

## 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

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 美国食品药品监督管理局(FDA)于2021年9月发布了《新药和生物制品的获益-风险评估供企业用的指导原则》(草案), 详细介绍了FDA目前采用的新药审评的获益-风险评估的“获益-风险框架”方法。该指导原则用最大的篇幅讨论了新药注册申请人为FDA获益-风险评估提供信息、上市前应采取的行动, 也简要介绍了上市后应采取的措施。中国目前还没有类似的指导原则, 详细介绍FDA该指导原则, 期望对国内药品监管部门的新药和新生物制品的获益-风险评估有所启迪, 特别是对药品注册申请人在新药和新生物制品全生命周期, 尤其是在开发过程中, 为药品监管部门提供获益-风险评估信息的行动有帮助, 从而有益于加速药品审评的进程以及对申报药品做出准确审评结论。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 新药; 生物制品; 获益-风险评估; 获益-风险框架; 指导原则

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)02-0210-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.002

## Introduction to FDA's *benefit-risk assessment for new drug and biological products guidance for industry (draft)*

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** FDA issued *benefit-risk assessment for new drug and biological products guidance for industry (draft)* in September 2021. The guidance details the Benefit-Risk Framework approach for benefit-risk assessment of new drug review currently adopted by FDA. The guidance discuss the activities that new drug registration sponsors should take in premarket in order to provide information for FDA benefit-risk assessment, and also briefly introduce the measures that should be taken in postmarket. At present, there is no similar guidance in China. This paper introduces the guidance of FDA in detail, hoping to enlighten the benefit-risk assessment of new drugs and biological products by China's drug regulatory authorities, especially for the activities of drug registration sponsors to provide benefit-risk assessment information for drug regulatory authorities in the whole life cycle of new drugs and biological products, especially in the development process. Thus, it is beneficial to accelerate the process of drug review and make accurate review conclusions for the declared drugs.

**Key words:** FDA; new drug; biological product; benefit-risk assessment; Benefit-Risk Framework; guidance

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2021年9月发布了《新药和生物制品的获益-风险评估供企业用的指导原则》(草案)<sup>[1]</sup>。该指导原则主要是向药品注册申请人(下文简称“申请人”)说明FDA为了做出新药和新生物制品的某些上市前和上市后监管决策, 如何进行获益-风险评估, 以及申请人应如何通过开发项目的设计和实施为FDA的获益-风险评估提供信息。

中国目前还没有类似的指导原则, 本文详细介绍FDA该指导原则, 期望对国内药品监管部门的新药和新生物制品的获益-风险评估有所启迪, 也对申请人在新药和新生物制品开发过程中, 为药品监管部门提供获益-风险评估信息的行动有所帮助, 从而有益于加速审评的进程以及对申报品种做出准确结论。

### 1 该指导原则的前言

该指导原则的目的是向药品申请人和其他利

收稿日期: 2022-01-06

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

益相关者阐明,FDA对根据《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act)第505(c)节提交的新药申请(new drug applications, NDA),以及根据《公共卫生服务法》(Public Health Service Act, PHS Act)第351(a)节提交的生物制品许可证申请(biologics license applications, BLA),做出某些上市前和上市后监管决策,如何考虑药品的益处、风险和风险管理措施。该指导原则首先阐明了药物评价和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)以及生物制品评价和研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)获益-风险评估的重要考虑因素,包括如何使用患者体验数据进行获益-风险评估。然后讨论了申请人如何通过开发方案的设计和和实施,为FDA的获益-风险评估提供信息,以及他们应如何在上市申请中提供获益和风险信息。它还讨论了FDA和申请人之间,与NDA或BLA开发相关的获益-风险的互动机会。该指导原则最后给出了获益-风险评估的其他考虑,这为上市后的监管决策提供了依据。

在该指导原则中,术语患者体验数据(patient experience data)包括(1)由任何人(包括患者、患者家属成员和家庭护理人员、患者权益组织、疾病研究基金会、研究人员和药物生产商)收集的数据,以及(2)旨在提供患者对疾病或状况体验的信息,包括:(a)这类疾病或状态或相关治疗对患者生活的影响(包括身体和社会心理影响),(b)患者对这类疾病或状态的治疗偏好。

该指导原则适用于从上市前批准到上市后状态,为支持有关NDA或BLA的某些监管决策,而进行的获益-风险评估。这包括有关批准的任何监管要求的决策,例如在批准的说明书中包含加框警告、上市后研究要求和承诺以及风险评估和缓解策略(risk evaluation and mitigation strategies, REMS)。这些监管决策是根据特定的,适用的法律和监管机构及标准做出的。该指导原则涉及其中一些机构,但并未试图列出或涉及的所有些机构。

该指导原则不直接涉及整个药物开发生命周期中,可能发生的其他监管决策,例如关于研究性新药(investigational new drug, IND)首次人体试验和扩大使用申请的决策,这也可能需要FDA考虑关于研究性或上市药物的益处和风险信息。然而,该指导原则中讨论的设想可能仍然与这些其他类型的决定相关。

FDA根据2017年《FDA再授权法》(FDA

Reauthorization Act)标题I下,《处方药使用者收费法》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)第六次授权的目标以及《21世纪治疗法》(21st Century Cures Act)第3002(c)(8)节的要求,制定了该指导文件,颁布了关于使用相关患者体验数据和相关信息,为监管决策提供信息的指导原则。该指导原则借鉴并符合国际协调理事会(International Council for Harmonization, ICH)的“M4E(R2):通用技术文件(Common Technical Document, CTD)-有效性”[ICH M4E(R2)]供企业用的指导原则<sup>[2]</sup>。

## 2 FDA的新药和生物制品获益-风险评估的方法

### 2.1 监管背景

根据FD&C Act,对于批准在美国上市的新药,FDA必须确定该药物在产品说明书中规定、推荐或建议的条件下使用,是安全有效的。按照这一标准证明有效性,需要实质性证据(substantial evidence)表明,该药物具有其声称或表示具有的效应<sup>[3]</sup>。因为所有药物都可能产生不良反应,证明安全性需要显示药物的益处大于风险。只有在证明产品“安全、纯净和有效”的情况下,才颁发生物制品许可证。效力(potency)长期以来被解释为包括有效性(effectiveness)。FDA还一般认为有效性的“实质性证据”对于支持许可证发放是必要的。“实质性证据”标准是指证明药物有益证据的质量和数量,见《提供人用药品和生物制品有效性临床证据》供企业用的指导原则<sup>[3]</sup>。FDA还发布了1份关于该主题的公开解释指导原则草案,题为《证明人用药品和生物制品有效性的实质性证据》<sup>[4]</sup>。最终,该指导原则将代表FDA对该主题的看法。

因此,获益-风险评估被纳入FDA的新药和生物制品上市申请的监管审评。从广义上来说,在FDA药品监管背景下的获益-风险评估是对在批准的产品说明书中所述的使用条件下,药品的益处(及其不确定性)是否超过风险(及其不确定性和风险管理方法),做出基于信息的判断。就该指导原则而言,关键益处是对开发方案研究中,主要和其他临床重要终点一般评估的有利效应;关键风险是指从临床和(或)公共卫生角度来看,就其频率和(或)严重程度和(或)严重性而言,非常重要的不利效应。获益-风险评估考虑申请人在NDA或BLA中提交的安全性和有效性的广泛证据,以及许多其他因素,包括药物拟用于治疗或预防疾病的性质和严重性、其他可用疗法的益处和风险,以及确保该药物的益处大于其风险所需的任何风险管理方法。

当药物的益处被确定为具有临床意义,并且该药物的安全性特征良好且未发现严重的安全风险时,新药的获益-风险评估可能很简单。在确定或预期存在潜在严重安全风险的情况下,如威胁生命或与有意义的发病率相关的风险,获益-风险评估变得更具挑战性。在这些情况下,做出基于信息的判断,即药物具有良好的获益-风险特点,需要确定该药物的益处和风险已充分描述,并且如果该产品获得批准,对适应症人群的益处将超过安全风险。这种确定需要对现有证据的充分评估,识别数据差距,并仔细考虑一系列复杂的因素,包括疾病的严重程度、患者人群和现有治疗状况。

在预计有严重风险的情况下,某些发现可能支持有利的药物获益-风险特点,从而支持批准。如果药物在严重或危及生命的疾病或状态的最重要临床结果中,清楚表明有直接和有意义的益处,FDA可确定该药物具有良好的风险特征。或者,可以确定该药物具有超过当前可用治疗的特殊的重要优势(如对现有治疗无效的患者有效,或可治疗当前疗法未解决的重要临床结果)。有利的获益-风险评估可能还需要,证明采用适当措施,上市后可将风险控制在此可接受的水平。最后,在某些情况下,可以通过确定获益大于风险的亚人群(如以疾病严重程度、遗传、病理生理或历史等因素为特点),确立有利的获益-风险评估(即使在更广泛的人群中并不是这样),然后将药物说明书的适应症指向该人群。这也可能适用于迅速缓解症状或改善患者功能的药物,如在开始用药后不久没有获益的患者,可以停止用药并降低其个人风险。

整体获益-风险评估与个体评估之间可能存在矛盾。所谓整体获益-风险评估是指对预期患者群的评估,而个体评估是指处方医生和患者对单一患者具体情况和条件的评估。例如,FDA可能得出结论,如果一种药物获得批准,群体的严重不良事件的预期频率(如果获得批准)将超过该药物的益处,即使一些患者可能愿意接受这类风险。例如,当药物的益处不大,并且很难预测或减轻严重的、不可逆的不良事件时,就会出现这种情况。如果能够确定最有可能获得最大获益、最小风险或两者兼而有之的个体或亚群,则对预期人群的获益-风险评估,很可能是有利的,并且可使患者及其医疗保健提供者个人决定,得到更好的信息。

在某些情况下,如在对用于诊断和治疗传染病的药物或被确定为受管制药品的药物审评时<sup>[5]</sup>,

FDA的获益-风险评估包括目标患者群和其他人群的更广泛的公共卫生考虑因素,如与误用、意外接触相关的风险,或疾病传播。

FDA的获益-风险评估包括具体案例的科学和医学的多学科评估,考虑以下4点。

(1)药物使用的治疗背景:包括药物拟用于预防、治疗、治愈、缓解或诊断疾病的性质和严重程度,以及当前可用治疗,满足患者需求的程度。在需要确定与药物相关的严重风险是否被证明的益处所超过的情况下,治疗背景尤其重要;如果没有可用的治疗方法,或者可以证明比可用的治疗方法有明显优势,如通过证明药物对可用治疗无效的患者有效,则更大的风险可能更容易被接受。当药物用于治疗有许多风险较小治疗方案可供选择的疾病时,或者当评估预防性用药,而目标人群可能是健康人时,FDA对潜在严重风险或毒性的容忍性可能较低。

(2)在上市前申请中提交和(或)在上市后环境中产生的证据:可使FDA了解该药物的益处和风险。证据来源包括临床数据、非临床数据、患者体验数据、产品质量信息、不良事件的自发报告和流行病学数据。

(3)关于药物益处和风险的不确定性:尽管通过精心的研究设计和实施可以减少不确定性,但在监管决策时,现有大量证据中的一些不确定性是不可避免的,如罕见严重不良事件的频率或药物的有效性是否在长期使用中持续。通过对这种不确定性的适当考虑,FDA采用科学评估和监管判断,确定药物的益处是否大于风险,以及是否需要并能够解决或缓解这种不确定性的额外措施。获益-风险评估的不确定性将在“3.2”节中进一步讨论。

(4)FDA减少不确定性和管理风险的监管选择:监管考虑的例子包括要求在上市前或上市后进行额外的临床研究,以进一步显示安全性、有效性或剂量反应的特点;增加产品质量信息;上市后观察研究或增强药物警戒;说明书内容(如使用限制);或者REMS。

## 2.2 FDA的获益-风险框架

FDA进行和沟通获益-风险评估的工具是新药审评的获益-风险框架<sup>[6-7]</sup>。获益-风险框架提供了结构化的定性方法,用于识别、评估和交流获益-风险评估中的重要考虑因素:(1)首先概述与治疗背景相关的评估的重要方面,包括对“疾病分析”和“当前治疗选择”的分析,然后评估具体产品的“获益”

和“风险和风险管理”。(2)对上述每个方面的2个重要的输入信息:与获益-风险评估最相关的“证据和不确定性”,基于证据及其力度的“结论和理由”,以及每个方面发现的潜在意义。证据和不确定性不仅与药物的益处和风险有关,也与疾病分析和当前治疗选择有关。(3)最后,概述“关于获益-风险的结论”,综合有关药物益处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患者的需求,考虑这些证据和不确定性。

FDA目前在其NDA和BLA审评培训、流程和模板中纳入了获益-风险框架,以支持获益-风险评估的実施和沟通。CDER通过多学科审评纳入获益-风险评估,自2013年以来,已将获益-风险框架纳入其新的BLA和补充评估的临床审评模板中。自2015年以来,CDER已将获益-风险框架整合到其临床审评和决策备忘录模板中。2019年,作为新药监管方案现代化的一部分,CDER为上市申请(NDA和BLA)审评制定了新的综合审评流程和模板<sup>[8]</sup>。该模板包括多学科、基于问题的部分,突出重要问题并解决其对获益和风险的影响。该模板还呈现了获益-风险框架,作为第1节“执行摘要”的组成部分<sup>[7]</sup>。

表1 FDA对NDAs、BLAs和有效性补充申请上市前获益-风险评估的重要考虑因素示例

Table 1 Examples of important considerations for FDA's premarket benefit-risk assessment of NDAs, BLAs, and efficacy supplements

获益-风险框架	重要考虑因素
疾病分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>建议适应症的使用背景:预期医疗用途、目标患者群、治疗针对的疾病方面(如症状负担)</li> <li>与预期人群最相关或对预期人群影响最大的适应症疾病方面(如发病率、持续时间、患病率、死亡率、与健康相关的生活质量、结果的重要差异或亚人群的严重程度)</li> <li>该疾病对公共卫生的影响</li> </ul>
目前的治疗选择	<ul style="list-style-type: none"> <li>了解当前批准的治疗和标准治疗,包括疗效、安全性、耐受性和其他限制(如对治疗无反应或不耐受的亚群,治疗与姑息的目的)</li> <li>用于预期人群的其他干预措施的有效性和安全性,如超说明书使用的药物或其他非药物干预措施</li> <li>对新疗法在疗效、安全性、耐受性、现有治疗负担等方面的医疗需求</li> </ul>
获益	<ul style="list-style-type: none"> <li>临床试验的优势/局限性,包括设计,以及对评估药物疗效的潜在影响</li> <li>研究终点的临床相关性:测量或预测对患者重要的临床结果的能力</li> <li>临床获益说明,包括但不限于: <ul style="list-style-type: none"> <li>效应的性质(如生存率、严重后果的减少、症状的减少、症状获益与患者的相关性)</li> <li>效应强弱和相关的确定性(如置信区间),包括对临床重要性的解释</li> <li>临床试验人群中治疗效应的分布(例如,即使平均反应不大,患者仍能获得较大的益处,如长期生存或症状显著改善)</li> <li>效应的时间进程和持久性</li> <li>与其他疗法合用研究时,该药物的益处</li> <li>获得较大益处的特定亚群</li> </ul> </li> <li>未满足需求的特定亚群获益(如对现有疗法没有充分反应的患者)</li> <li>在所有可能被处方该药物人群已证明的获益的普遍性(例如,临床试验中未广泛研究的老年患者或合并症患者)</li> <li>药物的重要特征(如给药方案或给药途径不难接受)</li> </ul>

FDA对药物益处和风险的看法,通常是具体产品咨询委员会会议上讨论的题目。FDA可使用获益-风险框架向委员会或公众,传递有关药物获益-风险评估的重要考虑因素。

### 3 FDA药品和生物制品上市前获益-风险评估的重要考虑因素

#### 3.1 重要考虑因素概述

从获益-风险框架方面可以看出,FDA的获益-风险评估综合了许多不同的考虑因素。表1提供了评估中可能包含的考虑因素示例。任何考虑因素的相关性和相对重要性取决于申请的具体细节。

#### 3.2 不确定性对获益-风险评估的影响

FDA的获益-风险评估仔细考虑现有证据的力度和质量,并在获益-风险框架的各个方面考虑遗留的不确定性。可能影响获益-风险评估的不确定性包括但不限于以下7个方面:(1)对患者群和疾病自然史科学认识的局限性,如由于患者群的疾病表现和进展的异质性,或缺乏对风险因素或预后生物标志物的识别。(2)方案或研究设计的各个方面,如人群、对照选择、终点、持续时间和数据来源,以及临床研究和实际使用之间的任何差异。(3)基于抽样(统计不确定性)或试验问题(如数据缺失、

续表1

获益-风险框架	重要考虑因素
风险和风险管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>•关于安全性证据的优势/局限性,以及对评估药物风险的潜在影响[如由于数据库规模和(或)暴露时间有限,缺少重要的亚群]</li> <li>•观察到的不良事件或安全性信号及其临床重要性,包括:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○不良事件的严重性、发生的可能性、可逆性、效应强弱的估计及其不确定性(如置信区间)</li> <li>○预测、监测和(或)预防不良事件的能力</li> <li>○不良事件对药物依从性的影响和潜在后果</li> </ul> </li> <li>•药物暴露与风险之间因果关系的确程度</li> <li>•可能对药物安全性或有效性产生负面影响的产品质量问题的潜在影响</li> <li>•与临床试验相比,上市后可能出现的预期安全性差异(如由于适当监测的可能性较小,或在安全事件风险较高的患者中使用)</li> <li>•误用或意外暴露的可能性,以及相关的不良后果</li> <li>•建议的风险管理方法可能的有效性(如可以采取降低风险的临床试验证据)</li> </ul>
关于获益-风险的结论	<ul style="list-style-type: none"> <li>•关于证据质量和力度的总体结论,以及关于获益和风险遗留的不确定性</li> <li>•治疗背景如何影响获益、风险和不确定性的评估</li> <li>•获益和风险在总体适用人群的相对重要性,但也要考虑个体患者的观点</li> <li>•获益和风险发生的时间过程(如考虑可能需要数年才能累积的获益,开始后不久可能发生的不良事件)</li> <li>•患者和提供者清楚地评估药物益处(如症状缓解、生物标志物改变)的能力,从而影响治疗决定(如果没有达到足够的反应,则停止用药)</li> <li>•最有可能经历严重不良事件的患者,是否也最有可能经历有意义的益处(例如,如果不良事件显示在药理学的靶上)</li> <li>•是否可以在产品说明书中充分传递获益和风险,以支持患者和提供者知情的个体获益-风险评估</li> <li>•是否需要说明书某些内容(如加框警告)和(或)REMS,支持有利的获益-风险评估</li> <li>•是否需要上市后研究或临床试验,评估已知的严重风险或严重风险信号</li> </ul>

方案依从性差等)导致的估计效果变异性的获益或风险估计的可靠性。(4)对可能与现有疗法合用的该药物的作用了解有限(如潜在有益的辅助作用、潜在的不良反应相互作用等)。(5)建议的风险管理策略(如患者监测),未在临床试验中研究,或已在临床试验中研究,但在实践中可能难以实施。(6)有关疾病负担和未满足医疗需求、潜在获益的意义以及风险权衡和不确定性的可接受性的患者信息(patient input)有限。(7)在药物生产过程中引入新技术或控制策略,或与产品处方或生产相关的其他潜在问题。

如第4节进一步的讨论,在产品开发阶段,仔细注意试验设计,可以预见并可能避免许多不确定性来源。在其他情况下,只有在试验证据产生后,不确定性才变得明显,例如出现非预期的安全信号。在这些情况下,识别涉及这些不确定性的信息,对于支持获益-风险评估变得尤为重要。

治疗背景在FDA评估不确定性的可接受性中起着重要作用。对于拟用于治疗未满足需求的严重疾病的药物,FDA可能在批准时接受获益或风险的较大不确定性,例如通过加速审批途径<sup>[9]</sup>。在其他一些情况,例如拟用于治疗非严重疾病的药物且

存在其他治疗选择的情况下,FDA不太可能接受获益或风险同样大的不确定性。

在罕见疾病的药物开发方案中,较高度度的不确定性是常见的,在这种情况下,疾病的患病率以及由此产生的研究规模的限制,可能限制安全性和疗效特点的准确性。FDA认识到当一种药物被开发用于治疗很少或没有批准的治疗方法的严重疾病时,如果满足实质性证据标准,则较大的不确定性或较大的风险是可以接受的。因此,FDA通常在这些情况下采取较大的监管灵活性,特别是接受样本量较小的临床试验。这种灵活性意味着,为了尊重患者参与研究的意愿,重要的是要最大限度地发挥这类临床试验的潜力,从药物开发的早期阶段开始,就为药物的益处和风险提供可解释的科学证据。在小样本研究中,通过最小化偏倚和最大限度地提高试验设计特征(如随机化、盲法、富集方法和足够的试验持续时间)的精确度,优化患者贡献<sup>[10]</sup>。

### 3.3 患者体验数据在FDA获益-风险评估中的作用

FDA认识到有意义的患者信息能够为药物开发和监管决策提供依据的重要性,包括在FDA的获益-风险评估中。患者是疾病或状态经验的专家,他们是医疗结果的最终利益相关者。患者体验数据

可以在整个药物生命周期的获益-风险评估的几乎每个方面,都可为FDA提供信息,包括:(1)治疗背景,如疾病及其治疗对患者的影响;患者对可用治疗和未满足医疗需求的看法;加强对疾病或状态自然史的了解,包括进展、严重性、慢性长期性。(2)最有意义的潜在获益。(3)风险和不确定性的可接受性。(4)风险缓解工作的价值和负担。

如果在药物开发方案中使用方法合理且适合目的的<sup>[1]</sup>数据收集工具,收集患者体验数据,则所收集的数据可提供有关药物的益处和风险及其对患者重要性的直接证据。在上市前审评期间,FDA在审查文件中说明,相关患者体验数据是否作为申请的一部分提交,以及相关信息是否未在申请中提交,但已通知FDA审评。

如第2节所讨论的,FDA必须权衡患者的观点和它必须做出的关于药物对患者群整体获益-风险的判断。例如,即使一些患者可能从某种药物获益,并表示希望获得某种药物,但如果FDA得出结论认为,该药物可能对整体适应症人群造成较大的伤害,FDA也不会批准该药物。例如,如果该药物具有重大风险,则获益可能有限,而且也没有办法确定那些可能通过使用预测性生物标志物或其他手段受益的个体。尽管如此,FDA还是仔细权衡并考虑患者的观点。当患者表示治疗其疾病,获益对他们很重要时,这将促使FDA做获益程度的评估。

#### 4 为获益-风险评估提供信息的上市前的开发行动

申请人在药物开发过程中所做的决策和行动,以及产生的支持其上市申请的证据,都可能对FDA的获益-风险评估有重要影响。可能影响获益-风险评估的决策和行动示例包括:确定目标患者群、确定未满足这些患者的需求、选择临床试验剂量、确定试验设计的关键特征、选择研究终点、并将风险缓解实践纳入临床试验。值得注意的是,这些决策和行动在支持申请人在其自身药物开发方案中考虑的任何获益-风险评估,也很重要。

##### 4.1 药物开发期间的结构化获益-风险计划

在该指导原则中,结构化获益-风险计划被定义为,申请人在整个药物开发生命周期中,考虑产品获益-风险评估的有目的的行动。在可以合理预期具有挑战性的获益-风险评估的情况下,获益-风险计划是最有价值的,这可能是由于预期的获益程度不大或高度不确定,或者是当可以预见药物的严重不良事件时[例如,基于疑似类别效应、对作用机制的理解和(或)早期或非临床安全性发现]。在预见

有严重风险的情况下,重要的是考虑风险是否能够被足够确定性和重要性的获益所抵消。获益-风险计划的目标是通过将患者风险降至最低,并证明对患者群的益处大于风险,引导药物开发降低重要的不确定性,并针对可从该产品中获益的人群,建立有利的获益-风险状况(这可能需要将人群限制在预期获得较大益处的患者,或有未满足较大需求的患者,如治疗失败的患者)。

申请人从开发早期开始的获益-风险计划,可以通过帮助确保收集的临床试验数据和其他支持信息,最适合支持获益-风险评估,而增加价值。在整个开发过程中产生新的证据时,这种计划还可以支持重新评估药物的获益-风险状况,并告知开发方案中的潜在变化。除了支持上市前的开发和评估外,在上市前阶段的上市后获益-风险评估计划,可为上市后环境中收集额外信息的方法提供信息,以进一步减少不确定性。

获益-风险评估计划应包括尽早确定药物最重要的潜在利益和风险,以便对其仔细评价。这种计划还包括仔细考虑如何关注开发计划,以便最好地为最终的获益-风险评估提供信息。举例说明这一观点包括以下8个方面:(1)确定更有可能获得药物更大预期益处或不太可能出现严重不良事件的患者(如利用预测性生物标志物),从而确定药物可能具有更有利的获益-风险的人群。(2)在整个开发过程中收集足够的信息,以了解有效性和安全性或耐受性的剂量暴露反应,并整合这些信息,以确定可优化相对于风险的益处的剂量,并提出给药建议。(3)选择主要疗效终点,直接测量患者的感觉、功能,或生存(或是替代终点,充分认识其替代终点的效应与相关临床结果之间的关系),以便获得可靠的评估并减少患者直接受益的不确定性,特别是当药物可能与严重风险相关时。(4)在关键情况下使用阳性对照组,以确保与经批准的替代疗法相比,该药物没有不可接受的获益-风险,或表明该药物比现有疗法更有效。(5)富集试验可证明对特定亚群(例如,对标准护理治疗无反应或不耐受的患者)的益处。(6)在计划临床试验的样本量和持续时间时,不仅要考虑疗效评估,还要考虑评估预期严重风险的精确度。(7)前瞻性收集数据,以评价潜在的严重风险,例如通过使用目标病例报告表提示和(或)独立判定,积极确定相关不良事件的发生和性质。(8)在临床试验中实施适当的风险缓解措施,能够预防或监测预期的严重不良事件,以便提供足

够的证据,证明在批准后可以充分管理风险。

获益-风险计划的最佳时间、范围和工作水平,可能因申请人对上市申请最终获益-风险评估复杂程度的期望,而有所不同。获益-风险计划可以采取多种形式。ICH M4E(R2)供企业用的指导原则<sup>[2]</sup>,第“2.5.6”节和2016年7月ICH“E2C(R2)定期获益-风险评估报告(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER)”[ICH E2C(R2)]供企业用的指导原则,第3.18节<sup>[12]</sup>,可为申请人提供有用的起点,以在整个生命周期内充分思考获益-风险计划。此外,为药物开发和评估量身定制的各种定性结构化方法和支持工具(如价值树、效应表、森林图)已经开发出来,可能有助于支持申请人的获益-风险计划、评估以及与FDA的沟通<sup>[13]</sup>。

#### 4.2 在药物开发过程中申请人和FDA之间的适当互动,以充实获益-风险计划

FDA可以提出深刻认识和监管看法,使申请人的获益-风险计划,适合于特定发展阶段出现的问题。第2阶段末(End of Phase 2, EOP2)会议通常是关键时间点,在该时间点,与FDA讨论获益和风险考虑的问题,可能特别重要,并可能以某种方式影响第3阶段研究的设计,从而增强药物益处和风险的特性描述,包括研究设计的决定,选择合适的患者群、富集策略、有临床意义的终点、试验持续时间、剂量反应评估和试验规模。深思熟虑的计划还可以加强对所需的风险评估,以支持知情的获益-风险评估。当临床前、早期临床或其他数据确定潜在的安全问题,需要更明确地确定药物的益处和(或)风险,以支持批准时,在EOP2的这些讨论可能特别重要。

尽管在EOP2讨论获益-风险计划很重要,但在产品开发的早期阶段的某些情况下,FDA和申请人之间就获益和风险考虑的问题沟通,可能是有益的。这些沟通可能涉及在首次人体研究的IND前阶段,对所谓益处的临床意义或非临床安全信担忧的讨论。它们可能还涉及考虑最佳设计,以显示有限或易受伤害人群的获益和风险,如罕见或严重疾病或儿科人群。

通常,获益-风险考虑的问题和获益-风险计划的讨论,在FDA和申请人之间正式会议的标准流程中进行<sup>[14]</sup>。申请人可将“获益-风险考虑的问题”添加为提议的问题和(或)议程项目,并在会议包中提供相关补充信息。FDA在获益和风险考虑的问题可能提供的信息类型,取决于产品、适应症、当前治

疗背景、产品开发阶段以及与获益、风险或其他开发问题相关的不确定性。随着在整个开发过程中获得更多信息,FDA在这些主题上的信息可能发生变化。FDA的最终上市前获益-风险评估,基于作为NDA或BLA一部分提交的完整信息。

#### 4.3 在开发过程中收集患者体验数据,以充实获益-风险评估

患者体验数据有助于认识药物开发方案的关键方面以及更广泛地获益-风险评估。例如,开发方案早期收集的患者体验数据,有助于确定未满足的患者需求,并确定目标患者群。患者体验数据还可以为研究终点的临床相关性评估提供信息,即帮助确定测量或预测对患者重要的临床结果终点。FDA鼓励正在考虑收集和利用患者体验数据,作为其有效性或安全性评估一部分的申请人,在这类研究的设计阶段与FDA早期互动,并从相关的FDA审评部门获得关于适当研究设计和任何适用监管要求的反馈。

作为以患者为中心的药物治疗和输入患者信息方案科学的一部分,FDA正在努力推进系统方法的开发和利用,以更好地将患者的声音纳入药物开发和评估,并正在制定一系列关于这些方法的方法学的指导原则<sup>[15]</sup>。该指导原则系列的主要组成部分是为临床试验的临床结局评估(clinical outcome assessment, COA)<sup>[11]</sup>选择和(或)开展,提供以患者为中心的结果测量方法。收集对患者最重要的症状或其他方面的可靠的患者信息,可为终点选择和开展COA提供信息并增强其合理的依据。临床结局评估可以通过临床医生、患者、非临床医生观察者的报告或基于绩效的评估,评估临床结局;COA有4种类型:患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)、临床医生报告结局(clinician-reported outcome, ClinRO)方法、观察者报告结局(observer-reported outcome, OBSTRO)和绩效结局(performance outcome, Perfo)<sup>[11]</sup>。

患者偏好信息(patient preference information, PPI)是另一种类型的患者体验数据。PPI评估患者对特定替代方案的相对可取性或可接受性,或在不同替代健康干预措施的结果或其他特性中的选择。生成PPI的方法可以是定性、定量或混合方法<sup>[11]</sup>。PPI可能对药物开发各个阶段的申请人有用,包括了解治疗背景、确定终点和了解获益-风险评估。它可以被收集用于特定的药物开发方案,也可以用于更广泛的治疗领域。PPI最适合在以下情况下为监

管决策提供信息:(1)与预期获益相比,存在治疗的严重风险或风险不确定性;(2)患者对最重要的获益和风险的看法,在人群中差异很大;和(或)(3)当患者对最重要获益的看法预计与医疗专业人员不同时。如果可行,PPI将在FDA对该药物对患者群的疗效和安全性的评估范围内考虑,尽管它不能解决重大的安全问题或缺乏治疗益处。

使用精心计划且适合目的的设计可增加PPI的最终用途。在使用任何方法之前,申请人应该考虑其效用、复杂性、方法能够解决研究问题的程度以及结果的可解释性。当包含在监管提交文件中时,PPI应通过预先规定的方案和分析计划的正式研究收集,并应包括广泛且具有代表性的患者样本。患者偏好研究的更多信息,请见FDA“患者偏好信息-自愿提交、上市前审批申请的审评、人道主义器械豁免申请和重新分类申请(De Novo Requests)以及决策摘要和器械说明书”供企业用的指导原则第IV节<sup>[16]</sup>。

#### 4.4 进行额外分析,以充实获益-风险评估

获益-风险评估不可避免地涉及定性的、主观的判断,这种判断权衡有关药物益处和风险的数据和信息,并考虑特定治疗和监管背景下的不确定性。然而,在某些情况下,例如,涉及药物预期获益和风险之间复杂权衡的决策,或关于药物获益和风险的重大或新的不确定性,额外的获益-风险分析有助于,告知整体获益-风险评估可能增加价值。尽管额外的获益-风险分析可能在这些情况和其他情况下增加价值,但它可能并不适用于所有情况,也无法解决开发方案中的重大问题,例如,临床试验中风险缓解评估不足。

额外分析可采取各种方式,例如:(1)临床试验中未直接测量或充分评估的重要临床获益或风险结果的估计(如从主要替代终点外推)。(2)在某些情况下(如诊断),根据真实世界可预期的获益和风险结果或公共健康结果的模型,说明可扩展到临床试验环境的患者群或使用环境(如假阴性诊断对公共健康的影响)。(3)在综合分析中整合获益和风险,和(或)整合关于结果可取性以及获益和风险之间权衡的信息。

在某些情况下,额外的分析可能在开发的早期增加价值,特别是在预期具有严重风险药物的情况下。在预期的情况下,确保通过研究、试验或其他方法收集适当的信息,在药物开发的早期咨询FDA并仔细计划,可提高获益-风险分析的潜在价值。数

据收集和获益-风险分析的预先规范,还可确保透明度并易于解释结果。在没有预期到具有挑战性的获益-风险问题的情况下,如关键试验或上市后出现的安全信号,额外的获益-风险分析仍然有用。但是,如果在可用时间范围内,没有获得或无法适当收集关键数据,则其用途可能受到限制。

有许多方法可用于额外的获益-风险分析,并且有许多方法学的评价<sup>[17]</sup>。该指导原则未规定申请人在药物开发中,应遵循的具体方法。适当的方法将取决于获益-风险问题和现有信息。结果的可解释性和有用性取决于所选方法和基础数据的有效性和假设,这2项都应由FDA全面审评。为FDA的获益-风险评估提供严格的证据需要仔细计划,并应包括与FDA的前瞻性互动,以及方法选择、数据、假设、结果和不确定性敏感性分析的完整文件。其分析输出(analysis output)通常不单独用于监管或其他类型的决策,并且FDA将考虑额外的获益-风险分析,作为整体定性获益-风险评估和监管决策过程的一部分。

#### 4.5 在上市申请中介绍获益-风险考虑的问题

申请人对药物的益处、风险和不确定性的有效沟通,对于告知获益-风险评估,支持监管决策非常重要,特别是当涉及严重风险时。获益-风险信息的关键来源是申请人的NDA或BLA。作为NDA提交资料的一部分,申请人必须提供“药物益处和风险的摘要,包括在说明书规定的条件下,为什么获益超过风险的讨论”[见21 CFR 314.50(c)(5)(viii)]。ICH M4E(R2)指导原则(FDA于2016年修订,并于2017年7月作为供企业用的指导原则采用<sup>[2]</sup>),提出了在上市前申请中介绍获益-风险评估信息的建议。此外,根据上文第3节所述的考虑因素,下列信息可能有助于FDA的获益-风险评估:

(1)关键获益和风险临床重要性的描述,包括:  
①讨论效应和疗效强弱(药物和对照品之间的差异)。对于二元结果,这包括疗效绝对对差异和相对强弱。对于连续结果,这包括评估量表的背景、平均基线值、对患者内有意义变化的理解以及效应强弱在人群中的分布。②探索效应的性质(如考虑药物效应的时间过程和持久性,特定程度获益的临床重要性,以及患者信息的重要性)。

(2)对最重要获益和潜在风险大小的统计不确定性的估计(如置信区间)。

(3)最重要的获益与重要潜在风险并排或并列

显示结果的图形或表格摘要。应注意确保这类呈现提供完整、平衡、易于解释的获益和风险情况。例如,这包括确保包括所有重要的获益和风险结果,并明确指出何时出现用于评估相同获益或风险结果的多个终点。

(4)关于获益和(或)风险、未经测试的风险管理策略或临床试验各方面与预期真实世界使用之间潜在差异(如人群、依从性、安全性监测)的其他不确定性来源的讨论。

在考虑如何在特定产品咨询委员会会议上提供这类信息时,这些同样的考虑可能对申请人有用。

## 5 上市后进行的获益-风险评估

获益-风险评估不会随着FDA对药物的批准而结束。FDA考虑采用生命周期方法对药物获益-风险评估,并承认随着有关产品有效性或安全性新信息的出现,对产品获益和风险的认知,往往会随着时间的推移而变化。当FDA在上市后考虑药物的获益、风险和不确定性时,将根据批准后可获得的关于药物的风险和获得的新信息做出判断。为获益-风险评估提供的上市后证据,可有多种来源,如医学文献、上市后研究、不良事件报告、用药错误报告、产品质量报告,在某些情况下,还可来自从同类药物获得的新数据。这种信息可以收集用于特定目的(如上市后研究要求或REMS评估),也可通过常规监测和药物警戒获得。在某些情况下,随着证据的积累(包括上市后临床试验、研究和监测),上市前审评中确定的严重安全问题的不确定性,可能随着时间的推移而降低。在其他情况下,上市后可出现新的安全信号,特别是批准前临床试验中未观察到的罕见不良事件。

当新的信息出现,有必要根据当前的批准要求,重新审查上市药物的获益-风险状况时,FDA可以获益-风险框架为指导,进行结构化的获益-风险评估。这类评估可影响监管决策的示例包括添加、修改或删除REMS、启动或发布上市后研究要求、修改说明书(例如添加、修改或删除方框警告),以及罕见的撤市。FDA上市后获益-风险评估通常考虑,上市后不断演变的证据力度、药物获益和风险遗留的不确定性、上市后如何使用药物、不断演变的治疗背景,以及替代疗法的可用性。

获益-风险计划采用生命周期方法,有助于为申请人的上市后行动和决策提供信息。申请人可发现,在获益-风险框架或ICH E2C(R2)供企业用的指

导原则<sup>[12]</sup>的指导下,结构化方法有助于支持他们发现和评估新信息以及对新信息做出决策。

定期报告是申请人向FDA传递信息的重要机制,可为上市药物获益-风险状况的生命周期评估提供信息。ICH E2C(R2)供企业用的指导原则<sup>[12]</sup>提供了,制定可选择的定期获益-风险评估报告(PBRER)的建议,目的是:提交对新的或正在出现的有关药品风险及其在批准适应症中益处信息的全面、简明和批判性的分析,以评估药品的总体获益-风险状况。

FDA的“以ICH E2C(R2)格式,提供上市后定期安全报告(定期获益-风险评估报告)”供企业用的指导原则建议,如果申请人希望提交PBRER,应遵循的程序<sup>[18]</sup>。如果申请人希望提交PBRER,FDA建议申请人遵循ICH E2C供企业用的指导原则最新版本所述的格式。

然而,申请人不应等待定期安全性更新,报告潜在的严重安全问题。可能影响药物获益-风险状况的潜在严重安全问题的新信息,应及时传递给FDA。

## 6 结语

FDA《新药和生物制品的获益-风险评估供企业用的指导原则》(草案)详细说明了FDA目前采用的新药审评的获益-风险评估的方法-获益-风险框架,这是一种结构化的定性方法。该指导原则用最大的篇幅讨论了申请人为FDA获益-风险评估提供信息,在上市前应采取的行动,包括制定并实施结构化获益-风险计划、与FDA适时互动、收集患者体验数据、进行额外分析和在上市申请中介绍有关获益-风险评估的信息。FDA该指导原则对国内相关从业者有如下4点启示。

### 6.1 中国应建立和发布新药获益-风险评估方法

新药获益-风险评估是药品监管决策的技术支撑。从本文介绍的FDA指导原则内容中可见FDA已建立并实施新药获益-风险评估的“获益-风险评估框架”的结构化方法,其中包含极其详细的评估中应考虑的重要因素。中国虽然在国家药监局药品审评中心内部的《化药及生物制品上市申请临床专业审评报告模板》中有获益/风险评价章节<sup>[19]</sup>,但还没有正式发布的相关文件。期待中国药品监管部门在这一章节的基础上,总结我国的经验,建立并发布中国的新药获益-风险评估方法,使新药获益-风险评估和监管决策更加科学、准确和高效。FDA的“获益-风险评估框架”,对中国建立新药获

益-风险评估方法有很好的参考价值。

## 6.2 新药注册申请人应向药品监管部门积极提供获益-风险评估信息

申请人的新药申报资料是药品监管部门获益-风险信息的关键来源,对监管部门的获益-风险评估和监管决策有重要影响。申请人在新药开发过程中,应有计划的积极收集新药的获益-风险信息并在申报资料中提供这些信息,特别是要提供“药物益处和风险的综合摘要,包括在说明书规定的条件下,为什么获益超过风险的讨论”。在中国相应的指导原则出台之前,国内药品注册申请人可参考本文介绍的FDA指导原则,收集和申报获益-风险信息。

## 6.3 应注意收集和利用患者体验数据进行获益-风险评估

患者体验数据是指由任何人提供的患者对疾病或状态体验的信息,包括患者治疗偏好信息。FDA很重视患者用药及体验数据,2019年7月发布了《使用说明书(IFU)——人用处方药和生物制品以及药品-器械和生物制品-器械组合产品的患者用说明书——内容和格式供企业用指导原则(草案)》<sup>[20]</sup>。患者体验数据可提供治疗背景、最有意义的潜在获益、风险和不确定性的可接受性、风险缓解工作的价值和负担等获益-风险的各个方面的信息。患者体验数据有助于认识药物开发方案的关键以及更广泛地获益-风险评估,可为药物开发和监管决策提供依据。中国申请人和药品监管部门可参考本文介绍的FDA指导原则,及该指导原则推荐的相关指导原则,收集和利用患者体验数据进行获益-风险评估。

## 6.4 获益-风险评估结果有利情况的多样性

从广义上讲,获益-风险评估是对在批准的产品说明书中所述的使用条件下,药品的益处(及其不确定性)是否超过风险(及其不确定性和风险管理方法),做出基于信息的判断。获益-风险评估结果可能有下列5种有利情况并可能获得批准上市:(1)安全性特征良好,未发现严重的安全风险,且获益具有临床意义;(2)在确定或预期存在潜在严重安全风险的情况下,对适应症人群的益处将超过安全风险;(3)在预计有严重风险的情况下,如果药物在严重或危及生命的疾病或状态的最重要临床结果中,清楚表明有直接和有意义的益处,该药物又具有良好的风险特征;(4)在预计有严重风险的情况下,药物具有超过当前可用治疗的特殊的重要优

势(如对现有治疗无效的患者有效,或可治疗当前疗法未解决的重要临床结果);(5)在某些情况下,可以通过确定获益大于风险的亚人群(如以疾病严重程度、遗传、病理生理或历史等因素为特点),确立有利的获益-风险评估(即使在更广泛的人群中并不是这样),然后将药物说明书的适应症指向该人群。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] FDA. Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-09-29) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/152544/download>.
- [2] ICH. M4E(R2): The CTD — Efficacy Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-07-24) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/93569/download>.
- [3] FDA. Guidance for Industry Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [EB/OL]. (1998-05-15) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/71655/download>.
- [4] FDA. Guidance for Industry Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [EB/OL]. (2019-12-20) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.
- [5] FDA. Draft Guidance for Industry Opioid Analgesic Drugs: Considerations for Benefit-Risk Assessment Framework [EB/OL]. (2019-06-20) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/128150/download>.
- [6] FDA. PDUFA V Implementation Plan: Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making [EB/OL]. (2013-02-) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/84831/download>.
- [7] FDA. PDUFA VI Implementation Plan: Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making [EB/OL]. (2018-03-30) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/112570/download>.
- [8] FDA. New Drugs Regulatory Program Modernization: Improving Approval Package Documentation and Communication [EB/OL]. (2019-06-27) [2021-12-26]. <https://www.federalregister.gov/documents/2019/06/27/2019-13751/new-drugs-regulatory-program-modernization-improving-approval-package-documentation-and-communication>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics [EB/OL]. (2014-05-30) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/86377/download>.
- [10] FDA. Draft Guidance for Industry Rare Diseases:

- Common Issues in Drug Development [EB/OL]. (2019-02-01)[2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/119757/download>.
- [11] FDA. Guidance for Industry, StaffFDA, and Other Stakeholders Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input [EB/OL]. (2020-06-26) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/139088/download>.
- [12] ICH Guidance for Industry E2C(R2) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) [EB/OL]. (2016-07-18) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/83371/download>.
- [13] Hughes D, Waddingham E, Mt-Isa S, et al. Recommendations for benefit-risk assessment methodologies and visual representations [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(3): 251-262.
- [14] FDA. Draft Guidance for Industry Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products [EB/OL]. (2017-12-29) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/109951/download>.
- [15] FDA. Patient-Focused Drug Development Guidance Series for Enhancing the Incorporation of the Patient's Voice in Medical Product Development and Regulatory Decision Making" [EB/OL]. (2020-06-18) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>.
- [16] FDA. Guidance for Industry Patient Preference Information—Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and DeNovo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2016-08-24) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/92593/download>.
- [17] Mt-Isa S, Ouwens M, Robert V, et al. Structured benefit-risk assessment: A review of key publications and initiatives on frameworks and methodologies [J]. *Pharm Stat*, 2016, 15(4): 324-332.
- [18] FDA. Guidance for Industry *Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)* [EB/OL]. (2016-11-29) [2021-12-26]. <https://www.fda.gov/media/85520/download>.
- [19] 左书凝, 何春俐, 赵建中. 药品评价中的获益风险评估 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(13): 1757-1763.  
Zuo S N, He C L, Zhao J Z. Benefit-risk assessment in drugs evaluation [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(13): 1757-1763.
- [20] 萧惠来. FDA患者用"使用说明书(IFU)"内容和格式指导原则介绍 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(12): 2348-2353.  
Xiao H L. Introduction of FDA instructions for use-patient labeling-content and format guidance [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(12): 2348-2353.

[责任编辑 李红珠]