

## 【 审评规范 】

## 基于风险-效益的美国FDA药品价值评估框架分析与启示

党海霞<sup>1</sup>, 张力<sup>2</sup>, 刘骏<sup>3</sup>, 王忠<sup>3\*</sup>, 申春悌<sup>4</sup>

1. 中国中医科学院, 北京 100700

2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

3. 中国中医科学院临床基础医学研究所, 北京 100700

4. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

**摘要:** 药品价值评估框架的构建作为药物政策研究的一个新兴领域已得到广泛的关注。美国食品药品监督管理局(FDA)从2009年开始组织专家构建了以药品风险-效益评估框架为基础的药品价值评估体系, 并将其用于人用药品管理决策中。从FDA风险-效益评估框的构成、每个价值维度的评估要点以及框架的特点等方面对其进行了深度的解析, 并结合我国药品价值评估工作开展的现状, 从我国建立药品价值评估框架迫切性与必要性、以药品发现阶段为切入点构建全生命周期动态评估框架和将定性方法与定量方法相结合的框架体系构建等3个方面提出建议。

**关键词:** 药品风险; 药品效益; 药品价值; 风险-效益评估; 美国食品药品监督管理局

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2020)04-0665-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.014

## Introduction and analysis of FDA's benefit-risk drug value assessment framework

DANG Haixia<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>2</sup>, LIU Jun<sup>3</sup>, WANG Zhong<sup>3</sup>, SHEN Chunti<sup>4</sup>

1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

3. Institute of Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

4. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

**Abstract:** Construction of drug value assessment framework has gained extensive attention in the field of drug policy research. U.S FDA has been set out to establish the drug value assessment framework based on the benefit-risk evaluation since 2009. This paper systematically introduced the composition, basic elements and key assessment considerations of FDA benefit-risk evaluation framework, and also analyzed the characteristics of FDA framework. Moreover, we put forward three suggestions about the establishment of China drug value evaluation system, including (1) the necessity and urgency for establishment of drug value assessment system in China; (2) establishing a dynamic framework covering life-time evaluation beginning with drug discovery phase; (3) Combing qualitative and quantitative methods together to construct the drug value assessment framework.

**Key words:** drug benefit, drug risk, drug value, benefit-risk assessment, FDA

药品价值评估框架的构建作为药物政策研究的一个新兴领域已得到了广泛的关注。通过规范、科学、透明的药品价值评估, 可为新药的审批、临床

用药指南制定、药品定价、医保补偿, 甚至患者的选择用药提供有效支撑。国际上许多国家和地区的药品监管机构、协会或行业组织均相继根据各自的

收稿日期: 2019-11-29

基金项目: 国家食品药品监督管理总局政策研究课题(G201501)

第一作者: 党海霞(1976—), 女, 博士, 硕士生导师, 副研究员, 研究方向为中医药政策管理。Tel: (010)64089693 E-mail: danghaixia@126.com

\*通信作者: 王忠, 研究员, 研究方向为中医药临床。Tel: (010) 010-64093305 E-mail: zhongw@163.com

需求构建了多个药品价值评估框架。美国食品药品监督管理局(FDA)作为全球6大药物监管机构之一,从2009年开始着手组织专家构建以风险-效益评估为基础的药品价值评估框架,希望该框架既可作为药品审评的一个模板,也可成为解释FDA在药品审评管理决策依据的工具<sup>[1]</sup>。

2010年,在FDA讨论《处方药使用付费法案》再授权时,将构建一个改进的结构化获益-风险评估方法纳入热点问题,并在随后的2013—2017财年和2018—2022财年的《处方药使用付费法案实施计划》(PDUFA)中,对其风险-效益评估框架进行逐步完善,并将该框架整合进FDA的医用产品的监管决策过程<sup>[1-2]</sup>。本文将从FDA风险-效益评估框架的主要内容及评估要点、主要的风险与效益指标以及对我国药品价值评估框架的构建借鉴意义进行分析和总结,以推进构建符合我国药品研发和应用特点的药品价值评估体系,推进医药科技产业的创新驱动发展。

## 1 风险-效益评估框架结构及价值维度

FDA采用定性的结构化风险-效益评估框架对医用产品的上市价值进行评估。框架的关键决策维度包括:疾病背景分析、当前的治疗现状、效益、风险和风险管理,最后得出风险-效益评估结论(表1)<sup>[2]</sup>。每个维度评估过程中所涉及的技术细节参考人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)人用药品注册通用技术文档:有效性部分(M4E)的指南<sup>[3]</sup>。

表1 人用药品风险-效益评估框架

Table 1 FDA's benefit-risk framework for human drug review

评估维度	证据及不确定性	结论及原因
疾病背景分析		
当前治疗方案		
效益		
风险及风险管理		
风险-效益评估结论		

### 1.1 疾病背景

疾病背景分析是对与药品适用的目标人群最为密切或影响最大的疾病或状态的分析与评价,可从发生率、持续时间、发病率、死亡率及健康相关的生活质量等方面进行分析。这部分重点关注的是医用产品申请的适应症所涵盖疾病的各个方面,疾病对社会或公共健康影响(例如传染性疾病的控制

及或预防能力的影响)也应在这部分进行分析。

### 1.2 治疗现状

治疗现状是对目标人群当前主要治疗方案的描述,例如使用频率最高或临床指南中推荐的疗法。应从有效性、安全性、耐受性、便利性或使用偏好等方面对治疗现状进行分析,并提出新的临床治疗需求。对于有多个不同类别药品治疗的疾病,采用分组或按药品类别进行简化评估。在目标人群中,临床实践或临床指南推荐其他干预手段(如药物和手术治疗、超说明书用药以及其他非药物治疗等)也在这部分进行评估分析。

### 1.3 效益

框架中的效益是对临床研究结局指标的综合分析(如,控制哮喘的效益可采用哮喘发作和住院的频率以及哮喘相关的死亡人数)。如采用替代结局指标,需解释替代指标预测临床效益能力及基础。效益也涵盖了药物重要特点,如便利性(一个更为方便的剂量方案或给药途径)可以改善患者的依从性,或者对除患者以外的人群带来的获益(疫苗的群体获益)。通过以下4方面的评估、识别药物的重要效益:(1)效益的临床意义(延长生命、治愈、改善疾病、缓解症状、改善患者依从性、生命质量或功能的改善、预防疾病进展、预防传染、诊断);(2)和对照组比较,临床效果绝对差异的大小。同时提出,特殊情况下和对照组比较相对差异也有意义(如果治疗组和对照组的响应率分别是20%和8%,那么绝对差异为12%,相对效果为2.5);(3)关键效益的时间(起效时间、持续时间);(4)关键效益变异:应考虑相关的亚组人群,例如年龄、性别、器官功能、疾病严重程度或遗传多态性。

同时,效益的评估也应综合考虑研究设计、数据收集的完整性和随访的时间、临床研究的数量及不同研究结果之间的一致性、效益与暴露的关系、临床研究结果向临床实践的转化能力、替代指标预测目标人群效益能力等。

### 1.4 风险及风险管理

框架中的风险包括不良事件或其他与医用产品有关的不利影响,涵盖了药物间相互作用、非临床数据中发现的风险、对患者之外人群的风险(例如,胎儿、药品的制备和管理人员)和基于药理类别和药品可预测的风险以及药物误用、滥用或转移的风险。框架指出,在识别药品的关键风险时,考虑的要素包括(1)风险的严重程度、频率、可逆性、耐受性:在评价重要风险时,风险的频率主要采用与

对照组(安慰剂或阳性对照)的绝对差值表示,特殊情况下,也可采用相对差异表示;(2)监测、最小化和风险管理的能力;(3)重要风险在亚组人群中的差异,例如年龄、性别、民族、体质量、器官功能、疾病严重程度、并发症、伴随的疾病和治疗及遗传多态性;(4)在纳入研究人群中不良事件的时间过程:例如,不良事件出现的时间及解决方法、不良事件发生的频率是否在用起始最高,随后逐渐降低,或者是相对恒定,或者随着累积暴露量增加而增加等。

同时,FDA指出风险分析中应该包括对每个重要的风险证据的优点、局限性和不确定性及上述信息的意义的分析评价。此外,在风险评估中,研究设计(例如阳性对照、安慰剂对照、盲法、无对照)、充分的风险评估(患者的数量、试验的数量与设计、暴露的时间、监测的频率)、为解决安全性问题开展的研究(如解决一个非临床研究发现的问题而开展的眼科检查)、所收集数据的完整性和随访时间、目标剂量亚组人群患者的数量、不良事件发生的机制、可能影响风险的患者特征信息的完整性(吸烟史、伴随用药)、不同研究结果之间的一致性、暴露和风险之间的关系(血药浓度)、临床研究结果向临床实践的推广性等因素也要纳入综合评价。而且,应提出每个关键的风险的针对性的管理方法,同时要解释这些方法可以确保药品的风险能够恰当管理的原因。

### 1.5 风险与效益的综合评价

人用药品风险-效益评估框架(表1)最后1行的风险-效益总结评估是在对提交的证据总结与评价基础上,整合风险与效益的分析、可适用的法律及管理准则后,对整个评估做出的简洁明了、推理严谨的总结,以便清晰地解释审评决策的原由。FDA指出评估总结中也应包括采用标签说明及其他风险管理措施的原因。对于需要在上市后提供更多信息,进一步明确风险与效益的药品,综合评价中应包括上市后的要求及承诺。此外,FDA指出当审评团队中对药品的科学性或临床判断有不同的观点时,必须在评估总结中记录并解释这个分歧是如何解决及最后决策。

## 2 FDA结构化风险-效益评估框架构建的特点

### 2.1 采用定性方法构建评估框架

随着决策学和卫生经济学领域的研究方法应用到药品监管决策,监管人员、制药企业及其他利益相关方则开始讨论如何将定性与定量的方法用

于药品价值的评估。一些人主张用定量的风险-效益评估方法对风险和效益量化、赋予权重。FDA认为这种典型的定量决策模型需要在评估过程中将评估要素的风险和效益赋予数字化的权重,但这些数字化的判断经常是主观而有争议的。这种主观的判断和假设将不可避免地体现在定量的决策模拟中,并影响最终评估。FDA指出依赖一个相对复杂定量模型,将模糊而非阐明监管机构的想法。但是,FDA也承认风险-效益评估中某些要素的定量是支持决策过程的重要部分。但其之所以采用了结构化的定性方法,旨在支持当前FDA在风险-效益评估中对关键评估因素的识别和各方的沟通,并利用这些信息形成监管决策。

FDA认为定量的风险-效益评估将不可能替代风险管理及复杂决策。但同时,FDA承认风险-效益评估中采用正式的定量或半定量的方法可使FDA的这种最具挑战性的管理决策更具价值,未来可能会在风险-效益评估中考虑采用更多定量的方法,特别是ICH M4E(R2)指南中提到的定量方法。但前提要确保这些模型可以准确地反映评估系统的不确定性及可变性。在构建模型时,开展充分的敏感性分析。

### 2.2 采用回顾性案例研究方法构建框架

FDA在构建风险-效益评估框架时,希望框架可以如实地反映FDA的思维过程以及在监管决策时如何权衡信息。因此,FDA研究评估框架构建时,着重对以往的审批案例,采用回顾性案例分析方法构建基础框架。在框架结构搭建过程中,研究团队采访了参与特定监管决策的每个评审学科以及决策机构所在的新药评审及管理办公室,全面了解并分析影响监管建议和决策的效益和风险核心考量要点,并以此为基础系统搭建框架。

### 2.3 框架整合进FDA药品审批文件及工作流程中

FDA在结构化风险-效益评估框架构建之初,便尝试应用于药品审批过程中。2012年,FDA便采用了6个新分子实体以设计和检验框架可能采用的实施方法。审批团队在评审过程中就尝试发现药品重要的获益与风险。随着审评过程的推进,风险-效益框架也得到优化,反映了审评中已解决的问题和新出现问题。在PDUFA V中的人用药品审评过程中,FDA药品评价与研究中心和生物制品研究中心就努力推进风险-效益评估与沟通,承诺将风险-效益评估框架整合进审批过程及其文件。同时,FDA也承诺启动第三方评估FDA风险-效益框架的

执行情况。FDA在PDUFA VI中就继续施行结构化风险-效益评估做出承诺,包括参与召集各利益相关方举办的会议、发布新药及生药制品风险-效益评估指南草稿、继续修订相关的手册及SOP以整合风险-效益评估的方法,并于2021年开展风险-效益评估框架实施情况的第二轮评估<sup>[2]</sup>。

## 2.4 药品全生命周期的评估

FDA在构建风险-效益评估框架设计之初,就提出此框架必须能够解决药品生命周期中任何时间点所面临的风险-效益决策挑战的要求,为审评工作提供有效的技术支撑,即药物开发阶段,重点在于识别未被满足的患者需求;临床试验阶段,需关注选择的研究终点、临床结局评价的形成与修正;药品上市后,随着药品的风险和效益信息的持续产生,申办方和FDA均继续对已上市药品开展评估。而且,上市后药品证据信息可通过监测或药物警戒产生,构成决策的证据将多样化。对于上市前审批中已经发现的严重安全性问题,随着上市后证据体的累积,风险的不确定性将会随着时间的推移而逐渐明确<sup>[4]</sup>。因此,FDA也在探索如何促进风险-效益评估框架支撑上市后的风险-效益评估。

## 2.5 患者为中心的风险-效益评估

在产品开发过程中收集患者经历数据,可有效地支撑临床试验设计。FDA认为患者经历的疾病症状信息可以为申办方和FDA的审评团队认识疾病提供重要的参考。患者偏好和风险耐受信息则有助于了解新的产品和治疗选择的获益。而这些信息在药品复杂的风险-效益评估监管中非常有用。因此,FDA已经采取一套系统的方法推进患者和看护人员信息的收集并有效地整合进监管决策中。获取和整理患者意见的方法包括偏好评估、患者报告结局指标以及和患者建议团体的讨论。每种方法都可以很好地设计和实施以从不同偏好的目标人群中获取数据。

鉴于患者、医生、申办方和监管者对风险的承受力不同,FDA认为将患者偏好纳入风险-效益评估时,必须确保对风险和效益的解释是主观的。从2012年的开始,在PDUFA V框架中,FDA便着手召集了一些疾病特有的患者为中心的药品开发会议以收集患者的观点和经历信息。到2017年末,FDA主导召开的这类会议达到24次<sup>[5]</sup>。同时,FDA采取正规的方式将一些外部机构召开的其他疾病领域的以患者为中心的药品研发(patient focused drug development, PFDD)会议纳入FDA的决策管理中。

同时,FDA在21世纪治疗法案和PDUFA VI中承诺在风险-效益评估中继续推进PFDD。

## 3 对构建我国药品价值评估框架的启示

建立贯穿药品全生命周期的临床价值评估框架和体系是全球药品监管与决策的核心技术内容,对实现药品全程监管与药品分类管理具有十分重要的意义。但目前我国药品价值评估体系建设相关研究仍处于起步阶段,药品价值评估框架属于空白。如何借鉴美国FDA药品价值评估框架,建立符合我国国情及药品研发现状的价值评估框架与体系,笔者提出以下3点建议。

### 3.1 尽快建立符合我国药品保障供给与需求现状的药品价值评估框架

统观目前国际上药品价值评估体系,以其应用目的看,主要分为两类:一类以是药品的“经济价值”为体现的评估体系,这类药品价值框架主要用于药品的定价及上市后的补偿,美国临床与经济评价研究所(Institute for Clinical and Economic Review, ICER)、英国国家健康临床优化研究院(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)等多属于此类;另一类则是以药品“临床价值”为核心的评估框架体系,其本质是在药品的有效性(效益)和安全性(风险)之间的权衡,这类型的框架主要用于药品的审评审批及上市后药品的监管中,如FDA、欧洲药物局等基本上属于此类。但无论评估服务对象与目的为何,其根本价值仍是药品的临床价值有多大,是否满足了临床需求,患者的获益大于风险。

虽然我国从2007年就提及应重视药品上市价值评估,但迄今我国药品的价值评估工作仍处于起步阶段。2007年颁布实施的《药品注册管理办法》中强调鼓励新药创制,提出“国家食品药品监督管理局可以组织对药品的上市价值进行评估”;2013年国家食品药品监督管理局《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》中提出“探索建立上市价值评估制度”的意见<sup>[6]</sup>;2019年,印发的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中,对中成药的评价更是提出“探索建立以临床价值为导向的评估路径”<sup>[7]</sup>。但目前我国系统的药品价值评估框架的仍处于空白阶段,从药品发现、研发、上市许可、上市后的再评价,直至药品的定价、基本药物目录和医保目录的遴选等过程仍采用的是以大规模的专家共识为基础产生。加之当前,我国无论是药企还是科研机构,药品的研发整

体能力与欧美等国家仍有很大差距,药品研发原始创新能力迫切需要得到进一步提升。因此,急需建立以临床价值为核心、指导性的药品价值评估框架,提升研究人员对新药创新方向的选择、引导医药资源合理配置、促进药品供给侧结构性改革。

### 3.2 评估框架应从指导药品发现阶段为切入点的全生命周期动态评估

包括FDA在内的国际上现行采用药品价值评估的框架的重点是基于有效性和安全性数据累积的证据的风险-效益评估。但在我国,药品价值评估框架除关注患者的临床获益与风险外,应向前、向后双方向延伸。向前延伸,应从药物的发现阶段开始,指导企业和科研人员如何识别和发现药品的价值,采用什么样的原则和标准,评估的要素涵盖哪些内容,提升我国药品的创新能力。特别是我国中药临床价值的评估,应从组方的筛选及人用经验的评价等阶段就介入,应涵盖组方、药品质量、临床前研究、临床研究及上市后研究。向后延伸,应涵盖药品的定价、基药和医保目录的遴选等药品补偿机制等环节。在评估过程中,针对各个阶段的不同价值内涵、不同决策目标进行动态评估。

### 3.3 建立定性定量评估方法相结合的药品价值评估框架

国际上,许多研究机构和协会根据各自的需求,建立了药品价值评估框架。FDA采用定性的方法构建药品价值评估框架,但并没有否定未来结合应用定量评估方法的可能性。欧洲药物局在其前期的研究报告中,推荐多目标决策、决策树、贝叶斯统计等3种方法的合理应用,并指出定性评估框架是定量评价的基础<sup>[8]</sup>。因此,在我国药品价值评估框架及评估路径的构建中,也应注重定性定量相结合,以定性求思维的共性,以定量求透明和客观。

## 4 结语

今后将是我国进一步深化药品审评审批制度改革的关键阶段,推进以“临床价值”为导向的药品价值评估制度及框架体系的构建,不仅可有效地提升我国新药创制内生动力,激发创新活力,也可推

进我国推进药品审评机制改革与完善,使我国药品审评管理与决策更加透明、合理、符合科学规范。

## 参考文献

- [1] U. S. Food and Drug Administration. PDUFA V implementation plan: structured approach to benefit-risk assessment in drug regulatory decision-making [EB/OL]. (2013-02) [2019-11-15]. <https://www.fda.gov/media/84831/download>.
- [2] U. S. Food and Drug Administration. PDUFA VI Implementation plan: benefit-risk assessment in drug regulatory decision-making [EB/OL]. (2018-03-30)[2019-11-15]. <https://www.fda.gov/media/112570/download>.
- [3] ICH. Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH [EB/OL]. (2016-06-15) [2019-11-15]. [https://database.ich.org/sites/default/files/M4E\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf).
- [4] U. S. Food and Drug Administration. Benefit-risk assessment throughout the drug lifecycle: FDA discussion document [EB/OL]. (2019-05-03) [2019-11-15]. [https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/discussion\\_guide\\_b-r\\_assessment\\_may16\\_0.pdf](https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/discussion_guide_b-r_assessment_may16_0.pdf).
- [5] U. S. Food and Drug Administration. FDA-led patient-focused drug development (PFDD) public meetings [EB/OL]. (2019-09-27) [2019-11-15]. <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/fda-led-patient-focused-drug-development-pfdd-public-meetings>.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见 [EB/OL]. (2013-02-22)[2019-11-15]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/78576.html>.
- [7] 中华人民共和国中央政府. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26) [2019-11-15]. [http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content\\_5445336.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm).
- [8] European Medicine Agency. Benefit-risk methodology project: work package 2 report: applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment [EB/OL]. (2010-08-31) [2019-11-15]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benefit-risk-methodology-project-work-package-2-report-applicability-current-tools-processes\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benefit-risk-methodology-project-work-package-2-report-applicability-current-tools-processes_en.pdf).