

真实世界证据应用于儿科医药产品研发中的挑战及对策研究

王雪^{1*}, 杨悦^{1,2#}(1.沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016;2.清华大学药学院,北京 100084)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)10-1165-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.10.03

摘要 目的:为促进真实世界证据在儿科医药产品研发中的应用提供参考。方法:介绍真实世界证据在欧美国家儿科领域应用的进展情况,分析真实世界证据在儿科医药产品研发中的应用障碍,并提出一系列可行性建议。结果与结论:真实世界证据已被广泛应用于儿科医药产品研发中,包括评估和验证生物标志物及预后指标、临床试验设计与优化、支持扩大适应症、上市后安全性监测/药物警戒等环节。但仍面临许多障碍,诸如真实世界证据来源与访问受限、真实世界数据标准化分析方法欠缺、儿科关键变量丢失、获得儿科患者知情同意困难等。建议今后应加强数据基础设施建设,扩大通用数据模型应用,开发收集儿科患者纵向数据的方法,提高研究设计的合理性等,以促进真实世界证据在儿科领域的应用。

关键词 真实世界证据;儿科;医药产品;研发;挑战

Research on Challenges and Policies of Real-world Evidence Applied in Pediatric Medical Product R&D

WANG Xue¹, YANG Yue^{1,2}(1. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for promoting the application of real-world evidence in pediatric medical product R&D. **METHODS:** The progress of real-world evidence in pediatrics in the United States and Europe was introduced. The obstacles of real-world evidence in pediatric drug R&D were analyzed, and a series of feasibility suggestions were put forward. **RESULTS & CONCLUSIONS:** Real world evidence had been widely used in pediatric medical product R&D, including evaluation and validation of biomarkers and prognostic indicators, clinical trial design and optimization, support for extended indications, post-marketing safety monitoring/pharmacovigilance, etc. There were still many obstacles, such as data fragmentation and access restrictions, lack of standardized analysis methods for real-world evidence, lack of key pediatric variables, and difficulties in obtaining informed consent from pediatric patients. In order to promote the application of real-world evidence in pediatrics, it is suggested to strengthen the construction of data infrastructure, expand the application of general data model, develop methods for collecting longitudinal data of pediatric patients, and carry out reasonable research design.

KEYWORDS Real-world evidence; Pediatric; Medical product; R&D; Challenges

世界卫生组织(WHO)认为“儿童不应仅仅是缩小版的成人(Children are not simply little adults)”,这一理念如今受到行业内学者的普遍认同^[1]。但儿科临床试验的开展难度较大:首先,儿科临床研究纳入患者数量少,结果稳健性较差;其次,儿童的生理、成长发育和行为以及代谢和激素水平与成人不同,部分研究者对儿童疾病自然史的理解不足;再次,儿科临床试验普遍缺乏合适的生物标志物、结局指标和终点,在对照组设定以及伦理、隐私和安全等方面的考虑均与成人不同,使儿科临床试验的开展充满挑战。成人临床研究中的结果可能不适用于儿科人群,最终导致儿科医药产品使用证据缺失,增加了儿科人群的医药产品暴露风险^[2]。在当前数

据爆炸的时代,从常规医疗实践中获得真实世界数据(Real-world data, RWD)并进行分析,并将RWD转化为真实世界证据(Real-world evidence, RWE),可以有效补充儿科临床试验证据的缺失,将研究结果外推到更大、更具包容性的患者人群,反映医药产品的实际使用情况,从而最大程度地降低不必要的儿童药物暴露风险^[3]。基于此,本文拟分析欧美国家RWE在儿科医药产品研发中的应用进展情况,总结RWE应用于儿科医药产品研发中的困难和障碍,并提出相应建议,以期为促进RWE在儿科医药产品研发中的应用提供参考。

1 定义

1.1 儿科人群界定

目前,关于儿科人群尚无明确的定义和年龄划分。依据WHO的定义,儿童泛指18岁以下人群^[4]。在我国,国家药品监督管理局药品审评中心2020年12月发布的

* 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。E-mail:15542178446@163.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:监管科学、医药政策与法规。E-mail:yyue315@vip.126.com

《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》中提出,基于生理特点、药动学和药效学的不同,可参照人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)《儿科临床研究指南》(E11)第1版(R1)的建议,将儿科人群划分为:早产新生儿、足月新生儿(0~27天)、婴幼儿(28天~23个月)、儿童(2~11周岁)、青少年(12至16~18周岁,取决于不同地区)^[5]。如果儿科试验中用到的主要疗效评估工具和评估标准在不同年龄段有所差异,则可以根据评估工具和评估标准的年龄界限划分受试者的年龄段,为不同年龄的儿科患者建立不同的终点。在长期研究中,儿科患者可能会从一种年龄类别转移到另一种年龄类别,研究者可在研究设计和统计分析之前前瞻性地考虑不同年龄类别中患者人数的变化,合理调整策略^[6-7]。

1.2 RWD和RWE的定义

美国FDA在2018年发布的《真实世界证据计划框架》中提出,RWD是指从各种常规来源收集的与患者健康状况或医疗保健相关的数据,包括电子健康记录(EHRs)、医保报销和结算数据、产品和疾病登记数据、患者生成数据(例如家庭使用医疗器械)以及从其他来源获取的数据(例如通过移动设备获取的数据)。RWE是分析RWD后得出的用于支持医药产品用途和潜在获益或风险的临床证据^[8]。欧盟创新药物计划(Innovative Medicines Initiative,IMI)于2013年启动GetReal项目,探索如何在制药研发和医疗卫生决策过程中应用RWE,并对RWD和RWE作出了明确定义,即RWD是指在常规随机对照试验(RCT)的背景之外收集的与医疗干预措施的效应(Effect,例如获益、风险或资源使用数据);而RWE是对RWD进行分析或综合而产生的证据^[9-10]。

2 RWD在儿科领域的应用进展

2.1 美国

美国对儿童临床研究领域的关注已有40余年历史,并从立法高度要求并鼓励儿科医药产品的研究。美国儿科医药产品相关的主要法规和指南见表1。

2016年,美国国会颁布《21世纪治愈法案》,对《联邦食品药品化妆品法案》(FD&CA)进行了修订,增加了505F节“RWE”,明确提出RWE可以支持按照第505(c)条已批准药品的适应证进行审批^[19],或者用于支持或满足上市后研究要求[第505(c)条,即药品和生物制品的儿科用途研究]^[20]。FDA分别在2017年和2019年发布的《真实世界证据用于支持医疗器械决策的指南》^[21]和《向FDA提交药品和生物制品申请文件中应用真实世界数据和真实世界证据指南草案》^[22]中指出,RWE可以作为医药产品有效性和安全性的证据,支持医疗器械、药品、生物制品的标签更改以及上市后监测。以上立法和指南为美国儿科领域RWE的应用提供了法律基础。

表1 美国儿科医药产品相关的主要法规和指南

Tab 1 Main regulations and guidelines related to pediatric pharmaceutical products in the United States

发布时间	法规或指南名称	概述
1977年	《婴儿和儿童用药临床评价的一般参考指南》 ^[1]	讨论新药应用于不同年龄段儿童安全性和有效性的影响因素
1979年	《人用处方药规则标签的内容和格式》 ^[2]	建立了首个处方药对孕妇和哺乳期妇女的风险分类系统,用于识别处方药对孕妇、胎儿和母乳喂养婴儿的危害
1996年	《儿科药品标签规则》 ^[3]	要求生产商明确已上市药品的现有研究数据是否足以支持药品标签中的儿科用药信息;如果可以支持,则鼓励生产商提交补充新药申请以寻求标签更改;如果数据不足,则要求该药品的标签注明“尚未在儿科患者中确定安全性和有效性”
1997年	《食品药品监督管理局现代化法案》(FDAMA) ^[4]	首次确立了“儿科独占期”的概念和规则,规定给予进行过儿科药品临床试验的新药6个月的“儿科独占期”
1998年	《儿科规则》 ^[5]	当疾病在成人和儿科人群中均发生时,药物临床试验必须包括儿科人群用药信息
2002年	《儿童最佳药物法案》(BPCA) ^[6]	建立自愿性激励计划,若研究发起人根据FDA书面要求开展儿科研究,则授予6个月的“儿科独占期”
2003年	《儿科研究平等法案》(PREA) ^[7]	如果所提交的产品申请中涉及新的有效成分、适应证、剂型、给药方法或给药途径,除非FDA批准豁免或推迟其申请,否则新药申请或生物制品许可申请中必须包括该产品的儿科评估信息
2007年	《食品药品监督管理局修正法案》(FDAAA) ^[8]	对BPCA和PREA进行修订,成立了儿科审评委员会,鼓励儿科疗法研发

2.2 欧盟及ICH

1998年,欧盟便参与了ICH中儿科药物临床指南的探讨;2000年,ICH正式发布ICH E11^[23]。2001年,欧盟将ICH E11作为其儿科临床研究指南^[24]。2006年12月,欧洲议会和欧盟委员会又发布法规Reg.(EC)No.1901/2006,其目标之一是保证儿科药品的高质量研究^[25];2007年1月,该法规在欧盟生效,通过促进儿科药物研发改善儿童健康。该法规改变了欧洲儿科药物的法律环境,并直接促使欧洲成立了儿科委员会(PDCO)^[26]。

欧洲药品管理局(EMA)于2011年3月启动欧洲儿科研究网络(Enpr-EMA)^[27]。该网络作为一种数据共享平台,通过建立儿科研究网络[如欧洲儿童爱滋病和传染病治疗网络(PENTA-ID)、欧洲囊性纤维化学会-临床试验网络(ECFS-CTN)],促进了各利益相关方的合作^[28]。该数据网络为RWE的应用奠定了坚实的数据基础。2013年,IMI启动GetReal项目,为将RWD整合到药物研发和决策中提供了一系列的新工具和资源^[29]。2015年,EMA跨委员会登记工作组发布患者登记计划,患者登记数据可以支持儿科用药上市后有效性研究(PAES)^[30]。2018年10月EMA发布的《良好药物警戒规范(GVP)指南·特定产品或人群的考虑因素IV(儿科人群)》提出,对于儿科人群中使用率较低的医药产品,可能需要一种不同的、更有效的信号检测方法,例如使用来自患者电子健康记录疾病数据库和主动监测系统的RWD^[31]。

ICH于2017年8月发布的《ICH E11补充文件——

用于儿科人群的医学产品的临床研究》中提出,可通过了解真实世界儿科用药行为和相​​关风险减轻策略来支持儿科用药的安全剂量开发^[32]。而ICH的《良好临床管理规范(GCP)》(ICH E6)第3版(R3)专家工作小组也正在对第2版(R2)进行修订,以促进临床试验中的技术创新应用,引入更多样化的试验类型和数据源以支持监管决策^[33]。

3 儿科真实世界研究的基础设施建设

3.1 数据库建设

常见的RWD来源包括患者登记系统、医疗保健数据库、药房和医保报销数据库、社交媒体数据(如Patient-LikeMe)、以患者为驱动力的研究网络等^[34]。美国国立卫生研究院资助的儿科试验网络计划(Pediatric Trials Network, PTN)现已收录了100多个临床机构的儿科患者数据,旨在提高儿科用药的安全性和有效性以及促进医疗器械的开发,仅2018—2019年就进行了15项儿科安全性或有效性研究,其中的PTN电子健康记录(EHR)数据库也有望应用于RWD分析^[35]。欧盟建立的Enpr-EMA网络也成为儿科RWD的重要共享平台之一。这些平台网络均为RWE在儿科研究中的应用奠定了坚实的基础。

3.2 数据标准化建设

因应用目的和设计不同,各数据库的逻辑思维和收集格式均有所差异。数据标准化即是​​将不同数据库中的不同数据转换为通用格式并进行后续处理的关键步骤^[36]。为实现跨多个数据源RWD的数据分析和转换,建立大型的数据协调网络系统是一项具有挑战性的且需要投入大量成本的工作。美国儿科学习健康系统(PEDSNet)和欧洲医疗数据网络系统(EHDN)现阶段均采用美国哥伦比亚大学观察健康数据科学与信息学(OHDSI)协调中心建立的观察性医疗结局研究合作伙伴通用数据模型(OMOP CDM)标准,将数据转换为CDM格式,以便使用标准化的分析工具生成证据。此外, PEDSNet还建立了针​​对于儿科研究的通用数据模型,专门纳入儿科研究人员所需的数据元素^[37]。

4 RWE在儿科医药产品研发中的应用

RWD来自多类型的真实世界研究设计,包括但不限于临床试验。患者登记系统中的疾病自然史信息、对生物标志物及预后指标的评估和验证所产生的信息、以及单臂试验中的历史对照组均可作为RWD可靠的数据来源;实用性临床试验(PCT)可充分发挥RCT和真实世界研究的双重优势,可通过优化临床试验设计,以提高试验患者招募率;观察性研究设计产生的儿科RWD则可支持已上市医药产品扩大适应证以及上市后安全性监测。

4.1 用于评估和验证生物标志物及患者预后指标

针对某些儿科罕见病,利用RWD(例如疾病自然史信息),可以帮助选择试验终点以及患者预后指标或验证药效生物标志物^[38]。生物标志物可以描述风险、暴露、治疗的中间效果和作用机制,是罕见病研究的重要组成部分,可以作为健康结局的重要替代终点^[39]。

美国医学研究所(IOM)的《慢性疾病中生物标志物和替代终点的评估》报告强调了疾病患病率和严重程度在评估生物标志物中的重要性^[40]。患者登记系统的数据可用于评估有关生物标志物与疾病状态之间的关联性,可反映出干预措施对生物标志物和临床结局的影响。另外,患者登记系统收集的数据涉及生物样本或样本数据的链接时,后者产生的信息也可用于识别生物标志物、组织学标志物或其他标志物以作为某些疾病(尤其是长期慢性疾病)的替代终点。

瑞士儿科肺动脉高压协会(PePH)建立的全球性儿科肺动脉高压的追踪结局与临床实践登记系统(Tracking outcomes and practice in pediatric pulmonary hypertension, TOPP)是一个观察性、前瞻性的数据登记系统,涵盖了真实世界的大量样本,旨在提供儿科肺动脉高压的人口统计学、临床特征和预后数据信息^[41]。2008年1月—2010年2月,该系统登记了456名儿科患者的疾病特征和患者特征,发现肺动脉压和肺血管阻力指数显著升高是肺动脉高压患者的主要血流动力学特征,但右心充盈压和心脏指数变化不大,这与成年患者右心充盈压频繁升高、心脏指数降低的血流动力学特征不符。这表明儿科肺动脉高压患者可能存在心功能正常的情况,该特征降低了将成人肺动脉高压特征直接外推到儿科人群的可能性,进而使得临床改变对肺动脉高压患儿的治疗策略^[42]。可见,对于某些儿科疾病类型,确定适当的真实世界研究终点并制定符合研究目的的验证框架非常重要。

4.2 用于临床试验设计及优化

临床试验可通过灵活地设计来满足研究需求,如PCT、单臂试验、观察性研究设计等。其中,PCT作为真实世界研究中的重要研究类型,可通过尽量纳入所有可能在临床实践中接受治疗的患者,提高患者招募率,具有更强的外部有效性。PCT与RCT的主要区别在于PCT不使用安慰剂,通常选择常规治疗或目前公认最佳的临床治疗方法,这大大增加了儿科患者的参与度,减少了受试者伦理方面的担忧^[43]。

儿科临床试验中患者招募是一项巨大的挑战。在儿科肿瘤学或罕见病研究中没有安慰剂或其他随机对照的情况下,儿科真实世界研究可以利用前瞻性的登记数据或观察性临床数据集描述疾病自然史信息,为干预

性单臂试验提供历史对照。例如,2017年,基于部分体外生命支持组织(ELSO)登记系统中的数据所产生的RWE,美国FDA批准了德国Berlin Heart公司的儿科心室辅助器械EXCOR[®],为儿科患者的心脏移植提供机械循环支持^[44]。该研究将已有的真实世界登记数据作为历史对照组,通过对接受EXCOR[®]治疗的儿科患者存活率与历史对照组的儿科患者存活率进行比较,证明了EXCOR[®]的有效性^[44]。

4.3 用于支持扩大现有药物的适应证范围

截至2020年4月,美国FDA批准了854项新的儿科药物标签变更申请,其中792项基于新的儿科研究^[45]。但仍有更多药品在缺少有效性或安全性信息的情况下,以标签外用途应用于儿科人群,因此必须为这些标签外用药行为提供安全性和有效性的证据。除传统临床试验之外,ICH E11(R1)中提到可利用外推法及建模模拟来支持儿科药物研发。外推法是指当儿科和成人群体的疾病病程和药物作用特征足够相似时,可允许将成人有效性数据外推到儿科患者;满足这一前提后,还需要提交药动学数据和儿科用药安全性信息,以支持外推^[46]。但由于儿科临床试验中暴露于药物的儿童数量非常少,加之严格的纳入/排除标准,通过外推法和建模模拟获得的儿科给药方案能否在常规医疗实践中达到预期的风险-获益平衡仍存在一定的不确定性^[47]。RWD中包括了常规医疗实践中暴露于某一产品的儿科患者信息,最大程度上避免了样本选择偏倚,因此可以更准确地外推到目标人群,体现出临床环境中分析数据所具有的潜在优势^[48]。2016年,美国心脏协会利用PTN的电子健康数据库进行了心脏手术后儿科人群应用芬太尼的药动学分析,在23个月内收集了130名心脏术后患儿的1321个残留血浆样本,进一步证实了芬太尼与患儿体质量之间的非线性关系。截至2018年12月20日,该数据库收集了913名儿童的7086个血浆样本,检测了16种常用镇静剂和镇痛药的血液浓度,为后续相关治疗方案的安全性研究提供了数据支持^[49]。

4.4 用于上市后安全性监测/药物警戒

以目前的技术手段和临床实际情况,科学评估儿科群体使用医药产品后的安全性尚存在重大挑战。从胎儿在母体子宫内暴露于药物开始,研究者就需要进行长期随访以观察医药产品对儿童生长发育各个阶段的影响。显然,传统的临床试验方法在长期收集儿科患者安全性数据时可能存在不符合伦理的情况或者花费的成本过高,RWE可以通过多种方式填补传统临床研究与常规医疗实践之间的证据空白^[50]。首先,RWE可以使人们更加深入地了解子宫内暴露药物对儿童的长期影响。例如,为评估常用癫痫药对6岁以下儿童认知结局的影

响,有学者进行了一项观察性多中心研究,纳入美国25个癫痫中心接受抗癫痫药物单一疗法(卡马西平、拉莫三嗪、苯妥英钠或丙戊酸盐)的305名母亲和311名儿童,评估结果表明,子宫中丙戊酸盐的暴露与儿童6岁时智商下降有关,而卡马西平、拉莫三嗪或苯妥英暴露与否则与智商下降无关^[51]。另外,长期随访获得的RWD可以有效地评估慢性疾病儿科患者的长期安全性。例如,瑞典癌症登记系统能够追踪50年来在儿童期接受过炎症性肠病治疗的患者的癌症结局,发现在儿童期患有炎症性肠病会增加其成年时期患胃肠道癌症和淋巴瘤的风险^[52]。

5 RWE应用于儿科医药产品研发过程中的障碍

近年来,我国药监部门出台了多项儿科用药相关的政策文件和指导原则,如《关于保障儿童用药的若干意见》《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》《儿科人群药物临床试验技术指导原则》等,鼓励和指导制药企业研发儿科医药产品。随着RCT以外的其他数据源的增加,利用RWE提高结局评价的有效性和准确性已经成为全世界共同关注的话题。2020年8月,国家药品监督管理局药审中心发布了《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)》,旨在结合我国儿科医药产品研发及药品注册中的实际需要,帮助企业或研发机构更好地理解RWE在儿科医药产品研发中的应用。但在RWE应用于儿科医药产品研发的实际过程中仍存在诸多障碍。

5.1 RWD来源与访问受限

尽管目前RWD在美国和欧洲的应用最为普遍,许多国家都拥有各自的数据库,但不同地区收集RWD的方式和标准存在很大差异,因此存在数据碎片化、数据在跨系统分析时易丢失等问题,严重影响了RWD的数据质量^[53]。由于儿童在出生前就可能受到母体内药物暴露的影响,随着其各个阶段生长发育、认知发展、内分泌功能和药物代谢特征的快速变化,同一儿童的资料可能会在不同的时间点被纳入至不同的数据系统中,因此实现各数据库的相互链接对于监管机构来说依然是一个挑战^[54]。另外,由于患者、医务人员、政府及社会公众尚未对RWD的潜在获益有深刻的认识,对大型数据集的访问涉及的相关隐私问题及RWE的结果分析差异也限制了现有数据的收集和共享^[55]。

5.2 RWE标准化分析方法欠缺

高质量的RWE需要专业的指南来指导相关人员采用严谨且可行的方法进行收集、分析和报告,从而获得RWD。虽然RWE具有巨大的潜在价值,但目前尚缺乏标准化的开发方法,这在一定程度上限制了RWE的应用。对于RWE来说,分析质量、方法透明度以及结果偏

倚程度都是缺乏标准化分析方法所带来的一些问题。RWD的实用性受到分析方法的影响,应保证分析方法已消除偏倚,并在控制质量的基础上整合不同的数据源。另外,鉴于RWE研究所涉及的研究机构、数据提供者、发起人等利益相关方更加复杂,还需进一步提高RWE的研究设计和结果的透明度,促进各方分享总结经验,帮助研究者选择合适的数据类型和分析方法^[66]。

5.3 儿科领域关键变量丢失

在儿科领域应用RWE时需收集适用于儿科人群的数据元素,避免删除某些关键变量。2020年,Lasky等^[67]发表了1篇关于利用RWE评估儿科用药的系统综述,评价了2016年发布的29项符合纳入标准的儿科真实世界研究,其中约有1/4的研究未明确参与者的年龄这一关键变量,这大大减少了相关研究结论在临床中的应用价值。不同的儿科研究可能需要不同类型的数据,如儿童的出生日期、出生体质量、胎龄等,但某些真实世界数据库会通过删除某些信息以满足样本资料的去识别化,出生日期可能就是从记录中被删除的首个变量^[68]。这对于成年患者研究可能不是一个大问题,但在新生儿、婴儿或幼儿的相关研究中,由于可能只研究出生几天、几周或几个月的事件,所以出生日期对于儿科研究的开展是必不可少的变量^[69]。

另外,获得准确的结局变量和不良反应情况也是具有挑战性的步骤之一。患者报告结局是根据直接来自患者(而无需医师或其他任何人员对患者的反应进行修改或解释)对其个人健康状况进行评估的报告,目前大多以量表和问卷作为评估工具^[60]。许多儿科患者可能由于发育程度或认知限制无法进行自我报告,而由其父母或护理者代为报告,这可能会导致报告结果可信性存疑。尤其在儿科肿瘤领域,肿瘤患儿可能会无法描述自身症状,这些症状可能增加了患儿的痛苦、降低了生活质量甚至导致其死亡。因此,开发出系统、可靠的方法以衡量儿科患者经历,获得患者生成数据,对于儿科研究和护理至关重要^[61]。

5.4 获得儿科患者知情同意困难

将RWE应用于儿科医药产品时还面临一个伦理方面的挑战,即如何在传统临床试验研究中评估风险并获得知情同意。美国联邦法规将儿童视为弱势群体,从监管的角度来看,儿科研究必须属于以下3种风险类别之一:最小风险;大于最小风险但有可能直接获益;或者在最小风险的基础上增加少量风险,虽然没有获益,但可能有助于医学界对于儿科相关疾病或症状的认知^[62]。由于某些真实世界研究设计仍会采用随机化方法(如PCT,其研究与临床护理之间的界限较为模糊),因此当儿童参与真实世界研究时,应考虑研究的背景和风险水

平^[63]。理想情况下,医师、患者和父母均是儿科患者知情同意过程的积极参与者,其中儿科患者参与医疗决策的能力取决于以下因素:年龄或发育阶段、认知能力、受教育程度、判断力以及对相关风险和后果的概念性理解能力等,且儿科患者受环境和情绪的影响很大,因此确定不同年龄段的儿科患者参与医疗决策的程度以及判断其是否作出了客观、理性的选择是十分困难的^[64]。

6 讨论与建议

6.1 加强数据基础设施建设

在现有情况下,儿科研究证据生成过慢且成本过高,可能无法支持监管决策,也不能保证临床试验中的结果可被应用于临床实践。“数据碎片化”是导致RWD利用度降低的一个重要原因,没有一个数据源可以作为真实世界的全部来源,因此数据共享平台对于支持高质量证据显得尤为重要。为满足RWE不断增长的需求,建立新的数据网络平台成为促进RWE应用的重要战略^[65]。构建数据网络系统是一项资源密集型工作,但其为大量新兴数据源和证据的开发提供了机会;将每个数据集标准化,可以更加有效地利用这些数据,有利于识别和解决相关研究问题,为儿科决策提供依据。

6.2 扩大通用数据模型应用

迄今为止,监管机构在解决围绕数据标准化和互操作性的问题以及以稳健的方式使用非结构化数据等方面的进展甚微;另外,RWE经常需要合并数据集,如果仅针对某些数据集进行结构化和编码,而其他数据非结构化,则两者进行低效率地组合,形成“高质量数据+低质量数据”,造成“木桶短板”同样可能会降低数据的质量和实用性,使整个数据集的稳健性降低^[66]。因此,实现整个医疗卫生系统的通用数据标准化,可以保证RWD的一致性,增强RWE的可靠性,以提高RWE在研究和监测中的适用性。

6.3 开发收集患者纵向数据的方法

由于RWD来源最初的收集目的各不相同,可能并不总是能够捕获可回答特定研究或监管问题所需的所有数据元素,通过访问和链接多个数据源来获得同一患者的全面、纵向信息也可能无法实现。目前,电子健康记录的扩展使用和数字技术(例如移动应用程序、可穿戴设备、传感器或社交媒体)以及患者结局报告工具(改良的李克特量表、家庭亲密度与适应性量表等)的开发,既提供了新的数据来源,又改进了捕获、存储和分析患者纵向RWD的手段,且不会增加额外随访相关的研究负担,这对于儿科慢性疾病和儿科肿瘤领域尤为重要^[67]。例如,利用可穿戴设备有助于表征疾病和药物反应个体内和个体间的变异性,量化儿科人群的药物暴

露-反应关系。虽然可穿戴设备在科学性、伦理和隐私等方面存在挑战,但其能以较低成本收集患者的纵向数据来填补儿科证据的空白,尤其是在已知患者临床结局和生物标志物的基础上^[68]。

6.4 提高研究设计的合理性

对于真实世界研究,无论类型如何,都应首先考虑研究设计带来的风险。研究者应与参与者在内的利益相关者进行协商,修改知情同意书语言、设计流程,以最大程度地减少漏洞、规避风险;并应保证研究设计的完整性和合法性,并在研究过程中与儿科患者及其父母建立信任,准确地向潜在的研究参与者传达研究内容^[69]。

7 结语

由于儿科人群的特殊性,与成人临床试验相比,开展传统临床试验面临挑战。随着医疗保健信息的数字化和数据存储能力的提高,许多国家应用RWE开展儿科医药产品研发,尝试解决患者招募困难、不符合伦理等问题,但真实世界研究在应用的过程中仍面临一些障碍,如数据收集困难及获取知情同意困难等。随着未来基础设施和数据网络的逐步建设和完善,RWE可为儿科领域带来更多的机会和获益。

参考文献

[1] World Health Organization. Children are not little adults [EB/OL]. [2020-09-20]. https://www.who.int/ceh/capacity/Children_are_not_little_adults.pdf.

[2] RATWANI R M, MOSCOVITCH B, RISING J P. Improving pediatric electronic health record usability and safety through certification: seize the day[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(11):1007-1008.

[3] FDA. use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices[EB/OL].(2017-08-31) [2020-09-07]. <https://www.fda.gov/downloads/medical-devices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>.

[4] PEDEN M. World report on child injury prevention appeals to “keep kids safe” [J]. *Int J Prev*, 2008, 14(6): 413-414.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心关于发布《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》的通告:2020年第67号[EB/OL].(2020-12-31) [2021-02-25]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=b40a4d0fd292259b>.

[6] 耿莹,张豪,孙艳喆,等.《人用药品注册技术要求国际协调会议E11(R1)儿童药物临床研究指南》要点解读[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(21):3551-3554.

[7] ICH. Addendum to Ich E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11(R1)[EB/OL]. (2017-08-18) [2020-09-10]. <https://database.ich.org/>

sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf.

[8] FDA. Framework for FDA’s real-world evidence program [EB/OL]. [2020-09-07]. <https://www.fda.gov/media/120-060/download>.

[9] BAUMFELD A E, REYNOLDS R, CAUBEL P, et al. Trial designs using real-world data: the changing landscape of the regulatory approval process[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(10):1201-1212.

[10] RWE Navigator. What is real-world evidence(RWE)?[EB/OL].[2020-09-07]. <https://rwe-navigator.eu/use-real-world-evidence/rwe-importance-in-medicine-development/>.

[11] US Department of Health, Education, and Welfare. Guidance for industry: general considerations for the clinical evaluation of drugs in infants and children[EB/OL]. [2020-09-07]. <https://wayback.archive-it.org/7993/2019091709-0954/https://www.fda.gov/media/71516/download>.

[12] CAROLINE M. US Food and Drug Administration’s requirements on content and format for labeling for human prescription drugs rule: 1979[EB/OL]. [2020-09-20]. <https://embryo.asu.edu/pages/us-food-and-drug-administrations-requirements-content-and-format-labeling-human-prescription>.

[13] FDA. Food and Drug Administration guidance for industry: the content and format for pediatric use supplements[EB/OL]. (1996-05-24) [2020-09-20]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1996-05-24/pdf/96-13175.pdf>.

[14] FDA. Food and Drug Administration modernization act of 1997: proceedings of 105th congress of the United States of America; Washington, D.C., USA: 1997[EB/OL]. (1997-06-05) [2021-05-09]. <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrug-andCosmeticAct/FDCAAct/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/UCM089145.pdf>.

[15] FDA. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients: final rule[EB/OL].(1998-12-02) [2020-09-20]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1998-12-02/pdf/98-31902.pdf>.

[16] FDA. Best pharmaceuticals for children act[EB/OL]. [2020-09-20]. <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/best-pharmaceuticals-children-act-and-pediatric-research-equity-act>.

[17] FDA. Pediatric research equity act[EB/OL].[2020-09-20]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea>.

[18] FDA. Food and Drug Administration amendments act[EB/OL]. [2020-09-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-ad>

- ministration-amendments-act-fdaaa-2007.
- [19] Office of the Law Revision Counsel of the U.S. House of Representatives. United States Code, title 21 §355; new drugs[EB/OL]. [2020-09-20]. <https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid: USC-prelim-title21-section355&num=0&edition=prelim>.
- [20] Office of the Law Revision Counsel of the U.S. House of Representatives. United States Code, title 21 §355c: research into pediatric uses for drugs and biological products[EB/OL]. [2020-09-20]. <https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid: USC-prelim-title21-section355c&num=0&edition=prelim>.
- [21] FDA. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices guidance for Industry and Food and Drug Administration staff[EB/OL]. [2020-09-20]. <https://www.fda.gov/media/99447/download>.
- [22] FDA. Guidance document submitting documents using real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics guidance for industry[EB/OL]. [2020-09-20]. <https://www.fda.gov/media/124795/download>.
- [23] FDA, HHS. International Conference on Harmonisation: guidance on E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population[N]. Fed Regist, 2000, 65 (242):78493-78494.
- [24] EMA. 10-year report to the European Commission[EB/OL]. (2017-08-15) [2020-09-20]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf.
- [25] LEHMANN B. Regulation(EC)No. 1901/2006 on medicinal products for paediatric use & clinical research in vulnerable populations[J]. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2008, 2(1):37.
- [26] EMA. Paediatric regulation[EB/OL].[2020-09-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>.
- [27] EMA. European network of paediatric research at the European Medicines Agency[EB/OL]. [2020-09-09]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-network-paediatric-research-european-medicines-agency_en.pdf.
- [28] EMA. Paediatric investigation plans: questions and answers [EB/OL].[2019-09-09]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/paediatric-investigation-plans-questions-answers#1.-applying-for-a-pip,-waiver-or-deferral-section>.
- [29] RWE Navigator. Real-life data in drug development[EB/OL]. [2021-05-09]. <https://rwe-navigator.eu/homepage/what-is-the-imi-getreal-project/>.
- [30] EMA. The EMA patient registries initiative[EB/OL]. (2018-05-29)[2020-09-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-european-medicines-agency-patient-registries-initiative-xavier-kurz_en.pdf.
- [31] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) product- or population-specific considerations IV : paediatric population[EB/OL].(2018-10-25) [2020-09-09]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf.
- [32] Pharma World. The new ICH E11 (R1) on pediatric studies[EB/OL]. (2017-10-17) [2021-05-09]. <https://www.pharmaworldmagazine.com/new-ich-e11-r1-pediatric-studies/>.
- [33] ICH. Final concept paper ICH E6(R3): guideline for good clinical practice[EB/OL].(2018-12-18) [2020-09-20]. [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/E6-R3_Final-ConceptPaper_2019_1117%20\(1\).pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/E6-R3_Final-ConceptPaper_2019_1117%20(1).pdf).
- [34] SWIFT B, JAIN L, WHITE C, et al. Innovation at the intersection of clinical trials and real-world data science to advance patient care[J]. Clin Transl Sci, 2018, 11(5):450-460.
- [35] Pediatric Trials Network. Annual review[EB/OL]. [2020-09-09]. https://pediatrictrials.org/wp-content/uploads/2019/11/PTN_annual_review_20NOV2019_FINAL.pdf.
- [36] Sisence. What is data standardization? [EB/OL]. [2020-09-20]. <https://www.sisence.com/glossary/data-standardization/>.
- [37] PETER O D. EU bids to overcome data fragmentation in pursuit of real-world evidence[J]. Applied Clinical Trials, 2017, 26(8):7-8.
- [38] FDA. Biomarker qualification review for total kidney volume[EB/OL]. (2018-05-30) [2020-09-09]. <https://www.fda.gov/media/93143/download>.
- [39] MICHEEL C M, BALL J R. Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease[M]. Washington (DC):National Academies Press(US), 2010:52-65.
- [40] WAGNER J A, BALL J R. Implications of the Institute of Medicine report: evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease[J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(1):12-15.
- [41] BEGHETTI M. Paediatric pulmonary hypertension: monitoring progress and identifying unmet needs[J]. Eur Respir Rev, 2009, 18(111):18-23.
- [42] BERGER R M, BEGHETTI M, HUMPL T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study[J]. Lancet, 2012, 379(9815):537-546.
- [43] DREYER N A. Advancing a framework for regulatory use

- of real-world evidence: when real is reliable[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2018, 52(3): 362-368.
- [44] FDA. Summary of safety and effectiveness data (SSED) ventricular assist device[EB/OL]. (2019-05-31) [2020-10-01]. www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160035B.pdf.
- [45] FDA. New pediatric labeling information database[EB/OL]. [2020-09-10]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdnavigation.cfm?sd=labelingdatabase>.
- [46] PARK M S. Regulatory innovation for expansion of indications and pediatric drug development[J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2018, 26(4): 155-159.
- [47] 耿莹, 赵德恒, 杨志敏. 我国儿童用药进行上市后真实世界数据收集的考虑[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(18): 2107-2110.
- [48] VAN DRIEST S L, CHOI L. Real-world data for pediatric pharmacometrics: can we upcycle clinical data for research use?[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 84-86.
- [49] VAN DRIEST S L, MARSHALL M D, HACHEY B, et al. Pragmatic pharmacology: population pharmacokinetic analysis of fentanyl using remnant samples from children after cardiac surgery[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(6): 1165-1174.
- [50] MCMAHON A W, DAL P G. Assessing drug safety in children: the role of real-world data[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2155-2157.
- [51] MEADOR K J, BAKER G A, BROWNING N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 244-252.
- [52] OLÉN O, ASKLING J, SACHS M C, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014[J]. *BMJ*, 2017, 358: j3951.
- [53] MASS D. The promises (and problems) of real world data[EB/OL]. (2018-11-26) [2021-05-09]. <https://www.mass-device.com/the-promises-and-problems-of-real-world-data/>.
- [54] FLEURENCE R L, FORREST C B, SHUREN J. Strengthening the evidence base for pediatric medical devices using real-world data[J]. *J Pediatr*, 2019, 214: 209-211.
- [55] McKinsey & Company. Real-world evidence: from activity to impact in healthcare decision making[EB/OL]. [2020-09-09]. <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/real-world-evidence-from-activity-to-impact-in-healthcare-decision-making>.
- [56] GATTO N M, REYNOLDS R F, CAMPBELL U B. A structured preapproval and postapproval comparative study design framework to generate valid and transparent real-world evidence for regulatory decisions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 103-115.
- [57] LASKY T, CARLETON B, HORTON D B, et al. Real-world evidence to assess medication safety or effectiveness in children: systematic review[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2020, 7(2): 97-107.
- [58] LASKY T. In the real-world, kids use medications and devices[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2017, 4(2): 1-4.
- [59] LASKY T, ARTAMAN A, CZAJA A S, et al. Current needs in pediatric pharmacoepidemiology[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(6): 738-742.
- [60] DESHPANDE P R, RAJAN S, SUDEEPTHI B L, et al. Patient-reported outcomes: a new era in clinical research [J]. *Perspect Clin Res*, 2011, 2(4): 137-144.
- [61] LEAHY A B, STEINECK A. Patient-reported outcomes in pediatric oncology: the patient voice as a gold standard[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(11): e202868.
- [62] WELCH M J, LALLY R, MILLER J E, et al. The ethics and regulatory landscape of including vulnerable populations in pragmatic clinical trials[J]. *Clin Trials*, 2015, 12(5): 503-510.
- [63] SHORE C, GEE A W, KAHN B, et al. Barriers and disincentives to the use of real-world evidence and real-world data[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2019: 39-50.
- [64] AAP committee on bioethics. Informed consent in decision-making in pediatric practice[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(2): e20161484.
- [65] RUDRAPATNA V A, BUTTE A J. Opportunities and challenges in using real-world data for health care[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 565-574.
- [66] MIKSAD R A, ABERNETHY A P. Harnessing the power of real-world evidence (RWE): a checklist to ensure regulatory-grade data quality[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(2): 202-205.
- [67] BEVANS K B, RILEY A W, MOON J, et al. Conceptual and methodological advances in child-reported outcomes measurement[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2010, 10(4): 385-396.
- [68] GOULOOZE S C, ZWEP L B, VOGT J E, et al. Beyond the randomized clinical trial: innovative data science to close the pediatric evidence gap[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(4): 786-795.
- [69] CARPENTER D, GONZALEZ D, RETSCH-BOGART G, et al. Methodological and ethical issues in pediatric medication safety research[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(3): e20170195.

(收稿日期:2020-10-16 修回日期:2021-05-09)

(编辑:孙冰)