

治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）起草说明

为鼓励治疗儿科肺动脉高压药物研发，进一步规范和指导治疗儿科动脉性肺动脉高压药物的临床试验，提供可参考的技术规范，药品审评中心组织起草了《治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。现将有关情况说明如下：

一、起草背景

动脉性肺动脉高压（PAH）为慢性、进展性疾病，可发展成右心衰竭甚至死亡。儿科PAH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PAH患者存在差异。目前能治疗儿科PAH的药物较少，存在着迫切的临床需求。

根据中心审评工作和引导工业界研发的需要，有必要制定儿科PAH药物研发技术指导原则。经过充分调研国外相关指南情况以及征求专家意见，起草了本指导原则，为治疗儿科PAH新药物的研发提供有关临床试验设计、实施和评价的方法学指导。

二、起草过程

本指导原则由化药临床二部牵头，是在成人PAH药物临床试验技术指导原则起草过程中，根据实际情况需要单独撰

写。经工作组充分调研和讨论，在欧盟 EMA 儿科补充指导原则的基础上，参考国外相关指南进展情况，结合审评实践，于 2021 年 4 月形成初稿。经药审中心内部征求意见，部门技术委员会审核，形成征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则分为五个章节。第一个章节是适用范围，阐明了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，且本指导原则主要重点介绍儿科 PAH 药物研发的特殊考虑。第二个章节是概述，主要介绍了儿科肺动脉高压的疾病特殊性和治疗现状等背景内容。第三个章节是临床开发的整体考虑，分别针对用于成人 PAH 的获益大于风险的药物和无用于成人 PAH 的安全有效性数据的药物，阐明了整体研发策略的考虑。第四个章节是药效学和剂量探索研究，概述了药效学和剂量探索研究的关注点。第五个章节是临床试验设计的关键要素，从研究人群、背景治疗、对照的选择、剂量选择、研究周期、有效性指标和安全性指标等方面，分别阐述了各个关键要素的重点关注内容。

对于研究人群的选择，应充分考虑不同年龄段儿科人群器官功能和生理特点的差异，纳入的年龄组应具有充分的代表性，且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。有效性评价方面，用于成人 PAH 的获益大于风险的药物和无用于成人 PAH 的安全有效性数据的药物，在主要

疗效指标的选择上存在差异。前者可以选择血流动力学参数作为主要疗效指标，也可以根据临床定位选择运动耐量、全因死亡和至临床恶化时间等作为主要疗效指标；后者通常需要开展全面系统的儿科人群药物临床试验，遵循与成人相同的技术要求，采用运动耐量和/或死亡、至临床恶化时间作为主要疗效指标。安全性评价方面，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。