

**以患者为中心的
药物获益-风险评估
技术指导原则（试行）**

2023年7月

目 录

一、概述.....	1
(一) 背景.....	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、总体原则.....	2
三、患者体验数据的分类.....	3
(一) 临床结局评估 (COA).....	4
(二) 患者偏好信息 (PPI).....	6
四、患者体验数据支持获益-风险评估.....	7
(一) 基于患者体验数据的获益-风险评估框架.....	7
(二) 患者体验数据用于获益-风险评估的关键考虑.....	9
1. 治疗背景.....	9
2. 临床获益.....	10
3. 安全性风险的可接受程度.....	12
4. 获益-风险评估.....	13
(三) 药物全生命周期的考量.....	13
1. 上市前研发阶段.....	13
2. 上市后使用阶段.....	14
五、沟通交流.....	15
六、参考文献.....	16

一、概述

（一）背景

“以患者为中心”的药物研发是指基于患者角度开展的药物开发、设计、实施和决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物。

患者是对疾病状态和药物治疗的直接感受者和体验者。在药物研发和决策的全过程中，应将患者视为主动参与者，将其对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等患者体验数据，作为药物研发设计、实施的关键考虑要素，并纳入获益-风险评估体系，为符合患者需求的有价值的药物研发和上市提供科学证据。

药物研发的全过程应充分考虑患者需求，以患者为中心的药物临床试验设计、试验实施和获益-风险评估三项技术指导原则，将分别从药物研发、实施和评价的不同阶段，系统阐述如何在研发早期即充分考量患者需求，纳入患者体验数据进行临床试验设计；如何在确保科学可靠、受试者安全和隐私等前提下，优化患者参与临床试验的体验；以及如何从患者视角充分权衡药物的临床获益和风险，并作出科学决策。

以患者为中心的药物获益-风险评估，注重患者的临床需求，将临床试验中收集的患者体验数据（**patient experience data, PED**）纳入获益-风险评估框架，在治疗背景分析、药物

获益、风险及风险管理、不确定性分析等方面均可考虑患者观点，并将患者体验数据与完整临床证据链相结合，共同支持全生命周期的获益-风险动态评估，从患者视角充分评估药物获益-风险比。

（二）目的和适用范围

本指导原则旨在阐明以患者为中心的藥物获益-风险评估的总体原则、基于患者体验数据进行获益-风险评估的科学考量以及与审评机构的沟通等，为申办者在藥物上市前及上市后运用患者体验数据进行获益-风险评估提供参考。

本指导原则仅代表本药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考药物国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则。

二、总体原则

药物的获益-风险评估应基于系统的药物临床有效性和安全性试验证据进行评估。可靠的患者体验数据有助于发现未满足的临床需求、识别目标患者群体、确认临床试验设计的关键要素、确定终点评估的临床意义和评估患者的获益偏好及对风险的接受程度等。

患者体验数据在获益-风险评估中的适用性及适用范围，取决于患者体验数据的类型、采集目的、研究设计、收集场

景、数据质量、对结果的可解释性等。一般而言，使用方法学合理的和适合目的的收集工具获得的患者体验数据，可以为获益-风险评估提供直接证据。方法学合理性是指应保证用于收集和分析患者体验数据的方法和过程是严格、可靠的，并遵守科学上既定的原则和最佳实践方法；适合目的是指研究设计与该数据的预期用途之间应相互匹配。当患者体验数据作为关键性证据或关键性证据之一支持获益-风险评估时，需要提前与审评机构沟通，确保数据通过预先设计的研究收集，该研究有预先设定的研究方案和分析计划，并确保纳入样本的代表性、数据采集的规范性，以及数据的可靠性、完整性和真实性。

患者体验数据的收集过程是动态、逐步深入的。在药物立项和早期临床阶段，患者体验数据多为定性的，收集内容多针对患者对于疾病和现有治疗的观点。伴随着产品研究的深入，患者体验数据的收集可加入定量的方法，逐渐聚焦到患者对于特定药物预期获益的观点，包括获益和风险的权衡。当药品上市后，可根据需要继续收集真实世界中药品使用的患者体验数据，以达到将患者获益最大化和风险最小化的最终目标。

三、患者体验数据的分类

患者体验数据的分类方法多样。患者体验数据可由申办方或非申办方收集。根据患者体验数据的收集方法，可分为

预先设计的临床试验、患者偏好研究、自然病史研究、访谈、问卷、专家咨询、患者交流会议总结等。患者体验数据的性质包括定性、定量或半定量。患者体验数据可用于支持临床结局评估 (clinical outcome assessment, COA), 提供对获益和风险的患者偏好信息 (patient preference information, PPI) 以及其它对于疾病及治疗的见解、需求或优先关注等, 进而支持获益-风险充分评估。以下分别介绍临床结局评估和患者偏好信息相关内容。

(一) 临床结局评估 (COA)

临床结局评估是来自患者及其看护者、医生或其他评估人员, 用于评价患者个体感受、功能或生存状态的评估工具或手段, 通常需要主观评估而非直接的事实呈现。临床结局评估的评估维度包括症状、体征、日常功能、总体健康状况、生活质量及满意度等。根据不同报告者, 临床结局评估分为医生报告结局 (clinician-reported outcome, ClinRO), 患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO), 观察者报告结局 (observer-reported outcome, ObsRO), 还包括基于测试评估患者表现的功能结局 (performance-based outcome, PerfO)。

PRO 是直接由患者本人报告的症状、体征、功能或其他方面的测量, 未经医生或其他人的外部修正和解释。测量 PRO 的工具通常为量表、问卷调查、数字评分或患者日志等。例如, 患者整体评估 (patient global assessment, PGA), 数字

评分量表 (numeric rating scale, NRS)、 SF-36 健康调查量表 (the 36-item short form health survey) 等。 ClinRO 是专业医护人员基于检查或观察到的患者疾病和健康状态的测量结果, 多涉及对于患者体征、症状、行为或疾病相关的其他现象的临床判断或基于实验室指标的临床判断。例如, 格拉斯哥昏迷评分量表 (Glasgow Coma Scale ,GCS)、银屑病面积和严重程度指数 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 等。 ObsRO 是由日常生活照护者报告的患者健康状况结果的测量。例如, 照护者记录的儿童 Dravet 综合征的癫痫发作频率日记等。 PerfO 是患者完成一项标准化的功能任务时, 由经过适当培训的人员或患者独自评估的测量值。例如, 步行速度测定 (如 6 分钟步行试验, 6MWT)、记忆重现试验 (如单词回忆测验) 或其他的认知试验 (如数字符号替换测验) 等。此外, 复合型临床结局评估工具中可能包含多种类型的临床结局评估, 如 ClinRO 和 PRO 的组合等。

基于临床结局评估的工具可用于评价临床获益。临床获益定义为治疗或干预措施对患者个体感受、功能或生存的有利影响, 可通过改善或延缓恶化来衡量。临床结局评估终点可作为评价临床获益的主要终点 (单终点或复合终点) 或预先定义的次要终点。例如, 特发性便秘的关键临床试验中采用平均每周完全自发排便次数 (spontaneous complete bowel movement, SCBM) 大于等于 3 次作为主要终点; 在骨髓纤

维化适应症的关键临床试验中，以影像学结果（脾体积缩小）作为主要终点，并将患者日记采集的改良骨髓纤维化症状评分表（Myelofibrosis Symptom Assessment Form, MFSAF）中的症状改善作为关键次要 PRO 终点。此外，安全性亦可通过临床结局评估工具评估。例如，在非小细胞肺癌的临床试验中，采用视觉症状评估问卷(Visual Symptom Assessment Questionnaire , VSAQ-ALK)评估治疗药物的眼科安全性。

（二）患者偏好信息（PPI）

患者偏好信息是指患者针对特定治疗的不同临床结局或其他特性的选择意愿和接受程度的定性或定量的评估。在获益-风险评估中，患者偏好信息可以提供患者对于获益的偏好和对于风险的容忍度。例如，询问患者对不同用法（如外用、口服或注射）药物的使用倾向，或询问患者是否为了可能的获益而愿意接受潜在的风险。

在药物研发的不同阶段，患者偏好信息可能对于治疗背景、终点选择和动态的获益-风险评估等方面都有一定的指导作用。例如，患者偏好信息有助于明确试验终点测量的临床获益对于患者的重要性，了解患者对于特定药物的获益和风险的权衡，了解患者群体对于各种治疗方案的选择偏好和异质性。

患者偏好信息在获益-风险评估中的应用，需充分考虑适应症背景、患者偏好信息的应用价值、患者偏好信息的收集

方法及患者观点的代表性。对于以下几种情况，需慎重考虑患者偏好信息是否具有价值：①药物疗效明确但存在严重或不确定的安全性风险，而患者愿意承受更高的风险以获得可能的获益；②患者之间对于最重要的获益和/或风险的观点有较大差异；③患者观点与医疗专业人员观点不一致。一般而言，对于疗效不佳或存在严重安全性问题的药物，不能仅依据患者偏好信息进行获益-风险评估。

四、患者体验数据支持获益-风险评估

（一）基于患者体验数据的获益-风险评估框架

患者体验数据可为药物获益-风险评估提供关键考量因素。在药物获益-风险评估整体框架下，可将患者体验数据纳入其中予以完善，关注患者临床需求和患者观点，确保以患者为中心进行获益-风险评估。

基于患者体验数据的获益-风险评估框架和关注点包括以下几个方面（见表1）：“治疗背景分析”（疾病的发病情况、严重性与预后、现有可用疗法的特点、未满足临床需求等）、具体药物“获益”和“风险及风险管理”；对上述每个方面均需要评估相关的证据（包括数据质量和可信度）以及不确定因素及其潜在影响。最后，结合疾病的严重程度和当前未满足的临床需求，并综合有关药物获益和风险的证据和不确定性，得出获益-风险评估的具体结论。

表 1. 以患者为中心的获益-风险评估框架

评估维度	患者体验数据的应用情景
<p>治疗背景分析</p>	<p>识别和测量患者主要的临床症状、体征和疾病负担</p> <p>了解疾病自然史，包括疾病发生发展、疾病严重性、预后等</p> <p>确定现有治疗对患者的重要风险和可能获益，评估未满足临床需求</p> <p>理解患者最在意的治疗特点，明确新疗法的需求程度</p>
<p>获益</p>	<p>将临床结局评估的评估结果、患者偏好信息及其它患者体验数据信息纳入到获益的评估</p> <ul style="list-style-type: none"> • 基于临床结局评估终点评价药物的临床获益 • 判断研究终点和测量指标的临床相关性 • 评价测量指标改变值（阈值）是否具有临床意义，包括组间的最小具有临床意义的差异和个体水平的变化阈值等 • 患者偏好信息提示患者对于获益的倾向
<p>风险和风险管理</p>	<p>将临床结局评估的评估结果、患者偏好信息及其它患者体验数据纳入到风险的评估</p> <ul style="list-style-type: none"> • 基于临床结局评估终点评价药物的安全性和耐受性 • 评价安全性事件的严重程度和发生频率的临

	<p>床意义</p> <ul style="list-style-type: none"> • 了解患者对于风险知情情况和患者认为风险对生活质量的影晌 • 如出现不良事件并采取了相应管理措施，了解该风险管理措施对患者造成的负担 • 患者偏好信息提供患者对风险的接受程度
不确定性 对获益-风险评估的 影响	对于不确定性，患者偏好信息可能提示患者对于获益-风险评估的整体倾向
获益-风险结论	

（二）患者体验数据用于获益-风险评估的关键考虑

在获益-风险评估中，患者的体验数据可以为以下一系列考量指标提供有用的信息。例如，疾病的自然史、疾病主要症状、体征和疾病对患者生活质量的影响，患者对治疗的体验或对未满足需求的观点，患者报告的有效性或安全性结局，患者对治疗方案或结局指标的偏好等（详见表 1）。根据数据采集的目的、数据类型和数据质量，患者体验数据的适用范围和作用不尽相同。

1. 治疗背景

患者体验数据可以提供患者对于疾病影响及现有治疗

体验的观点。例如，患者体验数据有助于更清晰地理解疾病对患者的影响，哪些症状和体征是患者最在意的、最困扰的、最影响生活质量的。患者体验数据亦有助于了解目前可用治疗方法对患者群体的医疗需求的满足程度，以及患者对于新疗法的需求程度，包括有效性、安全性、耐受性、便利性、可及性等。

对于发病机制、临床症状和/或临床获益的评价指标尚未被充分知晓的疾病，患者体验数据亦有助于深入了解疾病的自然史。例如，某些罕见疾病的发病率低、表型复杂，缺少有效治疗药物，对药物研发的临床试验设计及药物有效性和安全性评估带来很大挑战。患者的体验和观点可为疾病发生发展、疾病严重性、治疗的有效性和安全性、预后等方面的评估提供重要的参考。

2.临床获益

临床获益需关注其有效性指标的临床相关性、是否契合患者需求、获益程度是否具有临床意义等，患者体检数据可以为临床获益的评估提供患者观点和偏好信息。

2.1 有效性结果的临床相关程度

临床获益的描述通常包括有效性（如生存率、重要临床结果的变化、症状和体征的减轻、功能的改善、生活质量改善），效应强度和不确定性，治疗效果在人群中的分布情况，疗效持续时间等。对于有效性指标的选择，建议根据目前对

于疾病的认知以及已获得的患者体验数据，判断试验终点和测量指标的临床相关性，即是否为患者最在意或对患者影响最大的临床指标，或该测量指标是否可预测临床获益。

对于以直接或相对直接测量临床获益（如症状和体征的减轻、功能的改善、生活质量的提高）为研究终点的临床试验，可以选择临床结局评估终点。该终点如作为主要或关键次要终点，应充分说明选择的依据，并提供临床结局评估数据的采集方式、度量性能（如信度、效度）、详尽数据分析及结果判读。

除临床获益外，其他方面的获益（如用药便利性、依从性等）亦可能影响患者的偏好，在获益-风险评估中应占有适当的权重。

2.2 获益的临床意义

需要评估临床获益的程度是否具有临床意义，这亦是以患者为中心的获益-风险评估的重要考量因素之一。

基于有临床意义的最小差别（**minimally clinically important difference, MCID**）或最小有意义差别（**minimum important difference, MID**）设定具有临床价值的获益阈值，代表了患者认为有价值的最小改善。在确定 **MCID** 时，应基于患者体验数据而设定，同时可参考相关指南、专家共识等公认的标准，并与审评机构及时沟通交流以达成共识。

当组间显示有意义的差异时，并不代表个体获得有意义

的临床获益。可基于 MCID/MID 考虑预设一个有临床意义的患者个体内的指标变化阈值 (clinically meaningful within-patient change), 对患者是否达到治疗目标进行判断, 该值可作为评价获益的支持性证据。

3.安全性风险的可接受程度

在药物安全性评估时需要重视患者的感受和体验, 例如, 某些患者在用药过程中可能出现一些较轻的不良反应, 但长期用药亦可能对其生活质量产生明显影响。

在判断药物风险时, 应考虑不良反应的严重程度、发生频率和可逆性等特征, 以及患者发生不良反应后对药物依从性的影响和潜在后果。患者体验数据可以是安全性结局本身 (即基于临床结局评估的安全性终点), 也可作为其它支持性证据, 如风险知情情况 (患者是否理解每种类型的风险和风险发生的严重程度及其可能性)、临床重要性 (患者认为哪种风险对于生活质量的影响最大)、不良反应的耐受性、对风险管理措施的可接受程度以及风险管理措施对患者造成的负担等。

患者偏好数据可提供患者风险接受程度的信息, 即基于临床获益的可能性, 患者是否愿意接受可预测和未知的风险。例如, 患者是否为了可能的获益而愿意接受潜在的风险; 而某些慢性疾病患者, 其患者已适应所患疾病及其对日常生活的影响, 现有治疗可稳定病情, 相比之下, 其对新疗法可

能会期待更大的受益，而不愿意承受更高的风险。

4. 获益-风险评估

当药物有明确的临床获益，且安全性特征良好、未发现严重的安全性风险时，可判断其获益大于风险。

当药物有明确的临床获益、但存在安全性风险时，需权衡获益-风险比，考虑是否可通过合理的风险管理措施控制风险。

当药物存在潜在的严重安全风险（如危及生命等）和/或可能的获益有限时，或存在不确定性时，获益-风险评估会具挑战性。在这种情况下，符合特定目的且可靠的患者体验数据，对评估药物获益-风险将有所助益。

整体人群的获益-风险评估是对临床试验受试者的整体评价；而亚组评估是针对部分患者亚组的评估。当整体获益-风险评估与亚组评估之间存在不一致时，需要仔细权衡来自两部分的支持性数据，亦可纳入患者的观点。例如，经评估药物对整体适应症人群的预期风险超过获益时，如果患者体验数据能够帮助识别具有良好获益-风险比的亚组人群，则可在后续研发中以该人群为试验对象开展研究，以证明药物是否在该人群具有有利的获益-风险比。

（三）药物全生命周期的考量

1. 上市前研发阶段

患者体验数据的收集和应用是一个积累的过程。临床开

发过程中，患者体验数据的不断积累，用以指导更广泛的获益-风险评估，从而支持药物研发继续/终止的决策。

早期收集的患者体验数据多以定性数据为主，可为获益-风险评估和药物开发决策提供的信息包括发现未满足的临床需求、确定目标患者群体、确定试验设计的关键要素等。例如，临床开发早期收集的患者体验数据可以开放式提问的方式或针对患者健康数据进行分析，了解疾病的自然病史、临床实践的偏好、患者亚群的差异等，从而识别未满足的患者需求，确定目标患者群体。

随着患者体验数据的不断积累，后期对于使用患者体验数据的范围逐渐聚焦，方法逐渐定量化。例如，开发定量的临床结局评估工具，以更直接地测量对患者最关注的临床结局，并验证该工具的临床相关性，确定有临床意义的变化阈值；可以收集量化的患者偏好信息，以确定患者使用药物的意愿，量化风险接受度并基于临床和患者偏好证据对药物进行获益-风险评估。这些后期收集的定量患者体验数据信息可作为临床有效性和安全性数据的直接证据或补充信息，支持动态地评估获益-风险。当面临重大开发决策需要与审评机构讨论时，患者体验数据的收集与应用也可作为与审评机构沟通交流的重要内容之一。

2. 上市后使用阶段

药品上市后使用期间，应根据不断积累的新信息（包括

患者体验数据), 持续评估药品的获益-风险状态, 如发现新的风险, 决定是否采取相应监管措施, 包括修改风险管理计划、增加上市后研究要求、说明书变更或撤市等, 以期将患者的获益最大化和风险最小化。鼓励上市后收集更多的患者体验数据, 这类信息可以由申办者为回应特定的上市后要求为目的而收集, 也可以通过申办者、研究者或患者组织自愿发起的各类研究(如访谈、问卷调研、患者使用偏好研究等)而收集。这些患者体验数据既可以真实地向广大患者、医护人员和相关人员传达反映患者关于药物使用的体验和感受, 也可以为获益-风险的动态评估提供新证据。

五、沟通交流

当申办者计划收集和利用患者体验数据作为获益-风险评估的一部分时, 鼓励在这类研究的设计阶段与审评机构早期沟通, 以获得关于研究设计、数据采集和监管是否符合要求的及时反馈。

当申办者计划采用 **PRO** 或其它 **COA** 作为确证性研究的主要或关键次要终点时, 应与审评机构及时沟通。另外, 在临床试验过程中, 如果因为更改 **PRO** 或其它 **COA** 而使临床试验方案做出重大调整, 应与审评机构及时沟通。具体参见《药物研发与技术审评沟通交流办法》《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(试行)》《以患者为中心的临床试验设计指导原则》等相关指导原则。

六、参考文献

- [1] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments.
- [2] FDA. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients: Guidance for Industry Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders.
- [3] FDA. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input.
- [4] FDA. Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE.
- [5] FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.
- [6] 国家药品监督管理局.《新药获益-风险评估技术指导原则（征求意见稿）》（2022）.
- [7] 国家药品监督管理局.《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》（2022）.
- [8] FDA Perspective on Clinical Outcome Assessments IMMPACT XX Meeting July 13, 2017. Patient Preference Information-Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling.

- [9] Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making. Eastern Research Group, Inc. June 18, 2021.
- [10] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 741-745.
- [11] Holmes E A F, Plumpton C, Baker G A, et al. Patient - Focused Drug Development Methods for Benefit–Risk Assessments: A Case Study Using a Discrete Choice Experiment for Antiepileptic Drugs[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2019, 105(3): 672-683.
- [12] Chachoua L, Dabbous M, François C, et al. Use of patient preference information in benefit–risk assessment, health technology assessment, and pricing and reimbursement decisions: a systematic literature review of attempts and initiatives[J]. Frontiers in Medicine, 2020: 682.
- [13] Mühlbacher A C, Juhnke C, Beyer A R, et al. Patient-focused benefit-risk analysis to inform regulatory decisions: the European Union perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 734-740.
- [14] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 741-745.
- [15] FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource Last Updated: May 2,

2018.

[16] Ho MP, Gonzalez JM, Lerner HP, et al. Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making. *Surg Endosc.* 2015, 29(10):2984-2993.

[17] FDA: Developing and Submitting Proposed Draft Guidance Relating to Patient Experience Data Guidance for Industry and Other Stakeholders.