

静脉血栓栓塞症治疗药物成人数据外推至儿童的临床研发策略和审评考虑

林琳, 王水强, 陈颖*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)在儿童中较成人罕见,然而近年来儿童VTE的发病率显著增加,临床上儿童患者对于有充分疗效和安全性证据的治疗方案存在需求。儿童VTE药物研发面临很多挑战,基于科学分析进行成人疗效数据外推,可以减少不必要的儿童人群临床研究,促进儿童药物研发和可及性。利伐沙班是口服凝血因子Xa抑制剂,基于成人VTE数据外推和儿童临床研究数据的支持,近期已在多国获批用于儿童VTE的治疗和预防复发。通过介绍成人数据外推的一般原则和国外相关指导原则,结合利伐沙班审评案例,对VTE适应症成人用药数据外推儿童的临床研发策略进行讨论,以期为该类药物研发和评价提供参考。

关键词: 静脉血栓栓塞症; 儿童药物; 外推; 临床研发; 利伐沙班

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)06-1023-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.002

Extrapolating in pediatric medicine development of venous thromboembolism: Clinical investigation strategy and review considerations

LIN lin, WANG Shuiqiang, CHEN Ying

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Venous thromboembolism (VTE) is rarer in children than adults. However, the incidence of VTE in children has increased significantly in recent years. There is a need for treatment protocols with sufficient evidence of efficacy and safety in children. Since the development of drug for pediatric VTE faces many challenges, extrapolation of adult efficacy data to children based on scientific analysis could help to reduce unnecessary pediatric clinical trials and promote the development and accessibility of pediatric drugs. Rivaroxaban is an oral factor Xa inhibitor. Based on the extrapolation of adult data and the support of pediatric clinical data, it has recently been approved in many countries for the treatment and prevention of pediatric VTE. This article introduces the general principles of adult data extrapolation and related clinical guidelines abroad, and discusses the extrapolation strategy in pediatric VTE drug development, in combination with the review case of rivaroxaban, with a view to provide reference for research and evaluation.

Key words: venous thromboembolism; pediatric medicine; extrapolation; clinical investigation; rivaroxaban

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。成人VTE临床发病率高,并易导致死亡和长期后遗症^[1]。VTE在儿童中较成人罕见,其发病率为每年每10万人中1~5例,约为成人的1%~5%^[2-5]。近年来,随着重症儿童生存期的延长、临床对疾病认知和诊断能力的提高,儿童VTE的发病率显著增加^[6-9]。与成人不同的是,儿童VTE通常由多种危险因素诱发,很少为特发性,约90%以上的

VTE儿童患者有严重的基础疾病、诱发因素或遗传性血栓前状态,中心静脉导管(central venous catheter, CVC)是最常见的危险因素^[10];新生儿和婴儿VTE的典型部位不同于成人和青少年,多发生在上肢静脉系统,这与CVC通常通过颈内静脉或锁骨下静脉置入有关;血栓部位的典型症状较少(如单侧肢体肿胀),可能对诊断造成影响^[10]。

VTE抗凝治疗的主要目的通常是预防疾病进展,预防复发和后遗症。中国尚无专门针对儿童VTE防治的相关指南,国外指南推荐的儿童VTE治

收稿日期: 2022-03-02

第一作者: 林琳,女,助理研究员,主要从事药品技术审评工作。E-mail:linl@cde.org.cn

*通信作者: 陈颖,女,副研究员,主要从事药品技术审评工作。E-mail:cheny@cde.org.cn

疗首先是使用普通肝素或低相对分子质量肝素给药5~7 d,然后使用至少3个月的低相对分子质量肝素或维生素K拮抗剂口服抗凝治疗^[11-12]。然而,这些推荐意见大多来自成人循证医学数据以及临床实践经验,证据水平较弱,临床对于有充分的儿童患者疗效和安全性证据的治疗方案存在迫切需求。

合理利用成人数据外推支持儿童人群的科学评价,是儿童VTE适应症临床研发的可行策略。利伐沙班是拜耳公司研发的口服凝血因子Xa抑制剂,基于成人VTE数据外推并结合儿童临床研究数据的支持,2021年后相继在欧盟、日本和中国批准用于儿童VTE的治疗和预防复发。本文通过介绍成人数据外推的一般原则和国外相关指导原则,结合利伐沙班审评案例,对儿童VTE适应症药物采用成人数据外推的临床研发策略进行讨论,以期该类药物的研发和评价提供参考。

1 成人数据外推儿童的一般原则

数据外推最早由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提出,指“若提供充分的、控制良好的成人数据,且成人和儿科人群的疾病病程与药物作用均相似,则可以将成人的有效性外推至儿科人群”的研究方法。FDA、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)、人用药品注册技术规范国际协调会(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)均发布了外推相关指南^[13-16]。中国2017年发布了《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》^[17],其中外推的一般原则与FDA、EMA、ICH指南基本一致^[18]。

在建立外推假设时,基于假设中已知数据在已知人群与目标人群的相似程度,将外推分为“完全外推”“部分外推”和“不进行外推”3种模式,对于是否能够外推和如何外推,需要从以下两方面进行决策:(1)目标适应症的疾病进程和治疗反应在成人和儿童人群间是否相似;(2)药物的体内暴露效应关系在成人和儿童人群间是否相似。如果综合分析所获信息和数据支持(1)和(2)均相似,那么,可选择合适的儿童人群开展试验,通过药物体内暴露[药动学(PK)数据]的桥接,从成人剂量外推拟用于儿童人群的剂量。随后,在必要的情况下,采用拟定的剂量在特定的儿童人群开展随机对照试验,重点是获得该人群的安全性数据,同时,验证拟定剂量的合理性。如果综合分析所获信息和数据支

持(1)相似,(2)不相似或难以确定,那么可选择合适的儿童人群开展PK/药效学(PD)试验,以揭示该药物在儿童人群的体内暴露效应关系,并与成人的体内暴露效应关系进行比较。如果证明可以外推,则采用拟定的剂量在特定的儿童人群开展试验,重点是获得该人群的安全性数据,同时,验证拟定剂量的合理性。如果比较结果提示不具备外推成人疗效数据的条件,那么需开展全面系统的儿童人群药物临床试验。如果综合分析所获信息和数据支持(1)和(2)均不相似或难以确定,不具备外推成人疗效数据的条件,那么需开展全面系统的儿童人群药物临床试验^[17]。

2 EMA关于儿童VTE药物研发指南介绍

中国尚未发布儿童VTE的临床研发指南。EMA在2018年发布了《治疗和预防VTE药物儿童临床研究指南草案》(处于结束征求意见阶段)^[19],对外推的具体临床研发策略进行了讨论,以下做简要介绍可供国内参考。

基于儿童VTE的疾病特点,儿童与成人VTE临床因素有相似之处,但疾病进程和治疗反应不完全相同,不支持仅根据相似的暴露量和PD数据将成人数据外推至儿童,而是需要在儿童中获得一定程度的疗效和安全性数据,已在成人中获批适应症的现有数据(如DVT/PE的治疗和预防复发)可以补充儿童研究的结果,基于总体数据进一步支持在儿童中的使用,而无需可检验正式统计假设的儿童研究。

儿童患者的PK和PD可能与成人不同。一方面,由于吸收、分布和代谢方面的生理差异,儿童可能需要根据体质量或体质量指数(body mass index, BMI)采用不同于成人的剂量,以达到相同的抗凝水平^[11]。另一方面,儿童的凝血系统随着年龄的增长而成熟,与较年长儿童和成人相比,新生儿和<6个月的婴儿的凝血系统尤其不同,出生时血浆中维生素K依赖性凝血因子(II、VII、IX和X)的水平仅为成人的1/2,在出生后的6~12个月增加,但在整个儿童期较成人低约15%^[20]。

根据传统抗凝剂(如华法林、低分子肝素)的现有证据,预计成人与儿童之间可能存在PK差异(如吸收减少、清除率升高或降低)或影响给药策略的PD差异,成人的群体药动学(population pharmacokinetics, pop-PK)模型可能无法可靠地预测儿童所需的剂量。因此,至少需要开展1项儿童PK研究,从年龄较大的儿童开始,逐步在6岁以上

和6岁以下的儿童中构建pop-PK模型。

关于PD,可首先在离体凝血试验中进行研究,以确认研究药物是否对凝血时间或血浆抗凝活性标志物无年龄相关影响。如果研究药物已获批用于成人,则成人生理药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型可通过儿童缩放法适用于儿童。通过与现有的儿童数据进行比较,进一步确认该模型。根据PBPK方法,每个体质量组的剂量甚至给药间隔可能各不相同,以适应生理特征,如由于清除率和(或)吸收的差异,血药高峰浓度(C_{max})、血药谷浓度(C_{min})、药时曲线下面积(AUC)等存在差异。用于PK/PD分析的PD标志物应是在成人中已确定的标志物。

探索性研究可探索剂量,还可提供额外的信息,例如概念验证、安全性、与成人的可比性和支持人群选择的数据。

在每个年龄阶段的儿童VTE患者中开展大规模随机对照的确证性临床研究存在困难,因此,需要基于已有的成人疗效和安全性数据,同时最大限度地利用从所有其他类型研究(包括探索性和PK研究)中收集的数据。需要采用最佳标准治疗作为对照。完成III期临床研究时预期可获得有限的疗效和安全性临床数据,同时应关注PK/PD数据的收集。在讨论确证性研究的设计时,根据治疗和预防的阶段进行区分很重要,包括VTE初始治疗、VTE预防复发以及高风险儿童(如留置CVC的儿童)的血栓预防。

儿童治疗或预防试验的主要疗效终点与成人试验相似^[21-23],应尽量采集所有VTE事件(包括症状性和无症状事件),EMA建议采用以下复合终点:客观记录的症状性和无症状DVT和PE,治疗期间发生的VTE相关死亡或全因死亡。关注的次要疗效终点包括复合终点的单个组分、死亡、DVT(如血栓形成后综合征或后遗症)或PE(如血栓栓塞性肺动脉高压)的长期结果等。儿童VTE的安全性评价与成人大体相似,重点关注大出血和临床相关的非大出血,以及可能提示失血的血液检查等,并特别关注儿童生长迟缓、骨密度或神经-运动和神经认知发育迟缓等安全性参数。

3 利伐沙班临床研究实施路径分析

口服Xa因子抑制剂利伐沙班(商品名:拜瑞妥 Xarelto®)已在国内外获批多个成人适应症。针对儿童VTE治疗和预防复发适应症的临床研发项目共有6项儿童研究^[24],包括5项在出生至<18岁VTE

儿童中开展的单次、多次给药I、II期临床研究,从高年龄向低年龄儿童队列逐步顺序递进开展,以探索、评估儿童给药方案安全性、有效性、PK、PD;1项与标准治疗对比证明有效性和安全性的III期研究。超过500名儿童接受了至少1次利伐沙班给药。

利伐沙班儿童VTE临床研发充分采用了成人数据外推的策略,包括建立外推假设、开展必要研究支持外推假设以及验证假设。

3.1 建立外推假设

首先,建立利伐沙班儿童VTE研发的外推假设,如药物在儿童患者体内达到与成人相似的暴露量,则可获得与成人相似的疗效。利伐沙班已在国内外批准用于成人DVT和PE的治疗和预防复发,通过国际多中心III期临床研究EINSTEIN DVT/PE确证了成人DVT/PE患者中20 mg每天1次维持剂量的疗效和安全性。儿童的给药策略是使利伐沙班在儿童中的暴露量与成人DVT患者接受20 mg每天1次的暴露量相似,以达到疗效和安全性与成人相似。

3.2 开展必要研究支持外推假设

从外推决策的两个方面对上述外推假设进行分析。一方面,虽然儿童VTE的发病率和病因与成人有差异,但未观察到血栓形成的基本病理生理过程及其在凝血因子Xa抑制下的血栓溶解在儿童和成人之间存在重大差异。另一方面,由于儿童的凝血系统与成人有明显差异且会随年龄增长而成熟,疾病进程和治疗反应不完全相同,因此儿童和成人对利伐沙班的暴露效应关系是否相似难以直接确定,需要开展PK/PD研究进行说明。在成人中,对凝血因子Xa的抑制作用、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)是已证实的利伐沙班剂量相关的PD指标,在开展的儿童研究中采用相同的PD指标分析暴露效应关系,结果与成人中已确定的相当。

进一步研究的暴露效应分析结果提示利伐沙班用于儿童VTE满足外推条件,支持上述外推假设的建立,无需根据PD结果调整拟定剂量。

3.3 验证外推假设

最后,验证外推假设,即采用拟定剂量在儿童VTE患者中开展随机对照临床研究,验证拟定剂量的合理性。

为了确定儿童患者的最优剂量,充分应用定量药理学建模的方式进行剂量的预测和模拟:根据利

伐沙班的成人PBPK模型,整合利伐沙班PK相关代谢清除和消除过程发育成熟的信息,开发了反映儿童解剖学和生理学特性的儿童PBPK模型,用于预测儿童剂量,并在临床研发期间为动态分析给药建议提供支持;儿童研究过程中采集稀疏PK样本,使用各年龄段儿童及所有研究的数据,建立儿童综合popPK模型,确定了根据体质量调整的儿童给药方案,作为成人20 mg的等效剂量。给药方案综合考虑了有效性和安全性两个方面,12~30 kg儿童采用每天2次给药,低于12 kg儿童采用每天3次给药,以避免利伐沙班血浆峰浓度过高导致安全性风险增加。儿童PK数据汇总分析表明,使用拟定给药方案的所有体质量和年龄组均达到可接受的血浆浓度水平,与成人的暴露量相当。

3项探索性II期临床研究为开展III期临床研究提供进一步疗效和安全性支持。

采用上述拟定体质量调整给药方案在儿童VTE患者中开展了III期临床研究EINSTEIN-JUNIOR^[25-26],这是1项国际多中心、开放性、阳性对照研究,受试者按2:1随机分配至利伐沙班和标准抗凝疗法(肝素类或转为维生素K拮抗剂)组,在500例急性VTE儿童中评价了肝素初始治疗后使用利伐沙班方案抗凝相比于标准疗法的有效性和安全性。主要疗效终点为主治疗期结束时有症状的复发性VTE,利伐沙班组发生率(4/335,1.2%)数值上低于对照药物组(5/165,3.0%);次要疗效终点为有症状的复发性VTE+血栓负荷无症状性加重的复合终点,利伐沙班组的发生率(5/335,1.5%)数值上低于对照药物组(6/165,3.6%);主要安全性终点为显性大出血+临床相关非大出血的复合终点,利伐沙班组的10例儿童(3.0%)和对照药物组的3例儿童(1.9%)发生了主要安全性终点事件。利伐沙班组和对照组分别有1.2%(4/335)和4.2%(7/165)儿童发生临床净获益的复合终点(复发性VTE+大出血)。EINSTEIN-JUNIOR研究为开放性、非确证性试验设计,无事先统计学假设,对研究结果的解释部分依赖于利伐沙班已有成人数据的外推,以进一步支持在儿童中的应用。比较EINSTEIN-JUNIOR研究与成人III期临床研究EINSTEIN-DVT/PE的关键人群特征、安全性和有效性数据,结果显示出一致性。结合VTE的疾病进程和治疗反应在成人和儿童间具有一定相似性,儿童和成人的药效学以及PK/PD关系相似,整体结果支持成人疗效数据外推儿童,从而支持利伐沙班拟定给药方案

在儿童VTE中的疗效。

整体上来看,利伐沙班的儿童临床研究结果显示,儿童的安全性特征与已知的利伐沙班成人安全性特征一致,未发现其他重大的安全性问题。对亚组进行分析,各年龄组和特殊关注人群(CVC-VTE、脑静脉和静脉窦血栓形成的患者)的获益风险评估也是正向的,由于最小年龄组儿童的信息有限,EMA要求在适应症批准后开展相应人群的安全性研究^[24]。

3.4 用于中国儿童的获益风险评估

利伐沙班儿童VTE项目在国内外同步研发,仅III期临床研究EINSTEIN-JUNIOR纳入9例中国受试者,中国VTE儿童数据非常有限。

从种族差异分析来看,利伐沙班不存在具有临床意义的临床药理方面的差异,EINSTEIN-JUNIOR研究结果显示中国儿童在疗效和安全性方面与整体人群一致。利伐沙班在中国已上市,批准用于成人DVT、PE、房颤适应症抗凝治疗,批准用法用量与国外相同。

总体来说,儿童VTE临床发病率低,治疗手段有一定局限性;尽管中国儿童数据有限,但结合整体儿童人群和成人数据,以及种族敏感性分析,认为已有数据可以支持本品治疗和预防中国儿童VTE的疗效和安全性。企业按要求承诺开展上市后研究,以进一步支持利伐沙班用于中国儿童VTE人群的全生命周期获益风险评估。

4 对成人数据外推儿童的审评考虑

一直以来,针对VTE的儿童研究与成人相比较少,儿童VTE防治缺乏循证医学证据且治疗选择有限。由于儿童VTE的罕见性以及开展儿童临床研究存在的实际困难,儿童VTE药物研发面临挑战。随着疾病认知的进展、社会各界对儿童群体的关注,临床上对于儿童VTE防治药物的需求愈发受到重视,国际上有多口服抗凝药物正在开展儿童VTE适应症的研发和注册,包括利伐沙班、达比加群、阿哌沙班、艾多沙班等^[27]。然而目前国内相关药物的注册申报集中在成人适应症,与欧美等国家相比,中国成人数据向儿童人群的外推起步较晚,国内企业创新药物儿童适应症开发经验少,跨国企业的儿童国际多中心临床试验较少纳入中国患儿,国内对儿童VTE适应症的临床研发经验有限。

从EMA指南和利伐沙班在国内外批准的案例来看,通过科学分析进行成人疗效数据外推儿童,是儿童VTE适应症临床研发一种可行的策略,将有

限的儿童试验资源安排在关键的研究环节,减少不必要的儿童人群临床研究,可促进新药研发,满足临床用药需求。

根据外推的一般原则以及对成人、儿童VTE疾病异同的分析,VTE不满足“完全外推”的条件,若采用“部分外推”的策略,需要开展额外的儿童研究支持并验证外推假设。具体而言,儿童VTE在疾病特点方面与成人存在一定差异,但血栓形成的基本病理生理过程相似,为了满足外推条件还需要确定研究药物的治疗反应和体内暴露效应关系在成人和儿童中是否相似,需通过临床研究获得儿童患者PK、PD数据,与成人的体内PK/PD关系进行比较。如果满足外推条件,则可通过建模的方式桥接成人数据,拟定儿童给药方案,并进一步采用拟定剂量在VTE儿童目标人群中开展临床研究,目的是收集有效性和安全性数据,从而验证外推假设,儿童用药的临床研究非必须进行正式的统计学假设,疗效和安全性观察指标与成人试验相似,主要观察临床结局事件、大出血事件的发生情况,并关注儿童特有的安全性参数如生长发育、神经认知发育等。最终结合成人数据外推的总体证据,支持药物在儿童VTE的获益风险评估,建立完整证据链。

5 结语

中国尚无儿童VTE的临床研发指南,EMA相关指南以及已批准药物的研发经验,可供国内研发借鉴。本文基于成人数据外推的一般原则,结合利伐沙班儿童VTE适应症外推具体实施路径,对VTE适应症成人用药数据外推儿童的临床研发策略进行讨论,以期为该类药物的研发和评价提供参考。鼓励企业就临床研发策略和外推的关键问题与审评机构早期沟通。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会,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. 医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(18): 1383-1388.
Expert Committee of Thrombus and Vascular Special Fund of China Health Promotion Foundation, Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group of Respiratory Branch of Chinese Medical Association, Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Respiratory Branch of Chinese Medical Association. Prevention and management of venous thromboembolism in hospital [J]. Natl Med J China, 2018, 98(18): 1383-1388.
- [2] Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: First analyses of the Canadian Registry of VTE [J]. Blood, 1994, 83(5): 1251-1257.
- [3] van Ommen C H, Heijboer H, Büller H R, et al. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in the Netherlands [J]. J Pediatr, 2001, 139(5): 676-681.
- [4] Stein PD, Kayali F, Olson R E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: Data from the National Hospital Discharge Survey [J]. J Pediatr, 2004, 145(4): 563-565.
- [5] Raskob G E, Angchaisuksiri P, Blanco A N, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(11): 2363-2371.
- [6] Sandoval J A, Sheehan M P, Stonerock C E, et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk [J]. J Vasc Surg, 2008, 47(4): 837-843.
- [7] Raffini L, Huang Y S, Witmer C, et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007 [J]. Pediatrics, 2009, 124(4): 1001-1008.
- [8] Tuckuviene R, Christensen A L, Helgestad J, et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: A nationwide population-based study [J]. J Pediatr, 2011, 159(4): 663-669.
- [9] Setty B A, O'Brien S H, Brien S H, et al. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases [J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(2): 258-264.
- [10] Kerlin B A. Current and future management of pediatric venous thromboembolism [J]. Am J Hematol, 2012, 87(Suppl 1): S68-S74.
- [11] Monagle P, Chan A K C, Goldenberg N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e737S-e801S.
- [12] Monagle P, Cuello C A, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism [J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3292-3316.

- [13] FDA. General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products: Guidance for industry(Draft Guidance) [EB/OL]. (2014-12-09) [2022-03-01]. <https://www.fda.gov/media/90358/download>.
- [14] EMA. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development(Final) [EB/OL]. (2013-03-19) [2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf.
- [15] EMA. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics(Final) [EB/OL]. (2018-10-07)[2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.
- [16] ICH. ICH guideline E11A on pediatric extrapolation(Step 2b) [EB/OL]. (2022-04-06) [2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf
- [17] 国家药品监督管理局. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则 [EB/OL]. (2017-05-18)[2022-03-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9efb053e8786b209>.
- NMPA. Guidelines for adult medication data extrapolating to the pediatric population [EB/OL]. (2017-05-18) [2022-03-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9efb053e8786b209>.
- [18] 孙艳喆, 耿莹, 赵德恒, 等. 成人用药数据外推至儿科人群的技术要求及审评考虑 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2154-2158.
- Sun Y Z, Geng Y, Zhao D H, et al. Guideline on extrapolation of data from adults to pediatric population and relevant evaluation considerations [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(18): 2154-2158.
- [19] EMA/CHMP. Paediatric Addendum on the guidelines on clinical investigation of medicinal products for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolic disease [EB/OL]. (2018-11-23) [2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-guidelines-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prophylaxis_en.pdf.
- [20] Male C, Monagle P, Chan A K, et al. Recommendations for the development of new anticoagulant drugs for pediatric use: communication from the SSC of the ISTH [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(3): 481-484.
- [21] EMA/CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of venous thromboembolism (VTE) in nonsurgical patients [EB/OL]. (2016-10-10)[2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevention-venous-thromboembolism-vte-non_en.pdf.
- [22] EMA/CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing high VTE-risk surgery [EB/OL]. (2013-05-30) [2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevention-venous-thromboembolism-vte-patients_en.pdf.
- [23] EMA/CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease [EB/OL]. (2016-02-25)[2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-venous-thromboembolic-disease_en.pdf.
- [24] EMA. Xarelto Assessment report [EB/OL]. (2021-02-02) [2022-03-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0074-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- [25] Lensing A W A, Male C, Young G, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study [J]. Thromb J, 2018, 16: 34.
- [26] Male C, Lensing A W A, Palumbo J S, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: A randomised, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(1): e18-18e27.
- [27] 杨涛, 郝斌. 儿童静脉血栓栓塞症防治进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(7): 7-11.
- Yang T, Hao B. Prevention and treatment of children with venous thromboembolism [J]. Clin Med J, 2020, 18(7): 7-11.

[责任编辑 李红珠]