

以患者为中心的临床试验获益-风险评估
技术指导原则
(征求意见稿)

2022年8月

目 录

一、引言	1
二、一般原则	2
三、患者体验数据的分类	3
(一)临床结局评估 (COA)	3
(二)患者偏好信息	5
四、患者体验数据支持获益-风险评估	6
(一) 获益风险评估的重要因素概述	6
(二) 患者体验数据支持获益风险评估	8
(三) 患者体验数据支持药物全生命周期的获益风险评估	12
五、沟通交流	14
六、结语	14
七、参考文献	15

以患者为中心的临床试验获益-风险评估 技术指导原则

一、引言

作为药物临床试验的受试者和医疗实践的对象，患者对疾病状态和治疗有亲身体会，可为药物研发提供更贴近患者期望、更有价值的信息。“以患者为中心”的药物研发，是指以患者需求为出发点、视患者为主动参与者、以临床价值为最终目的，该理念已成为当前药物研发的核心指导思想。审评机构正在探索如何设计和实施“以患者为中心”的药物临床试验，并将患者需求纳入到药物的获益-风险评估体系中。

患者体验数据（**patient experience data, PED**）是指所有由患者端（但不限于患者本人）提供的有关患者对疾病和治疗的体验、需求、观点、偏好等信息。有意义的患者体验数据可以作为药物获益和风险评估的科学依据之一。

本指导原则旨在阐明患者体验数据的定义、分类，和基于患者体验数据进行获益-风险评估的适用范围、科学考量、与审评机构的沟通等，为申办者如何运用患者体验数据支持上市注册申请及全生命周期的获益-风险评估提供参考。

本指导原则仅代表药品审评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、一般原则

药物的获益-风险评估一般应基于一系列有效性和安全性证据。可靠的患者体验数据可作为获益-风险评估的证据之一，用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、评估患者的获益偏好及对风险的接受度等。

PED 在获益-风险评估中的适用性及适用范围，取决于 PED 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（methodologically-sound）和适合目的（fit-for-purpose）的收集工具获得的 PED，可以为获益-风险评估提供直接证据。所谓方法学合理性，即保证用于收集和分析 PED 的方法和过程是严格的、稳健的，并遵守科学上既定的原则和最佳实践方法；所谓适合目的，即研究设计、患者群体和研究方法的选择与该数据的预期用途之间相匹配。当 PED 作为关键性证据（或之一）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、完整性和科学性。

PED 的收集过程是动态的、逐步深入的。在药物立项和早期临床阶段，PED 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。伴随着研发的深入，PED 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，可根据需要不断收集真实世界中药品使用的 PED，用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。根据 PED 的来源，可分为申办方收集、或非申办方收集。根据 PED 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。PED 的数据性质包括定性、半定量或定量。PED 在获益-风险评估中的主要用途，包括临床结局评估（clinical outcome assessment, COA）、对获益和/或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。以下分别介绍 COA 和 PPI 相关内容。

（一）临床结局评估（COA）

临床结局评估（clinical outcome assessment, COA）是来自患者及其照护者、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，通常需要主观评估过程而非直接的事实呈现。COA 的评估维度包括症状、日常功能、总体健康状况、生活质量及满意度等。根据报告者类型或评估方法，基于 COA 的临床终点可分为四种类型，

包括患者报告结局（patient-reported outcome, PRO）、临床医生报告结局（clinician reported outcome, ClinRO）、观察者报告结局（observer-reported outcome, ObsRO）和功能结局（performance outcome, PerfO）。

PRO 是直接由患者本人报告的健康状况的测量，未经医生或其他人的外部修正和解释。PRO 工具通常包括问卷调查、数字评分表或患者日志等。例如，使用 10 分制视觉模拟疼痛量表（visual analog scale, VAS）、健康调查简表（the 36-item short form health survey, SF-36）。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、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，系统性红斑狼疮疾病的严重活动评分（SLEDAI-2K）、汉密尔顿抑郁量表（HAMD）。ObsRO 是由在日常生活中照护者报告的患者健康状况结果的测量。例如，儿童 Dravet 综合征的癫痫发作频率日记。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。

基于 COA 的临床终点可作为评价临床获益的主要终点（单或复合终点）或预先定义的次要终点。临床获益定义为治疗或干预措施对患者个体感受、功能或生存的改善。例如，

遗传性血管性水肿的临床试验中可以采用基于复合视觉症状评估（Visual Symptom Assessment, VAS）评分的症状缓解时间作为主要终点。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（MFSAF）中的症状改善作为关键次要 PRO 终点。此外，安全性和风险的耐受性亦可通过 COA 来评估。例如，视觉症状评估问卷（Visual Symptom Assessment Questionnaire [VSAQ-ALK]）是一项 PRO 工具，既用于评估与视力相关的症状，也被用作评估非小细胞肺癌的安全性结局，被撰写入在说明书中。

（二）患者偏好信息

患者偏好信息（patient preference information, PPI）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，PPI 可以提供患者对于获益的偏好和对于风险的容忍度。例如，询问接受不同治疗的患者对特定疗法的使用倾向（如对于外用、口服和注射药物的使用倾向），或询问患者是否为了换取可能获益而接受风险的意愿（如可接受生存质量折损多少，以换取一定程度的生存时间延长）。

在药物研发的不同阶段，PPI 可能对于治疗背景、终点选择和动态获益-风险评价等方面都有指导作用。PPI 有助于明确获益（即试验终点）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倾向和异质性。

PPI 在获益-风险评估中的应用，需充分考虑适应症背景、PPI 对于适应症评估的价值、PPI 的收集方法及收集的患者观点代表性。对于以下几种情况，在进行获益-风险评估时需慎重考虑 PPI 是否确有价值：（1）药物在疗效明确的前提下，存在严重风险或风险不确定性，而 PPI 提示患者愿意承受更高的风险以获得可能的获益；（2）受试人群中，不同患者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。一般来说，对于疗效不佳或存在严重安全性问题的药物，不能仅依据 PPI 进行获益-风险评估。

四、患者体验数据支持获益-风险评估

（一）获益风险评估的重要因素概述

获益-风险评估为药物获益和风险的权衡。获益包括临床获益和其他方面的获益（如用药便利性、依从性等）；风险是指与药物相关的不良事件和其他不利影响。

获益-风险评估从以下几个方面进行（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，综合有

关药物获益和风险的证据和不确定性，并结合疾病的严重程度和当前未满足的临床需求，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	PED 的应用情景
治疗背景分析	<p>识别和测量患者最重要的症状、疾病对于患者造成的负担</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>
获益	<p>将 COA 的评估结果、患者偏好信息及其它 PED 信息纳入到获益的评估</p> <ul style="list-style-type: none"> • 基于 COA 的终点指标评价药物的临床获益 • 判断研究评估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，包括组间的最小差异、个体水平的变化阈值等 • PPI 提示患者对于其它方面获益的倾向
风险和风险管理	<p>将 COA 的评估结果、患者偏好信息及其它 PED 信息纳入到风险的评估</p> <ul style="list-style-type: none"> • 基于 COA 的终点指标评价药物的安全性

	<p>和耐受性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 评价安全性事件的严重程度和发生频率的临床意义 • 了解患者对于风险知情情况、患者认为风险对生活的影响、以及风险管理措施对患者造成的负担 • PPI 提供患者对风险的接受程度
<p>获益-风险结论</p>	

(二) 患者体验数据支持获益风险评估

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、主要症状、对患者生活的影响、患者对治疗的体验或对未满足需求的看法、疾病管理的优先次序、患者或相关照护者报告的结局、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，**PED** 的适用范围和作用不尽相同。

1. 药物使用的治疗背景

PED 可以提供患者对于疾病影响及现有治疗体验的观点。例如，**PED** 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、最影响日常生活质量的；了解患者的疾病负担和症状的影响。**PED** 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。

对于影响发病机制、临床症状和临床获益的评价指标尚未被充分知晓的疾病，PED 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，且临床诊疗有效性等方面的认知有限，对新药研发的临床试验设计和有效性评估带来很大挑战。作为疾病最有发言权的患者及其家属，他们的体验和观点可为疾病发生发展、疾病严重性、预后等方面的评估提供参考。

2. 药物获益-风险的证据

PED 可以对临床研究评估终点的临床相关性、获益和风险的临床意义、风险的耐受度和接受性等角度提供患者观点。

2.1 研究终点的临床相关性

临床获益的描述通常包括有效性（如生存率、严重临床结果的变化、症状的减轻、功能的改善）、效应大小（effect size）和相关的不确定性（如置信区间），治疗效果在人群中的分布情况、疗效持续时间等。对于有效性测量指标的选择，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，判断临床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（如症状的减

轻、功能的改善、生存质量的提高)为研究终点的临床试验,可以选择基于 COA 的终点指标。该指标如作为主要或关键次要终点指标,应充分说明选择依据,并提供 COA 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(例如,用药便利性、依从性等)亦可能成为患者的偏好,在获益-风险评估中占有-定权重。

2.2 获益和风险的临床意义

临床获益和潜在风险除了考虑获益程度和风险大小外,还需要探讨这种程度和大小是否具有临床意义、患者如何看待这些临床意义等,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。

有临床意义的最小差别(**minimum clinically important difference, MCID**)设定了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,应充分考虑相关指南、专家共识等公认的标准;若暂无公认的标准,则需通过收集的 PED 设定有临床意义的变化量,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。还需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。可选的方法包括锚定法、基于分布的方法等。

2.3 风险的耐受度和接受度

在判断药物风险时，应考虑不良事件的严重程度、发生频率、可逆性和耐受性的特征，以及不良事件对药物依从性的影响和潜在后果。**PED** 可以是安全性结局本身（**COA** 作为安全性终点），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可能性）、临床重要性（患者认为哪个风险对于生活的影响最大）、不良反应的耐受性、以及风险管理措施对患者造成的负担等。

患者偏好数据还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能的风险。例如，患有严重危及生命疾病的患者可能愿意承受更大的风险以换取特定的受益（如仅延长生命几个月）；而某些慢性疾病患者，现有治疗方案可稳定病情，患者已适应所患疾病及其对日常生活的影响，与现有治疗相比，对新治疗方案可能会期待更大的受益，而不可承受较高的风险。

3. 药物获益-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，考虑是否有有效的风险管理措施可控制风

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，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 PED 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）患者体验数据支持药物全生命周期的获益风险评估

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 PED 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 PED 可以开放式提问的方式，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 PED 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 COA 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；收集定量的患者偏好信息以判断患者的使用意愿和对于风险的接受程度。这些后期收集的定量 PED 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，PED 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 PED），重新评估药品的获益风险状态，从而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，以期将患者获益最大化、将风险最小化。鼓励上市后收集更多的 PED，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、结语

“以患者为中心”的研发理念应贯穿于药物研发的全生命周期。药物研发过程中，应不断收集和纳入患者体验数据，以优化药物开发计划和临床试验设计方案，将完整临床证据链与患者体验数据相结合，实现全生命周期的获益-风险动态评估，并从患者的角度出发来评估药物获益-风险比。

本指导原则鼓励申办者或其他参与方积极收集患者观点和体验，以加深对疾病的理解、增加对于药物使用的认识、以及患者对于获益和风险的需求。**PED** 支持药物研发和评价目前尚处于探索阶段，缺乏统一的分类方法、明确的研究路径和应用原则。国外已实行的措施需要结合我国的文化背

景、患者接受度和中国实际情况等因素进一步实现本土化。对于本指导原则未能覆盖的问题，鼓励申请人积极探索开发和完善 PED 收集工具和分析方法，积极与审评机构进行沟通交流，在符合科学性并具有可操作性的原则下，增加对患者体验的关注，并将其应用到以患者为中心的药物研发和评价中。

七、参考文献

- [1] FDA Guidance 1-4:Patient-Focused Drug Development.
- [2] FDA Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE.
- [3] Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.
- [4] 《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》（2022 年 1 月 4 日）.
- [5] 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.
- [6] Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making. Eastern Research Group, Inc.

June 18, 2021.

[7] 萧惠来.FDA《新药和生物制品的获益-风险评估供企业用的指导原则》介绍[J].药物评价研究,2022,45(02):210-220.

[8] 左书凝, 何春俐, 赵建中. 药物评价中的获益风险评估[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13):7.

[9] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 741-745.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health,

2016, 19(6): 741-745.

[14] FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource Last Updated: May 2, 2018.

[15] 石莉, 梁文, 金丹,等. 浅谈患者偏好在医疗器械产品受益-风险评估中的应用[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(19):3.

[16] 孙昱、文海若、汪祺. 以患者为中心的药物治疗策略[J]. 药物评价研究, 2020, 43(9):9.

[17] 刘炳林, 薛斐然. 临床试验中疗效指标观察与测量相关问题的考虑[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24):9.

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

[19] Gnanasakthy A, Margaret Mordin M S, Clark M, et al. A review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010.[J]. Value in Health, 2012, 15(3):437-442.

[20] Ari Gnanasakthy M, Margaret Mordin M S, Mpa E E, et al. A Review of Patient-Reported Outcome Labeling in the United States (2011–2015)[J]. Value in Health, 2017, 20(3):420-429.

[21] Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, et al. A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016)[J]. Value in Health, 2019, 22(2):203-209.

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