

【评价指南】

儿科疾病中药真实世界研究设计指南

中国人口福利基金会, 中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会, 天津中医药大学第一附属医院*

摘要: 《儿科疾病中药真实世界研究设计指南》为中国人口福利基金会立项课题, 其目的是以临床价值为导向, 重点阐述真实世界研究在儿科疾病中药研发中的适用范围、主要设计类型及技术要点, 为中药的人用经验研究设计提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组, 采用文献研究和共识会议方法, 同时结合团队自身的儿童中药真实世界研究设计实践, 最终研制完成。该《指南》的主要内容包括范围、术语和定义、概述、真实世界研究在儿童中药研发中的应用、儿童中药真实世界研究常用设计类型及技术要点、说明6部分, 以期充分利用人用经验证据支持儿童中药研发, 指导申办方和研究者(儿科医生)科学设计与实施真实世界研究。

关键词: 儿科疾病; 中药研发; 真实世界研究; 技术要点; 评价指南

中图分类号: R287.5; R288.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)04-0743-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.007

Guideline on Real World Study Design of Traditional Chinese Medicine for Pediatric Disease

China Population Welfare Foundation, Child Health and Drug Research Committee of China Association of Traditional Chinese Medicine, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

Abstract: *Guideline on Real World Study Design of Traditional Chinese Medicine for Pediatric Disease* is funded by China Population Welfare Foundation. The purpose of this paper is to expound the application, main design types and technical points of real-world research (RWS) in the research and development of traditional Chinese medicine for pediatric diseases, it provides the idea and method for the research and design of the human use experience of traditional Chinese medicine. During the development process, the guideline working group, drafting expert group and final drafting expert group were set up successively, using the method of literature research and consensus meeting, and combining with the team's own design practice of RWS for children, final Guide to the final form of the final draft. The main contents of the guide include scope, terms and definitions, overview, application of real-world research in research and development of Chinese medicine for children, common design types and technical points for real-world research of Chinese medicine for children, and six parts of an explanation, the purpose of this study is to make full use of human experience evidence to support the research and development of Chinese traditional medicine for children, and to guide the sponsors and researchers/pediatricians in scientific design and implementation of real world study.

Key words: pediatric disease; traditional Chinese medicine development; real world study; technical points; guideline

《儿科疾病中药真实世界研究设计指南》(简称本指南)为中国人口福利基金会立项课题, 受中国中药协会儿童健康与药物研究委员会委托, 由天津中医药大学第一附属医院牵头组织国内中西医儿科及方法学专家共同制定并发布。

1 适用范围

本指南提出了主要用于评价儿科常见病中药有效性常用的真实世界研究设计方法。

本指南适用于支持儿童中药新药研发及上市后变更的人用经验研究设计, 也可用于儿科中医药真实世界研究, 供申办者或合同研究组织、研究

收稿日期: 2023-02-28

基金项目: 中国人口福利基金会妇女儿童关爱工程计划资助项目(GNB-6-20210304-68)

*通信作者: 胡思源, 天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事儿童中药临床评价方法学研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

者(儿科医生)借鉴与使用。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

2.1 真实世界研究(real world study, RWS)

指针对预设的临床问题,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据或基于这些数据衍生的汇总数据,通过分析,获得药物的使用情况及潜在获益-风险临床证据的研究过程^[1]。

2.2 真实世界数据(real world data, RWD)

指来源于传统临床试验以外,来自真实医疗环境,反映实际诊疗过程和真实使用条件下的患者健康状况和(或)医疗服务提供相关的数据^[2]。

2.3 真实世界证据(real world evidence, RWE)

通过对适用的真实世界数据进行恰当和充分的分析所获得的关于药物使用情况和潜在获益-风险的临床证据^[1]。

2.4 人用经验

中药人用经验通常在临床实践中积累,具有一定的规律性、可重复性和临床价值,包含了在临床用药过程中积累的对中药处方或者制剂临床定位、适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益等的认识和总结^[3]。

2.5 回顾性数据库研究(retrospective database studies, RDS)

基于回顾性数据库的数据,根据研究目的,采用流行病学、医学统计学等方法技术开展的研究称为RDS,常用的研究设计包括横断面研究、队列研究、病例对照研究等^[4]。

2.6 外对照或外部对照(external control, EC)

又称合成对照(synthetic controls),是将接受试验治疗的1组研究对象与本研究以外的1组研究对象进行比较,而不是与分配到不同治疗组的患者组成的内部对照组进行比较。按时间轴上与试验组的重合关系可以分为历史外对照、同期外对照及混合外对照^[5-7]。

2.7 目标值法(objective performance criteria, OPC)

目标值指专业领域内公认的被试产品的有效性、安全性、性能评价指标所应达到的标准。OPC又称单组目标值法或单组目标值对照法,即采用目标值作为理论对照值,将试验结果与理论值比较的一种方法,属于外部对照范畴^[8]。

3 概述

随着RWS的兴起与发展,以及中医药理论、人

用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系的构建与完善,RWS已成为形成人用经验证据的重要方法。近年来,国家药品审评中心(CDE)相继发布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》^[1]、《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》^[5]、《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)》^[9]、《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行)》^[10]等指导原则,为充分利用RWE支持儿童药物研发与审评,提供了一般性指导。

2022年,CDE出台《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》^[11],将RWS方法正式引入到中药研发策略中,并推荐了相应的研发路径,强调了采用RWS的方法形成人用经验证据的可行性、便捷性与适宜性。2023年,国家药品监督管理局(NMPA)正式发布《中药注册管理专门规定》^[3],明确了中药人用经验的具体内涵,合理使用人用经验证据支持注册申请和豁免部分临床试验的具体情况,以及引入真实世界证据作为支持产品上市的依据,为充分利用人用经验证据支持中药研发提供了依据。

儿童中药品种相对短缺、适用剂型不足、部分品种的适应证与用法用量有待完善;采用随机对照试验(RCT)开展儿童中药临床研究,也面临诸多困难与挑战,如安慰剂的制作、受试儿童的招募、有创性检查难实施等。然而,RWS在儿童中药研发中具有显著优势:(1)相较于RCT,其临床可操作性更强;(2)儿科疾病相对单纯,临床用药简单,混杂因素较少,适用性更高;(3)儿童中药多为复方制剂,具有较好的人用经验基础。为充分利用人用经验证据支持儿童中药的研发,指导申办方和研究者(儿科医生)科学设计与实施RWS,特制定本指南。本指南将重点阐述RWS在儿科疾病中药研发中的适用范围、主要设计类型及技术要点。

4 RWS在儿童中药研发中的应用

以RWE支持新药研发的儿童中药品种,需事先制定临床研发计划。首先,应确定总体研发目标,即拟申报的注册分类或变更情形等;然后,进行1项或多项RWS,形成人用经验证据,以支持II或III期临床研究的开展,或直接支持品种上市注册。也可事先评估已有的人用经验证据,再决定下一步研究。

4.1 中药注册分类及变更情形

RWS支持研发的中药注册分类及变更情形,包括但不限于以下5点^[3,12]。(1)中药创新药(“1

类”);“1.1类”中药复方制剂;(2)中药改良型新药(2类);“2.1类”改变已上市中药给药途径、“2.2类”改变已上市中药剂型、“2.3类”增加功能主治、“2.4类”已上市中药生产工艺或辅料等改变;(3)古代经典名方中药复方制剂(“3类”);“3.2类”其他来源于古代经典名方的中药复方制剂;(4)同名同方药(“4类”);(5)上市后变更:变更适用人群范围、变更或明确用法用量、替代或减去处方中的毒性药味或处于濒危状态药味等。

4.2 主要设计类型

RWS设计类型较多,通常分为观察性研究和试验性研究。观察性研究包括横断面研究、病例系列研究、前瞻/回顾/双向队列研究、巢式病例对照研究等。试验性研究主要指实效性临床试验和以RWE为外部对照的单臂试验。

4.3 RWE在儿童中药研发中的作用

经典的中药新药研发,上市注册前一般需要经过II期探索性研究和III期确证性试验2个阶段。每个阶段又可开展多项临床研究,逐步明确适用人群、临床定位、用法用量、疗效特点与临床获益。

4.3.1 支持II期临床研究 对于拟采用RWS支持儿童中药研发的品种,无论何种中药注册分类或变更情形,首先应初步明确药物的适用人群、临床定位、用法用量等基本要素,可选择应用横断面研究、病例系列研究等设计类型,支持开展II期临床研究。当研究的样本量较大、安全性暴露充分且风险较低时,可适当减少II期临床研究的样本量。

4.3.2 支持III期临床试验 对于“1.1类”中药复方制剂、“2.3类”增加功能主治及增加儿童适用人群、明确儿童用法用量的品种,可选择队列研究、外部对照的单臂试验和实效性临床试验(PCT)等设计,提供探索性证据,支持开展III期临床试验。对于“2.1类”改变给药途径、“2.2类”改变剂型、“2.4类”改变生产工艺或辅料、“4类”同名同方药,以及变更用法用量、替代或减去毒性或处于濒危状态药味的品种,可以考虑通过对原给药途径、原剂型、原工艺、原用法用量、原处方的人用经验总结和研究,形成对照数据,以支持III期临床试验设计。需指出,人用经验研究可以是RWS,也可以是随机对照试验,或合并分析(如Meta分析)^[11,13]。

4.3.3 支持品种上市注册 RWS总结和研究的人用经验证据,可能直接支持品种上市注册。对于“1.1类”中药复方制剂,以及需要开展III期临床试验的其他注册分类、上市后变更品种,可采用实

性随机对照试验(PRCT)的设计方法;对于“3.2类”其他来源于古代经典名方的中药复方制剂,可以采用队列研究、巢式病例对照研究等设计方法,明确临床获益,与CDE沟通交流后,提交注册申请^[14-15]。对于儿科罕见病,采用外部对照的单臂试验获得的RWE,或可直接支持品种上市注册^[10]。

4.3.4 支持上市后再评价 对于中药创新药(“1类”),可以通过大样本、多中心、单臂临床试验等,满足新药上市后要求,补充上市前有限的安全性证据、疗效结论的外推性证据,以及药物经济学证据等;对于古代经典名方中药复方制剂(“3类”),可以选择各种RWS设计类型,充实完善循证证据。

此外,RWS还可提供指导临床决策的相关证据,如新的治疗方案,联合用药的获益-风险评估,儿童用药的特殊操作等。

5 儿童中药RWS常用设计类型及技术要点

5.1 回顾性数据库研究

5.1.1 概述 回顾性数据库研究,属于观察性研究,是利用累积的常规医疗和健康信息,采用流行病学方法形成真实世界证据,解决临床医疗和决策问题的研究,主要应用于药物上市后疗效评价、安全性监测、新适应证的拓展等^[16]。常用的回顾性数据库研究,包括横断面研究和队列研究、病例对照研究等,不同的设计类型可解决不同的研究问题^[4]。其中,横断面研究常用于研究疾病分布特征、描述用药规律、评价防治效果,以及为疾病监测提供补充内容等。

5.1.2 设计要点 儿童中药研发中,主要采用基于回顾性数据库研究中的横断面研究设计方法,初步明确品种的适用范围、用药规律等,支持II期临床研究的开展。

(1)研究目的:研究特定时间内儿童中药的临床用药特征,包括适应证、人群特征、用法用量及联合用药等,为后续II期探索性研究设计提供支持。

(2)研究总体设计:(a)数据来源:通常来源于卫生信息系统(HIS)、电子健康档案数据(EHR)、疾病登记系统、专病数据库等信息相对完善的数据库。考虑到社会环境变化、疾病认识更新等因素,建议限定数据提取时限(范围),降低人群的异质性。(b)样本量:一般不采用传统横断面研究的样本量估算方法^[17],可按中心进行整群抽样或分层抽样,也可固定各中心的最低纳入的例数。除非为发现药品新的、罕见的适用情形,建议适当控制样本量。(c)多中心:尽可能选择多家不同地域医疗机构的数据,

以增强代表性。

(3)研究对象:药品使用信息记录完善、西医诊断与中医辨证明确、就诊日期和人口学资料未缺失的儿童病例。

(4)观察指标:包括但不限于:(a)基本信息:年龄、性别、民族;病史、病程;就诊日期及方式等。(b)诊断信息:西医诊断及分期、分型;中医辨证。(c)用药信息:药物名称、用法用量、疗程;合并用药。(d)其他信息:治疗转归;不良事件或不良反应;理化检查;处方医师相关信息等。

(5)数据整理分为3个方面。(a)数据提取:根据研究目的,确定所需提取的内容;根据源数据的存储格式,制定数据提取策略与方法,并核验其可行性、完整性、准确性,具体内容可参照相关技术指导文件^[9]。(b)数据清洗:预先制定清洗规则,通常包括重复记录的删除、逻辑核查、离群值与缺失值处理等。(c)数据规范化:包括建立统一的数据标准化格式,诊断与用药的归类。诊断名称,可参考《国际疾病分类》(ICD-11)^[18]、《中医临床名词术语:儿科学》^[19];联合用药可参考ATC编码^[20]、《中华人民共和国药典》(2020年版)^[21]等。

(6)统计分析:以描述性统计为主,重点关注临床用药特征信息分布的集中趋势。对于合并治疗,可采用关联规则算法等,探索联合给药方案。

(7)伦理学要求:回顾性研究,因其未对研究对象产生干预,无潜在风险,可申请免签知情同意书,但仍需接受伦理委员会的审查和批准。应尽可能取得患儿及家长的知情同意,重点保护其个人信息、隐私和合法权益。

5.2 病例系列研究

5.2.1 概述 病例系列研究,属于观察性研究,指对暴露于某种相同干预措施患者的临床结果,进行描述和评价的研究方法,常用于观察中药的临床疗效,描述疾病的临床表现和诊治措施、报告药物的不良反应等^[22-23]。

5.2.2 设计要点 儿童中药研发中,主要采用回顾性病例系列研究,初步明确临床定位、用法用量及临床获益等,支持II期探索性研究的开展。

(1)研究目的:观察在真实医疗环境下中药治疗儿科常见病的有效性及其安全性,常用于源自名老中医经验方或医疗机构中药制剂的儿童中药创新药的人用经验总结和研究。

(2)研究总体设计为3个方面。(a)病例来源:明确研究场所和期限,即某一段时间、一家或数家医

疗机构内接受治疗的全部病例。(b)对照:应合理设立对照,可以考虑采用历史对照、同期对照、混合对照或目标值对照等外部对照方法,对于自限性疾病尤为重要。(c)样本量:一般无需样本量估算,建议不少于30例。

(3)研究对象:将符合适应病证诊断、接受处方或制剂治疗的患儿作为研究对象。年龄和病情、病程应适当放宽,但也应注意排除病情较重、病因复杂的患儿。

(4)干预措施:依据名老中医临证经验,规定拟观察的处方或制剂的药物组成、剂型、用法用量,以及随症加减等。一般不限定合并治疗。

(5)观察指标:应针对临床问题和主要研究目的,选择主要终点。尽可能采用医生和患者最为关心的临床事件,作为结局指标^[24]。

(6)随访:应说明随访方法,随访时间足够长,足以观察到结局。必要时应合理设置多个随访时点,以控制回忆性偏倚。

(7)统计分析:遵循意向性原则,对全部病例的基线及各时点的观察指标进行描述性分析。采用外部对照设计时,可参考本指南“5.3单臂试验”。应针对混杂因素,对主要终点进行亚组分析。

5.3 单臂试验

5.3.1 概述 单臂试验主要指不设立平行对照组,而仅采用外部对照,对受试药物进行描述和评价的设计类型。本节主要阐述以RWE为外部对照的单臂试验,常用于中药研发的早期及上市后研究阶段(I期/II期)等^[25-26]。此外,中药新药IV期临床试验,为研究在广泛应用条件下品种的安全性和有效性,也可采用单臂设计。

5.3.2 设计要点 在儿童中药研发中,设外部对照的前瞻性单臂试验可以支持开展III临床试验,甚至支持品种上市注册(如罕见病)等。

(1)研究目的:在真实医疗环境下,评价中药治疗儿科疾病的有效性和安全性。

(2)研究总体设计:一般采用外部对照、单或多中心的方法。(a)外部对照:可选择历史对照、同期对照、混合对照或目标值对照。当不存在“最合适”的外部对照时,可选择多个对照组,并在统计分析中说明主推断策略,如试验组必须优于效应估计最高的对照组。(b)样本量的确定:采用外部对照,对照组的样本量通常应高于试验组^[27],以满足统计分析需求。以目标值对照,可根据假定对照值进行样本量的估算。(c)检验类型:外部对照设计可以是优效

性,或非劣效性^[6]。

(3)受试人群:根据研究目的确定目标人群,制定纳入、排除标准,但应充分考虑所能获得外部对照的人群特征,评估两组的相似性与可比性,适当调整纳入人群。

(4)干预措施:应制定标准化的干预措施或治疗方案,参考外部对照的相关内容,设定适当的疗程、明确合并治疗规定以减少偏倚。

(5)观察指标:应参照外部对照中的评价指标,尽可能选择相对客观的指标作为主要评价指标,采用尽可能相同的测量方法、定义和疗效评价标准等,以便恰当地与外部对照对比。

(6)统计分析:采用目标值对照设计,主要采用置信区间法进行统计推断,通过与假定对照值的比较评价研究药物是否达到目标效应。对于历史对照、同期对照或混合对照,可以采用多变量回归模型、倾向性评分、工具变量等方法,控制或调整混杂偏倚。

(7)伦理学要求:前瞻性研究,知情同意过程应符合规定并签署知情同意书。对于学龄前儿童,知情同意过程应由父母或法定监护人代为决定,但应充分尊重儿童参加试验意愿。若入组年龄包括 ≥ 8 岁儿童,建议制定儿童版《知情同意书》,由儿童本人同时签署。

5.4 队列研究

5.4.1 概述 队列研究(cohort study)属于观察性、分析性研究,是将人群按是否暴露于某个或某些因素或其不同程度,追踪观察和比较各组结局的差异,从而评价暴露因素与结局之间有无因果关联及关联程度的一种研究类型^[28]。其最大的优势在于时间轴清晰,可以明确区分潜在的混杂和暴露,同时可区分暴露和结局^[29]。通常用于病因研究、疾病自然史研究以及预防、治疗及预后研究。根据研究对象进入队列时间和终止观察时间可分为回顾性、前瞻性和双向性队列研究。

5.4.2 设计要点 在儿童中药的研发中,可选择证据强度较高、因果推断结论相对可靠的前瞻性队列研究,用于支持开展Ⅲ期临床试验,或提供支持品种上市注册证据。

(1)研究目的:分析在真实医疗环境下中药治疗儿科常见病的有效性和安全性。

(2)研究总体设计:采用前瞻性、观察性、单中心或多中心的设计方法。(a)队列设置:根据有无暴露或暴露水平,设置研究队列,确定招募时间范

围。(b)数据来源:可以借助已有的常规数据库(如HIS、疾病登记系统等),前瞻性收集数据;也可设计研究专用的(电子)研究病历或数据采集表,主动收集数据,构建研究用数据库。(c)研究场景与环境:包括但不限于医疗机构、社区医院或诊所和药房等。(d)样本量的确定:样本量的估计应符合统计学要求,事先明确研究假设、样本量计算的依据及具体方法,包括I类、II类错误的允许范围,主要结局指标及预期效应等^[30]。此外,还应考虑失访、缺失数据以及为控制混杂因素所采用统计方法(如倾向性评分匹配法)等引起的样本损失。

(3)研究对象:一般符合西医诊断和(或)中医辨证标准、限定入选的年龄范围、知情同意符合要求即可。根据研究目的,考虑是否限定病程、病情、合并疾病及伴随用药等因素。建议剔除伴随应用同类中药的患儿,以明确研究药物的实际治疗作用。

(4)暴露因素:暴露的定义应当清晰明确。在疗效比较研究中,暴露组为接受研究药物治疗人群,设计时可根据研究药物特点、既往临床经验及前期研究结果,结合研究目的,确定各年龄段患儿给药的剂量、次数和疗程。非暴露组的确定,即对照组的选择通常采用阳性对照或标准治疗及加载设计,而不采用安慰剂对照。若考虑采用加载设计,应充分评估是否会产生“天花板效应”。应全面收集对预后有影响的其他可疑暴露或混杂因素,满足统计分析的需求。

(5)观察指标:主要有效性指标建议采用终点指标,通常为疾病的消失、有临床意义的控制或缓解或进展等相关指标,不建议使用超出诊疗需求且过于复杂的测量工具。安全性指标以不良反应或不良事件为主,基于病种特点和诊疗实际需求,考虑是否进行有创性检查。观察时点的设置应考虑疾病的转归进程,适当延长访视时间,尽可能观察到更多的终点结局。

(6)统计分析:以推断性分析为主,需注意对混杂偏倚控制或调整策略的选择,常用的有多变量回归模型、倾向性评分、工具变量、疾病风险评分等。根据数据类型,可选择1种策略为主要分析方法,同时采取其他分析方法进行敏感性分析,以评估研究结果的稳健性。

5.5 实效性临床试验

5.5.1 概述 实效性临床试验(PCT),又称实用性临床试验,指尽可能接近真实医疗环境的临床试

验,是介于RCT和RWS之间的研究类型^[1],一般归属于RWS范畴。PCT可以实现一种治疗措施与另一措施在真实医疗环境下的比较,或新治疗措施与常规治疗在特定条件下的比较,其目的在于评价某种干预措施在常规临床实践中的效果,为临床或卫生政策决策提供证据。根据入组方式的不同,可以是自然选择入组的PCT,也可是随机化入组的实效性随机对照试验(PRCT)。

5.5.2 设计要点 PRCT是RWS中证据强度最高的设计类型。若需提供确证性证据,应考虑采用PRCT设计,用于支持品种注册申请。与RCT相比,PRCT可在一定程度上提高临床可操作性,且结论外推性强。

(1)研究目的:确证或探索在真实医疗环境下中药治疗儿科常见病的有效性和安全性,以支持品种上市注册或为III期临床试验提供支持。

(2)研究总体设计:一般采用随机、开放、单或多中心的设计方法。(a)研究场所和环境:原则上不限定研究机构,可在具有研究能力的各级各类医疗机构实施。若拟直接用于新药注册申请(NDA),研究机构应完成药物临床试验机构备案,具备相关资质。(b)随机:以治疗为目标的研究,建议采用个体化随机方法;以预防为目的时,可以考虑群随机的方法。为进一步控制混杂因素的影响,可采用分层随机的方法,分层因素常用儿童年龄段、疾病分型、合并及伴随用药等。若为探索性研究,可采用非随机设计。(c)对照:不建议选择安慰剂对照^[31]。通常选择公认有效的治疗措施或标准治疗,或同功效的上市中药作对照。标准治疗基础上的联合或加载试验、空白对照设计也常用。(d)盲法:多采用开放设计、不设盲,但应考虑控制测量偏倚,如选择终点事件或客观指标作为主要疗效指标。(e)样本量的确定:估算方法与RCT相同。除考虑样本脱落外,还应考虑可能存在的混杂因素,适当扩大样本量。确证性研究设计中,对试验组和对照组的治疗效应有个大致估计,以支持样本量估算。

(3)受试人群:探索性研究,受试人群通常更广泛、更切合药品的临床应用实际情况,如包含疾病的不同阶段、分期、类型等,涵盖不同年龄层、合并疾病、各种生理病理状态,或不同的中医证候等。确证性研究可适当控制受试人群范围。主治为证候或病证结合的中药应明确中医证候。

(4)干预措施:应尽可能贴近临床诊疗实际。若以评价药物单独治疗效应为目的,应限定具有相

同治疗作用同类中药。

(5)评价指标:应根据试验目的选择主要评价终点。评价指标定义清晰明确,测量方法简单易行。除有效性指标外,还可以包括安全性、经济性、治疗依从性、患者满意度等方面的指标,以综合评价品种的科学和社会价值。

(6)统计分析:与RCT基本一致。应重视协变量的影响,可以采用分层分析或多变量回归模型。考虑到PRCT更易出现干预措施的改变,如剂量或疗程的改变、提前停药、转组、脱落等,建议基于意向性原则进行主分析^[32],同时采用多种敏感性分析,评估结果的稳健性。

6 说明

本指南提出了支持儿童中药人用经验总结和临床试验的常用RWS设计类型、原则和方法,主要适用于儿科常见病。有关具体疾病的临床定位、研究人群、结局指标等,可参照中华中医药学会团体标准——《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》^[33-34]。

本指南的部分内容(如单臂试验),也同样适用于儿科罕见病。

本指南基于国内外儿童药物RWS状况,结合团队自身儿童中药RWS实践而制定,文中仅列出适用于儿童中药研发的常用设计类型,随着儿童中药RWS实践经验的积累,本指南将及时更新、补充完善。

本指南执笔人:胡思源(天津中医药大学第一附属医院)

本指南指导专家:马融(天津中医药大学第一附属医院)、申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院)、高学敏(北京中医药大学)

本指南起草专家(按姓氏笔画排序):马融(天津中医药大学第一附属医院)、王丹(天津中医药大学第一附属医院)、王晓玲(首都医科大学附属北京儿童医院)、卢根(广州市妇女儿童医学中心)、申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院)、辛德莉(首都医科大学附属北京友谊医院)、李玲(四川大学华西医院/中国循证研究中心)、戎萍(天津中医药大学第一附属医院)、尚云晓(中国医科大学附属盛京医院)、胡艳(首都医科大学附属北京儿童医院)、胡思源(天津中医药大学第一附属医院)、郝创利(苏州大学附属儿童医院)、费宇彤(北京中医药大学国际循证中医药研究院)、钟成梁(天津中医药大学第一附属医院)、郭春彦(首都医科大学附属北京儿童医院)、

黄宇虹(天津中医药大学第二附属医院)、薛征(上海市中医医院)

本指南定稿专家(按姓氏笔画排序):丁樱(河南中医药大学第一附属医院)、马融(天津中医药大学第一附属医院)、王雪峰(辽宁中医药大学附属医院)、尹平(华中科技大学同济医学院)、刘建平(北京中医药大学国际循证中医药研究院)、孙鑫(四川大学华西医院/中国循证研究中心)、戎萍(天津中医药大学第一附属医院)、申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院)、辛德莉(首都医科大学附属北京友谊医院)、杨忠奇(广州中医药大学第一附属医院)、李磊(中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会)、李红珠(天津中草药杂志社)、张磊(上海中医药大学)、张俊华(天津中医药大学)、陈常青(天津中草药杂志社)、郑跃杰(深圳市儿童医院)、胡艳(首都医科大学附属北京儿童医院)、胡思源(天津中医药大学第一附属医院)、贺雷(中国人口福利基金会)、高学敏(北京中医药大学)、唐健元(成都中医药大学附属医院)、徐保平(首都医科大学附属北京儿童医院)、黄宇虹(天津中医药大学第二附属医院)、彭晓霞(首都医科大学附属北京儿童医院)、熊磊(云南中医药大学)、薛征(上海市中医医院)

指南工作组:郭圣璇(天津中医药大学第一附属医院)、栾奕博(天津中医药大学)、蔡秋晗(天津中医药大学第一附属医院)、甄会(中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会)、孙媛媛(中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会)、邹婷(中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会)、李璇(天津中医药大学)、蔡莉莉(天津中医药大学)、张梦也(天津中医药大学)、陈月月(天津中医药大学)、白思远(天津中医药大学)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-08-27)[2022-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20200107151901190.html>.
National Medical Products Administration. Guiding principle of real world evidence supporting drug development and review (trial version) [EB/OL]. (2020-08-27) [2022-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20200107151901190.html>.
- [2] 中国中药协会. 中成药真实世界研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-03-05) [2022-10-12]. <https://www.cssn.net.cn/cssn/productDetail/7b51bd96193aa2f8dead128132> 81766e.
China Association of Traditional Chinese Medicine. Guiding principles of real world study technology for chinese patent medicines [EB/OL]. (2021-03-05) [2022-10-12]. <https://www.cssn.net.cn/cssn/productDetail/7b51bd96193aa2f8dead12813281766e>.
- [3] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定 [EB/OL]. (2023-02-10) [2023-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230210173401120.html>.
National Medical Products Administration. Special provisions on the registration management of traditional chinese medicine [EB/OL]. (2023-02-10) [2023-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230210173401120.html>.
- [4] 王雯, 刘艳梅, 谭婧, 等. 回顾性数据库研究的概念、策划与研究数据库构 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 230-237.
Wang W, Liu Y M, Tan J, et al. Concept, planning and research database structure of retrospective database research [J]. China J Evid-Based Med, 2018, 18(2): 230-237.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-02-06) [2023-02-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/14aac16a4fc5b5841bc2529988a611cc>.
National Medical Products Administration Medicines Evaluation Center. Guidelines for design and program framework of real world study on drugs (trial version) [EB/OL]. (2023-02-06) [2023-02-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/14aac16a4fc5b5841bc2529988a611cc>.
- [6] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials [EB/OL]. (2000-06-20)[2023-03-02]. https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf.
- [7] 李戈, 杨智荣, 赵厚宇, 等. 基于真实世界数据的研究中设置外对照的现状 & 案例解读 [J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 56-61.
Li G, Yang Z R, Zhao H Y, et al. The present situation and case interpretation of setting external control in research based on real world data [J]. China Food Drug Admin Magaz, 2021(11): 56-61.
- [8] 陈峰, 夏结来. 临床试验统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 394.
Chen F, Xia J L. Statistics of Clinical Trials [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2018: 394.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行) [EB/OL].

- (2021-04-15)[2022-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d>.
National Medical Products Administration Medicines Evaluation Center. Real world data guidelines for generating real world evidence (trial version) [EB/OL]. (2021-04-15)[2022-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [EB/OL]. (2020-08-27)[2022-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ba982425987c0a65afe6012399964385>.
National Medical Products Administration Medicines Evaluation Center. Guidelines for real world study to support children's drug development and evaluation (trial version) [EB/OL]. (2020-08-27) [2022-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ba982425987c0a65afe6012399964385>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行) [EB/OL]. (2022-04-29)[2022-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ab8a9785226f419b63e5b2ab02242073>.
National Medical Products Administration Medicines Evaluation Center. Guidelines of clinical research and development for new drugs of traditional Chinese medicine compound preparation based on human experience (trial version) [EB/OL]. (2022-04-29) [2022-10-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ab8a9785226f419b63e5b2ab02242073>.
- [12] 国家药品监督管理局. 中药注册分类及申报资料要求 [EB/OL]. (2020-09-27)[2022-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
National Medical Products Administration. Requirements for registration, classification and application materials of traditional Chinese medicine [EB/OL]. (2020-09-27) [2022-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [13] 郭圣璇, 胡思源. «基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则»的应用思考 [J]. 天津中医药, 2022, 39(11): 1399-1403.
Guo S X, Hu S Y. Thoughts on the application of "Guidelines of clinical research and development for new drugs of traditional Chinese medicine compound preparation based on human experience" [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2022, 39(11): 1399-1403.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-02-06)[2023-02-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8b59a85b13019b5084675edc912004f1>.
National Medical Products Administration Medicines Evaluation Center. Guidelines for communication of real world evidence supporting drug registration application (trial version) [EB/OL]. (2023-02-06)[2023-02-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8b59a85b13019b5084675edc912004f1>.
- [15] 国家药品监督管理局. 基于"三结合"注册审评证据体系下的沟通交流指导原则(实行) [EB/OL]. (2022-04-29) [2022-10-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220505092004149.html>.
National Medical Products Administration. Guidelines of communication based on the evidence system of "three combinations" registration review (implement) [EB/OL]. (2022-04-29) [2022-10-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220505092004149.html>.
- [16] 柏柳安宁, 夏结来, 王陵, 等. 真实世界研究中的常见偏倚及其控制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(12): 1422-1428.
Bo L A N, Xia J L, Wang L, et al. Common bias and its control in real world study [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2020, 25(12): 1422-1428.
- [17] 刘建平. 中医临床真实世界研究 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 80-83.
Liu J P. Real World Study of Traditional Chinese Medicine Clinic [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 80-83.
- [18] 世界卫生组织. 国际疾病分类(第11次修订本) [EB/OL]. (2021-05) [2022-11-18]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
World Health Organization. International classification of diseases (11th revision) [EB/OL]. (2021-05) [2022-11-18]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- [19] 全国中医标准化技术委员会. 中医临床名词术语: 儿科学 [EB/OL]. (2022-10-10) [2022-11-18]. <https://www.cacm.org.cn/2022/10/10/19986/>.
National Technical Committee for Standardization of Traditional Chinese Medicine. Clinical terminology of traditional Chinese medicine: Pediatrics [EB/OL]. (2022-10-10) [2022-11-18]. <https://www.cacm.org.cn/2022/10/10/19986/>.
- [20] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System [EB/OL]. (2023-01-23) [2023-01-23]. https://www.whocc.no/atc_ddd_index.
- [21] 中国药典 [S]. 2020.

- Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. 2020.
- [22] 于河, 鲜馥阳, 费宇彤, 等. 开展真实世界名老中医经验传承病例系列研究方法要点 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4451-4455.
- Yu H, Xian F Y, Fei Y T, et al. Key points of developing case series on the experience inheritance of famous chinese medicine practitioners in the real world [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(8): 4451-4455.
- [23] 王小琴, 陈耀龙, 渠清源, 等. 病例系列研究方法学质量评价工具解读 [J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(5): 381-385.
- Wang X Q, Chen Y L, Qu Q Y, et al. Interpretation of methodological quality evaluation tools for case series research [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2015, 10(5): 381-385.
- [24] 于河, 杨红, 刘建平. 专家临证验案与经验的报告方法——病例系列研究的设计和评价 [J]. 中医杂志, 2008, 23(5): 407-410.
- Yu H, Yang H, Liu J P. Report method of expert's clinical case and experience — design and quality evaluation of case series studies [J]. J Tradit Chin Med, 2008, 23(5): 407-410.
- [25] 张虹, 高晨燕, 陈晓媛, 等. 关于采用单臂临床试验数据用于支持进口药品注册的考虑 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(18): 2126-2129.
- Zhang H, Gao C Y, Chen X Y, et al. Consideration on using single-arm clinical trial data to support the registration of imported drugs [J]. Chin J New Drugs, 2013, 22(18): 2126-2129.
- [26] 刘佳宁, 蔡明远, 卢临博, 等. 应用外对照的单臂试验现状分析 [J]. 医学新知, 2022, 32(3): 176-191.
- Liu J L, Cai M Y, Lu L B, et al. Analysis of single-arm experiment with external control [J]. J New Med, 2022, 32(3): 176-191.
- [27] Schoenfeld D A, Finkelstein D M, Macklin E, et al. Pooled resource open-access ALS clinical trials consortium: Design and analysis of a clinical trial using previous trials as historical control [J]. Clin Trials, 2019, 16(5): 531-538.
- [28] 王家良. 临床流行病学 [M]. 第4版. 北京: 上海科学技术出版社, 2020: 228.
- Wang J L. Clinical Epidemiology [M] 4th Ed. Beijing: Shanghai Science and Technology Press, 2020: 228.
- [29] 詹思延. 观察性疗效比较研究的方案制定 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 22.
- Zan S Y. Scheme Formulation of Comparative Study of Observational Efficacy [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2014: 22.
- [30] 韩梅, 陈薇, 曹卉娟, 等. 比较效果研究常用方法之二: 队列研究设计 [J]. 现代中医临床, 2015, 22(3): 20-23.
- Han M, Chen Wei, Cao H J, et al. The second commonly used method of comparative effect research (II): Cohort study design [J]. Mod Chin Clin Med, 2015, 22(3): 20-23.
- [31] 温泽淮, 李玲, 刘艳梅, 等. 实效性随机对照试验的技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 794-802.
- Wen Z H, Li L, Liu Y M, et al. Technical specification for effectiveness randomized controlled trials [J]. China J Evid-Based Med, 2019, 19(7): 794-802.
- [32] 石清阳, 李玲, 李舍予, 等. 实效性随机对照试验中的统计方法(I): 解决依从性问题 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(1): 117-124.
- Shi Q Y, Li L, Li S Y, et al. Statistical methods in randomized controlled trials of effectiveness (I): Solving compliance problems [J]. China J Evid-Based Med, 2021, 21(1): 117-124.
- [33] 中华中医药学会. 关于对中华中医药学会拟发布7项团体标准项目《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》公示的通知 [EB/OL]. (2021-07-09)[2022-11-18]. <https://www.cacm.org.cn/2021/07/09/14056/>.
- China Association of Chinese Medicine. Notice on the publicity of seven group standard items "Technical guide for design and evaluation of clinical trials of traditional Chinese medicine in pediatric series" to be issued by Chinese Medicine Association [EB/OL]. (2021-07-09) [2022-11-18]. <https://www.cacm.org.cn/2021/07/09/14056/>.
- [34] 中华中医药学会. 关于《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南-急性上呼吸道感染》等7项拟发布团体标准项目公示的通知 [EB/OL]. (2022-12-08) [2023-02-27]. <https://www.cacm.org.cn/2022/12/08/21045/>.
- China Association of Chinese Medicine. Notice on the publication of seven planned group standard items, such as "Technical guide for design and evaluation of clinical trials of traditional Chinese medicine for common diseases in pediatrics — acute upper respiratory tract infection" [EB/OL]. (2022-12-08) [2023-02-27]. <https://www.cacm.org.cn/2022/12/08/21045/>.

[责任编辑 李红珠]