atrial pressure, RAP）、心指数（Cardiac index, CI）、心输出量（Cardiac output, CO）等血流动力学参数，可作为次要疗效指标。

健康相关生活质量（HRQL）：

PAH治疗药物可能因其给药方式和/或相关不良反应影响患者的生活质量。健康相关生活质量（HRQL）可作为次要疗效指标。通常可通过生活质量调查问卷进行评估，但对于年龄较小儿童，健康相关生活质量的判断依赖于其父母或护理者的间接评估。体重和身高增加也可作为生长发育、治疗反应和健康的相关指标。

其他：

基于目前的证据，血浆BNP或NT-proBNP可能与PAH的严重程度相关，可作为药物有效性评价的辅助指标；超声心动图、心脏核磁共振、PET扫描等无创检查可作为评估疗效

的辅助手段。

2. 无用于成人PAH的安全有效性数据的药物

在此类情况下，需要开展全面系统的儿科人群药物临床试验。通常遵循与成人相同的技术要求，确证性临床试验的有效性指标的选择应参照成人PAH指南的建议（参见成人治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则）。通常应采用运动耐量（在有能力完成的儿童中，通常8岁及以上）和/或死亡、TTCW作为主要疗效指标。由于这两个终点在低龄儿科患者中难以应用，可考虑采用变通的办法。建议采取循序渐进的方法，先对年龄较大的儿科患者进行研究。如研究药物已在年龄较大儿童中经运动耐量试验或TTCW证实其疗效，则较小年龄组可采用血流动力学参数作为主要疗效指标。如果血流动力学研究在两个年龄组中显示出相似的研究结果，可将较大年龄儿童的疗效数据外推至较小年龄儿童。

（七）安全性评价

应对儿科人群的安全性数据进行分析，并与成人中的安全性特征进行比较。鼓励进行长期的扩展研究，以考察在生长发育、神经和性成熟等方面的长期安全性。

鼓励建立儿科受试者试验数据库，进行长期的追踪随访。PPHN新生儿应随访至少24个月，以记录其中枢神经系统发育的结局。

如果有本指导原则未涵盖的问题，建议与药品监督管理

机构进行沟通交流。

主要参考文献

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 22 October 2009.
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Paediatric addendum to CHMP guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 5 December 2011.
3. 国家食品药品监督管理总局.儿科人群药物临床试验技术指导原则.2016.
4. 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 全国肺动脉高压标准化体系建设项目专家组. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版). 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51.
5. 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童肺高血压诊断与治疗专家共识. 2015, 53(1): 6-16.
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2019,

53(1):1801913.