

【 审评规范 】

FDA 的“REMS 逻辑模型：链接方案设计与评估框架的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 100076

摘要：风险评估和缓解策略（REMS）是一种必要的风险管理策略，可以包括一个或多个要素，以确保药物的获益超过风险。美国食品药品监督管理局（FDA）于 2024 年 5 月发布了“REMS 逻辑模型：链接方案设计与评估框架”的供企业用的指导原则草案。该指导原则提供了一种系统、结构化的 REMS 设计、实施和评估方法。该指导原则详细描述了 REMS 逻辑模型在 REMS 生命周期的 3 个阶段（设计、实施和评估）的具体做法，包括设计阶段情况背景的评估和 REMS 目标的建立；实施阶段 REMS 的输入、活动和输出的开发；评估阶段对短期和长期结果以及影响的评估。我国目前还没有类似的指导原则。详细介绍 FDA 该指导原则，期待对我国这方面的研究和监管有益。

关键词：美国食品药品监督管理局（FDA）；风险评估/缓解策略（REMS）；逻辑模型；框架；指导原则

中图分类号：R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376(2025)07-1705-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.001

Introduction to FDA's "REMS Logic Model: A Framework to Link Program Design With Assessment Draft Guidance for Industry"

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: A risk assessment and mitigation strategy (REMS) is a required risk management strategy that can include one or more elements to ensure that the benefits of a drug outweigh its risks. The FDA issued the "REMS Logic Model: A Framework to Link Program Design with Assessment Draft Guidance for Industry" in May 2024. This guidance provides a systematic, structured approach to the design, implementation, and evaluation of the REMS. This guidance provides a detailed description of the specific approach of the REMS logic model in the three phases of a REMS life cycle (design, implementation, and evaluation), including assessing the situation context and establishing a goal for the REMS during the design phase, developing the inputs, activities, and outputs of the REMS during the implementation phase as well as evaluating the short- and long-term outcomes and impact during the evaluation phase. There is currently no similar guidance in our country. Detailed introduction of the FDA's guidance is expected to be beneficial for research and regulation in this area in China.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); risk evaluation and mitigation strategy (REMS); logic model; framework; guidance

美国食品药品监督管理局（FDA）于 2024 年 5 月发布了“REMS 逻辑模型：链接方案设计与评估框架”的供企业用的指导原则草案^[1]。该指导原则描述了 FDA 的风险评估和缓解策略（REMS）逻辑模型。REMS 逻辑模型是 FDA 推荐的框架，为申请人提供系统、结构化的 REMS 设计、实施和评估方法。应

用 REMS 逻辑模型的目的是制定与预期结果一致的目标、目的和策略，并帮助新药申请（NDA）、生物制品许可证申请（BLA）和简化新药申请（ANDA）的申请人将 REMS 评估计划纳入 REMS 的设计中。该指导原则中的原则，适用于设计 REMS、制定 REMS 评估和修改 REMS。

收稿日期：2024-12-08

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

我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, 期待对我国有关 REMS 的设计、实施和评估有益。

1 该指导原则的前言

该指导原则由 FDA 药物评价与研究中心 (CDER) 的用药错误预防和风险管理办公室、监测和流行病学办公室与 CDER 内的其他办公室以及生物制品评价和研究中心合作编制。

该指导原则旨在描述 FDA 的 REMS 逻辑模型。REMS 逻辑模型是 FDA 推荐的一个框架, 它为申请人提供了系统、结构化的 REMS 设计、实施和评估方法。应用 REMS 逻辑模型的目的是制定与预期结果一致的明确目标、目的和策略, 并帮助申请人将 REMS 评估计划纳入 REMS 的设计。该指导原则中的原则适用于设计 REMS、制定 REMS 评估和修改 REMS。

该指导原则并非旨在阐明风险管理或 REMS 如何影响药物的获益-风险^[2]评估。尽管该指导原则没有直接说明 FDA 如何确定, 何时需要 REMS, 确保药物的获益超过风险^[3], 但在确定是否需要超说明书的风险缓解策略时, 该指导原则中讨论的概念可能与考虑相关。

术语表为该指导原则定义了许多术语。

一般来说, FDA 的指导原则文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反, 指导原则描述了该机构目前对某一主题的想法, 除非引用了具体的监管或法定要求, 否则仅应视为建议。在 FDA 指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐某些事物, 而不是规定。

2 该指导原则发布的背景

2.1 REMS 授权

《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act) 第 505-1 节 (《美国法典》第 21 卷第 355-1 节) (21 U.S.C. 355-1) 授权 FDA, 在确定 REMS 是必要的, 以确保药物的获益超过风险的情况下, 要求 REMS。FDA 可以在新药首次获批前要求 REMS, 或者, 如果 FDA 了解到有关药物的新安全信息, 并确定在药物获得批准后有必要 REMS, 以确保药物的获益超过风险。

REMS 是一种必要的风险管理策略, 可以包括一个或多个要素, 以确保药物的获益超过风险。如果 FDA 确定 REMS 是必要的, FDA 可能需要一个或多个 REMS 要素, 其中可能包括用药指南或沟通

计划。对于具有严重滥用或过量风险的药物, FDA 可能要求某些包装或安全处置系统, 作为 REMS 的一部分。“严重风险”一词是指“严重药物不良经历的风险”。“滥用”一词是指故意、非治疗性地使用药物以达到预期的心理或生理效应。

FDA 也可能要求确保安全使用的要素 (ETASU) 作为 REMS。如果该药物已被证明有效, 但与特定的严重风险有关, FDA 可能要求使用 ETASU, 并且只有当这种 ETASU 被要求作为减轻药物说明书中所列的特定严重风险的策略的一部分时, 该药品才能获得批准, 否则将被撤回。此外, 在上市后环境中, 当其他要素不足以减轻严重风险时, FDA 可能对最初批准的不含 ETASU 的药物要求 ETASU。具体而言, ETASU 可能包括下列要求中的一项或任意组合: 开药的医疗保健提供者受过特殊培训或有特殊经验, 或获得专门认证; 配药的药房、从业者或医疗机构都经过了专门认证; 药物只能在某些医疗机构 (如医院) 分配给患者; 将药物分配给有安全使用条件证据或其他文件的患者, 如实验室检测结果; 每个使用药物的患者都要接受监测; 每个使用该药物的患者都应登记在登记处。

如果 REMS 包括某些 ETASU, 则 REMS 还可能包括一个实施系统, 使申请人能够监控、评估和改进要素的实施 (例如, 开发 REMS 特定网站或呼叫中心, 以促进注册; 建立认证医疗机构的电子数据库)。

所有 REMS 应包括一个或多个目标。如果 REMS 含有 ETASU, 则 REMS 必须包括一个或多个目标, 以减轻药物说明书中列出的特定严重风险, 并且为此需要 ETASU。

最后, REMS 通常必须包括提交 REMS 评估的时间表。提交 REMS 的评估时间表必须包括在 REMS 最初批准后 18 个月和 3 年的日期评估, 以及在 REMS 批准后第 7 年评估, 或按照 REMS 中规定的其他频率评估。

FD&C Act 第 505-1 (g) (3) 条规定, REMS 评估应包括策略中的每个目标, 对批准策略 (包括要素) 达到目标程度的评估, 或者是否应修改目标或要素。FD&C Act 没有具体说明申请人应如何进行评估。

2.2 运用 REMS 设计、实施和评估的框架

框架已用于公共卫生方案的设计、实施和评估^[4]。框架提供了一种系统、结构化的方法, 确定

方案目标,解释方案活动与预期结果之间的关系,提高采用率(研究与实践的差距),并确定测量什么是重要的。

2018 年, FDA 评估了将常用和验证的科学框架应用于 REMS 评估的可行性和实用性^[5-6]。FDA 使用常用的传播和实施框架库,选择了 3 个符合条件的框架,这些框架以美国为基础,包括多个水平的干预措施,并在公共卫生领域^[7]。这 3 个符合条件的框架包括 RE-AIM (reach、effectiveness、adoption、implementation、maintenance,范围、有效性、采用、实施和维护)来自实施科学;PRECED-PROCEED (predisposing、reinforcing、enabling constructs in educational diagnosis and evaluation—policy、regulatory、organizational constructs in educational and environmental development,教育诊断和评估中的倾向因素、增强因素和使能因素结构—教育和环境发展中的政策、监管和组织结构)来自健康方案计划和评估,以及 CFIR (Consolidated Framework for Implementation Research,实施研究的综合框架)来自临床质量改进。

FDA 得出的结论是,框架提供了一种逻辑、结构化的方法,确定应该测量什么结果,何时测量结果,以及促进这些测量的过程和健康影响指标^[5-6]。这些框架的应用还确定了加强和改进 REMS 评估领域,包括以下方面:明确地将方案设计假设与方案评估指标联系起来,以验证假设,允许必要的修改,并提高方案性能;改进和增强结果和健康影响测量;确定评估 REMS 在医疗保健系统和临床实践的整合和可持续性的措施,以告知是否可以取消 REMS 要求;确定主要结果测量,以确定是否达到 REMS 目标。

然而,没有一个评估的框架提供了一个统一的框架,可以应用于 REMS 的设计、实施和评估。因此, FDA 将另一个常用的框架——逻辑模型——应用于 REMS 方案设计和评估。逻辑模型通常用于通过提供实现方案目标和期望结果所需步骤的路线图,指导方案制定。逻辑模型提供了一种清晰简洁的方式,表示方案的关键元素以及它们之间的关系。通过创建方案输入、活动、输出和结果之间关系的可视化表示,逻辑模型明确了支持方案及其背后各种过程的科学证据、假设和基本逻辑。

逻辑模型也常用于方案评估。逻辑模型已经被美国卫生与公众服务部的其他机构开发和使用。例

如,美国疾病控制与预防中心(CDC)在公共卫生和健康预防举措中使用逻辑模型,如 CDC 的“过量用药数据到行动”,它可以帮助实施者和评估者了解他们的活动和举措与模型中提出的活动和举措是如何相似或不同的^[8-10]。

现有的医疗保健方案框架、逻辑模型原则和 FDA 的研究,为 FDA 的 REMS 逻辑模型的开发提供了信息。

3 FDA 的 REMS 逻辑模型

FDA 的 REMS 逻辑模型提供了一个推荐的框架,帮助申请人设计、实施和评估 REMS (图 1)。

图 1 中的第 1 行和第 2 行概述了 REMS 生命周期的 3 个阶段:设计(计划)、实施(过程)和评估(结果);第 3 行显示每个阶段内 REMS 逻辑模型各个步骤。在设计阶段,左 2 列显示评估情况背景和确立 REMS 方案目标;在实施阶段,中间 3 列显示确定 REMS 的输入、活动和输出;在评估阶段,最后 2 列显示对短期和长期结果的评估以及 REMS 的影响。

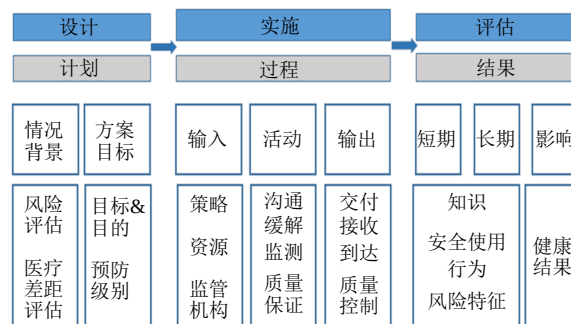


图 1 REMS 逻辑模型

Fig. 1 REMS logic model

下文将更详细地描述 REMS 逻辑模型的每个阶段。REMS 逻辑模型虽然视觉线性,但它旨在成为一个迭代过程,包括在步骤之间来回移动或切换,以解决不确定性,验证假设,纳入新信息,并完善 REMS 方案。此外,切换有助于不断验证 REMS 的目标、目的、策略和预期结果之间的关系。

3.1 设计阶段

REMS 逻辑模型的应用从设计阶段开始,设计阶段包括评估情况背景和建立 REMS 目标(图 2)。该阶段的目的是确定 REMS 可能能够解决的与严重风险相关的问题,并确定 REMS 达到的目标。

3.1.1 情况背景 设计阶段的第 1 步从评估情况背景开始,包括进行风险评估和医疗差距评估。除了

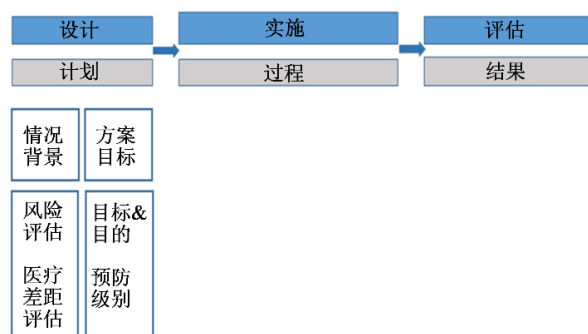


图 2 设计阶段
Fig. 2 Design Phase

临床试验数据外，情况背景还可以通过文献、人种学研究和相关利益相关者的输入了解。如果可以的话，在美国或外国对具有类似适应证、风险或上市后经验的药物评价也可能有帮助。

(1) 风险评估：REMS 逻辑模型中的风险评估是对已确定的严重风险的深入评估，可能需要超说明书的缓解措施。申请人应根据临床前和临床开发、文献评估、上市后临床试验、流行病学研究和真实世界数据（如适用）的证据进行风险评估。

例如，申请人应在风险评估中描述以下内容，并确定风险的未知因素、假设和不确定性：证据水平（在人体、动物观察到的或理论上的；在临床试验或病例报告中确定的）；严重程度和发生概率（不良事件的严重程度和临床结果、发生率、频率、与预期背景发生率的比较）；时间性（即药物暴露后发生严重不良事件的时间）；可检测性（即筛查、监测或识别严重不良事件的能力）；可预防性（即避免严重不良事件的能力）；可逆性（即严重不良事件是永久性的还是可以治疗的）；药物相关因素（如剂量、给药途径、药动学和药效学特性）；患者相关因素（如患者亚群的风险差异、年龄、共病、其他可能增加或降低不良事件发生概率或严重程度的因素）。

申请人应考虑临床试验方案如何减轻关注的风险，以及这些缓解策略如何转化为临床实践。

(2) 医疗差距评估：作为对情况背景评估的一部分，申请人应了解并预测医疗保健系统中潜在的医疗差距，包括在患者、提供者和设置水平出现的差距。

医疗差距评估包括确定临床试验方案、最佳实践和临床实践中提供或预期提供的实际医疗之间的风险缓解差异。在 REMS 逻辑模型的背景下，医疗差距评估应进一步关注 REMS 可以解决的医疗

差距。作为医疗差距评估的一部分，申请人应描述拟议的适应证、预期患者群、可能的处方人群和预期的药物使用过程，包括药物采购、分发、处方、医嘱处理、配药、给药和监测^[11]。制定药物使用流程可以帮助申请人识别现有医疗保健提供系统中的医疗差距，以及有效降低风险的额外支持可能特别有用。详细设计可以突出真实世界环境中与临床试验环境相比的关键差异，以及这将如何影响安全使用。

作为医疗差距评估的一部分，申请人还应考虑患者和（或）医疗保健提供者对风险和安全使用行为的基线知识、态度和信念可能产生的医疗差距；自我效能感和对变化的准备；以及安全使用性能，包括卫生保健系统内的可用资源。申请人可以通过定性研究方法评估，如关注小组、个体患者以及医疗保健提供者访谈和（或）通过文献综述。此外，申请人应将行为、健康行为和沟通相关的各种理论应用于 REMS 的设计，因为这些理论可以深入了解患者和医疗保健提供者不能参与某些安全使用行为的原因^[12-14]。申请人在决定如何设计 REMS 以实现其预期结果时，可以利用这一见解（例如，为了解决胚胎-胎儿毒性的 REMS，患者和提供者对避孕方法的态度和信念可能影响方案设计和结果）。

申请人应评估系统水平对药物情况背景的影响，如临床实践指南、联邦和州法律法规、认证组织标准、医疗机构指南和保险范围决定。这些考虑因素也有助于讨论减轻风险可能需要的支持程度（例如，教育计划、记录或验证实验室监测是否完成的过程）。

在药物使用过程中，将风险评估和医疗差距评估放在一起，应有助于确定医疗中的具体差距 [以下称为问题 (problems)] (如果有的话)，超说明书的策略可能能够解决这些差距，以确保药物的获益超过其风险。

3.1.2 方案目标 设计阶段的第 2 步是通过制定明确的方案目标和目的，确定方案拟实现的意图。在某些情况下，一个方案可能有不止一个风险和（或）目标。

方案目标是广泛描述方案预期实现的目标。一份明确的目标描述应确立“方案的总体方向和重点，确定方案将实现的目标，并作为制定方案战略和目标的基础”^[15]。目的应该是说明预期结果的具

体描述，这些结果是可测量的，有助于监控方案目标的进展。

REMS 的目标和目的应是药物特异性的，并与减轻说明书中所列的严重风险相一致。将疾病预防原则^[16]应用于药物的风险预防，可以帮

助申请人制定 REMS 目标和目的（表 1）。预防级别包括一级预防（在严重不良事件发生前预防）、二级预防（筛查或监测严重不良事件，以便及早发现，防止恶化）或三级预防（一旦发生严重不良事件进行管理，以降低严重程度和长期负面影响）。

表 1 预防级别和 REMS 考虑因素
Table 1 Levels of prevention and REMS considerations

预防级别	需要考虑的问题
一级预防	REMS 能防止严重不良事件的发生吗？
二级预防	REMS 可以筛查或检测严重不良事件，尽早识别，防止恶化吗？
三级预防	如果发生严重不良事件，可能治疗、降低严重程度或反转负面结果和长期负面影响吗？

申请人应确定并随后设计一个方案，以针对最早可实现的预防阶段。在某些情况下，当一级、二级和三级预防不可行或不实际时，REMS 可能旨在确保知情的获益-风险决策（即患者和处方医生的决策基于适当的信息）。方案可能包括预防级别的组合，申请人可以通过纳入知情的获益-风险决策补充方案。

申请人在制定方案目标和目的时，应考虑如何为输入的制定提供信息（见“3.2.1”项）。在逻辑模型过程的设计阶段，申请人应开始制定关键方案成果指标[即关键评价指标]，以确定是否达到 REMS 目标（见“3.3.1”项）。

3.2 实施阶段

REMS 逻辑模型的第 2 阶段是实施阶段，包括 REMS 的输入、活动和输出的开发（图 3）。该阶段的目的是让申请人制定将要实施的方案，并开始考虑评估方案是否按预期实施所需的数据。评估方案的实际有效性，发生在最后一个阶段，即评估阶段（见“3.3”项）。

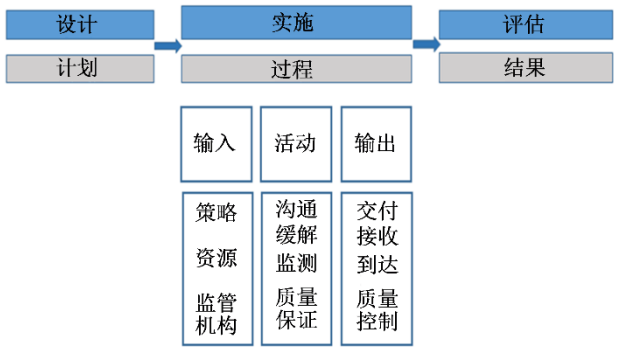


图 3 实施阶段

Fig. 3 Implementation Phase

3.2.1 输入 实施阶段的第 1 步涉及识别输入。输入是申请人操作方案所需要的，在 REMS 的背景下，输入由 2 部分组成：策略和资源^[13]。

根据 FDA 的建议，REMS 逻辑模型将策略分为 3 类：（1）旨在影响知识的策略（沟通策略）；（2）旨在影响安全使用行为的策略（缓解策略）；（3）旨在告知风险特征/缓解策略（监测策略）。子策略基于 FDA 的监管机构。表 2 描述了申请人在设计和实施 REMS 时，应考虑的策略和相应的子策略。

申请人应选择与情况背景评估和方案目标和目的中确定的问题相一致的策略。在选择实施哪些策略时，申请人应考虑各种因素和现有证据，包括但不限于下列因素。

（1）拟议策略在缓解风险的有效性。例如，与利益相关者一起对风险信息传递和教育形式预测测试的结果，临床试验期间或发表的文献中证明的有效性，人为因素研究的结果，类似 REMS 的先前经验。REMS 通常至少会包含一种影响知识的策略。然而，重要的是要考虑到知识并不一定转化为行为。

（2）为每个受影响的利益相关者和医疗保健系统实施拟议策略的可行性和实用性。申请人应评估 REMS 的设计是否符合既定的临床评估、处方、配药、给药和监测以及采购和分销过程。申请人还应评估拟议缓解策略对医疗保健提供系统和预期患者群的潜在负担。例如，直接影响安全使用行为的策略（例如，监控要求）可能比基于知识的策略更有效，但也可能负担更重。

（3）拟议策略对患者获取药物的潜在影响。例如，申请人应评估 REMS 对患者获取各种因素的影

表 2 与 REMS 相关的策略和子策略

Table 2 Strategies and substrategies related to REMS

策略	子策略
影响知识	用药指南 沟通计划 培训（如处方医生、药房、医疗机构） 认证（如处方医生、药房、医疗机构、患者）
影响安全使用行为	配药所需的医疗机构条件（如设备、人员） 安全使用行为文件（如验证实验室检测的完成情况） 监测患者（如观察、评估实验室检测结果） 包装（如单位剂量、限量供应、包装警告） 处理系统（如回邮信封）
告知风险特征/缓解	患者登记

响，这些因素可能导致医疗保健差异，如社会经济地位、年龄、农村和医疗服务不足地区、语言、性别、残疾状况以及性身份和性取向。此外，申请人还应评估 REMS 对患者医疗协调和过渡的影响（例如，从住院到门诊的过渡，提供者和（或）设施之间的过渡）。

输入的第 2 个组成部分是资源。资源是指支持 REMS 所需的人员、材料和技术，例如但不限于下列内容^[17-18]。

（1）人员包括涉及实施和参与 REMS 的任何人[例如，患者、申请人、供应商、处方医生、管理和监测患者的医疗保健提供者、药剂师、批发商、分销商和（或）呼叫中心工作人员]。

（2）材料包括但不限于教育手册、钱包卡、登记表、必须提供或分配给患者的药物，以及给药和（或）监测和管理不良事件所需的设备。

（3）技术包括但不限于网站/门户、授权系统、短信、数据库、电话和传真。

申请人应广泛考虑，如何在整个用药过程中使用可能的资源和策略。申请人可能需要切换回 REMS 逻辑模型的设计阶段（见“3.1.1”项），并考虑所确定的资源和策略与患者的既定临床护理、处方、配药、给药和患者监测以及采购和分销过程的兼容性。

3.2.2 活动 实施阶段的第 2 步涉及选择 REMS 活动。活动被定义为参与者和申请人为实现方案目标而完成的行动。活动支持所选择的策略，每个策略将有一个或多个相应的活动。REMS 逻辑模型组织与支持沟通-相关策略（影响知识）、缓解相关策略（影响安全使用行为）和/或监控相关策略（告知风

险特征/缓解）相关的活动。

在 REMS 的背景下，活动与 REMS 要求相同，或者申请人和不同参与者为遵守 REMS 而完成的行动，如 REMS 文件所述^[17-18]。

作为这一步骤的一部分，申请人应考虑并积极制定与活动相关的质量保证计划。质量保证包括积极主动的计划、协议和步骤，以确保申请人按预期实施所规定的活动。与质量保证相关的一些活动示例，包括制定和维护不合规计划、审计计划和注册协议。

3.2.3 输出 实施阶段的第 3 步重点是识别和开发方案输出。这些输出开始成为评估的基础，输出是活动的直接结果，并告知 REMS 如何运行。

输出可以深入了解方案的策略或活动是否按预期实施（例如，交付、接收、到达）。例如，关于投递信件数量和收件人（例如，联系到的人）的输出数据，应能深入了解申请人是否按要求分发了通信材料。

输出还可以提供有关设计假设是否有效的见解。例如，如果大多数报名都是在线完成的，那么输出可以告知该假设的有效性。输出还可以确定实施障碍或获取问题。例如，如果登记不是在线进行的，而是通过电话进行的，则额外的分析（例如，根本原因分析）可以确定设计假设无效的原因。如果患者人口统计数据与预期的患者群不一致，这些数据可能表明需要进一步分析各种问题，以确定为什么患者群与预期不同，以及是否存在需要解决的患者就诊问题。如果数据表明某些地理区域没有经过认证的处方医生，这些数据可能表明需要进行额外的分析，以确定为什么特定地理区域的处方医生

代表性不足,这可能导致患者就诊问题。

申请人应通过制定指标,测量输出,以确定该方案是否按预期实施,以及该方案是否有望实现其结果。指标可以是定性的(例如,卫生保健提供者对风险和安全使用干预措施的态度),也可以是定量的(例如接受风险和安全使用干预培训的卫生保健提供者的数量)。指标可以提供变化的信号(例如,何时发生变化,随着时间的推移发生了什么变化),但可能无法解释发生变化的原因。可以通过进行根本原因分析、故障模式影响分析和(或)利益相关者外联,收集可以获得的信息示例,以告知发生变化的原因。

指标可分为过程指标或结果指标。

(1) 过程指标通过测量实施活动和输出,确定方案的实施和运行。这可能包括 REMS 管理方(即申请人)和接收方(即 REMS 参与者)的测量输出。过程指标应包括输出的测量标准,以告知负担以及患者获取药物的情况。其他过程指标包括测量 REMS 材料到达预期利益相关者的程度,哪些预期利益相关方正在参与该方案,以及在遵守要求的同时,有效地实施 REMS 情况。

过程指标还可提供从质量控制角度评估 REMS 的重要数据,以验证 REMS 活动是否已经发生或完成。质量控制是一个回顾性过程,用于确定 REMS 是否按预期实施,并确定可能需要改进的领域。与质量保证(即为确保准确性而制定的计划)不同,质量控制是评估准确性的方式。

(2) 结果指标决定方案是否达到了预期结果,申请人可以将结果指标再分为方案结果和健康影响。结果指标详见“3.3”项描述。

REMS 通常可生成大量关于方案运行方式的数据(例如,注册数据、呼叫中心数据、网站指标、审计报告)。申请人应评估可用数据的全部范围,然后确定哪些数据将判定方案实施的准确性、方案改进(或需要改进)、药物获取和方案负担。申请人应定期评估所有输出数据,并在规定的时间间隔内向 FDA 提供全面分析,包括申请人对数据的解释。

3.3 评估阶段

REMS 逻辑模型的第 3 阶段是评估阶段,包括短期和长期结果以及影响(图 4)。REMS 的评估对于确保方案有效性至关重要。在逻辑模型的这一阶段,将进一步定义结果,并确定结果指标、方法、数据源和预期数据可用性,以告知方案的成功。

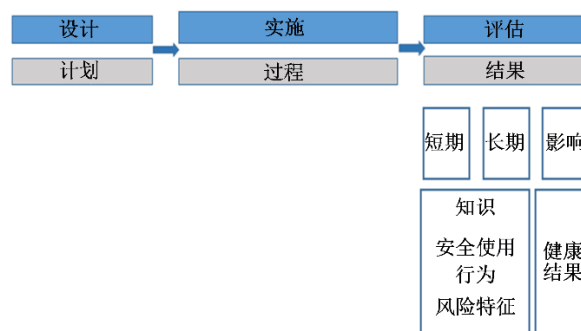


图 4 评估阶段

Fig. 4 Evaluation Phase

3.3.1 结果 评估阶段的第 1 步是确定结果(短期和长期),这以实施阶段输出为基础。方案结果被定义为 REMS 通过方案策略和相应活动旨在实现的具体变化。方案结果指标应具有以下关键品质:明确定义和可测量,与方案目标和目的相关联,与所选策略(输入)相一致,将基线测量和(或)阈值作为参考点,并确定结果时间框架(短期、中期和长期结果)。

有 3 个方案结果类别与策略相一致。

(1) 影响 REMS 参与者对风险信息和安全使用行为的知识、评估意识和(或)理解的结果。

(2) 影响安全使用行为、评估在 REMS 参与者中观察到的行为变化或采用安全使用行为的结果,如适当的患者选择、监测、早期识别严重不良事件和适当的干预。

(3) 为风险特征/缓解提供信息、评估风险的发生率、严重程度和频率以及风险缓解策略的适当性(例如,患者接受药物后观察期的适当持续时间)的结果。例如,评估所有新患者中出现严重不良事件的新患者数量(发病率),或整个治疗人群中经历严重不良事件并接受药物治疗的所有患者数量(患病率),或者增加或降低风险的因素。可能需要对未开药但通过转移或意外暴露药物的人的结果。

选择用于评估方案的方案结果类别应与策略保持一致。不同的方案设计对评估方案结果提出了不同的挑战。例如,当安全使用行为的直接证据数据不能得到或难以直接测量时,通常将知识评估作为替代结果。此外,其他因素可能影响方案结果,如医疗保健提供者和患者的信念、态度和风险认知,以及外部因素(如保险范围、州法律);申请人在提出方案结果测量标准时,应考虑到这些因素。

由于方案结果指标应测量变化（例如，知识的变化、安全使用行为的变化），FDA 建议申请人为方案结果建立基线和（或）阈值。该阈值是目标值，如果达到该阈值，则表明 REMS 按预期进行。对于许多要求 REMS 的药物，FDA 在首次药物批准时就要求 REMS。因此，在这种情况下，无法通过比较 REMS 实施前后的结果，确定方案结果。然而，申请人应根据临床试验数据、文献和（或）其他药物的数据外推，确定基线并提出阈值，可将方案结果指标与之比较，以判断方案的成功与否。申请人可以规定相对于对照组中测量的相应值的阈值。

结果评估的时间框架是相对的，应该对每个方案做出规定。一般来说，短期结果在方案的第 1~3 年实现；中期结果在方案的第 4~6 年实现；长期结果在方案的第 7~10 年实现^[19]。最佳时间框架可能有所不同，因为它们取决于各种因素，如风险、方案设计的复杂性、评估方法和数据源。

关键评价指标：在制定 REMS 方案结果指标时，申请人应前瞻性地确定关键评价指标，以证明 REMS 方案是否达到其目标。关键评价指标类似于临床试验中的主要（相对于次要）终点。申请人和 FDA 应就关键评价指标达成一致，以深入了解该方案是否具有预期效果。

3.3.2 影响 申请人应评估该方案的长期预期。这可通过测量方案的影响实现。影响往往是一种远端

结果的测量，这意味着可能需要时间，才能观察到方案的结果，而且方案和结果之间的关系可能不是直接的。对于 REMS 来讲，其影响通常与健康结果或 REMS 拟缓解的严重不良事件相一致。申请人应提出评估 REMS 对上市后环境中降低风险影响的测量标准。申请人可以通过比较与对照药物相关的严重不良事件发生率的变化，评估这一点。此外，申请人应确定证据，证明知识的持续性以及将安全使用行为纳入医疗实践（如临床实践指南）。

在某些情况下，评估 REMS 方案对健康结果的影响，可能具有挑战性。例如，具有 ETASU 的 REMS 孤儿药的患者群相对较小，限制了测量该方案影响的统计效能。《孤儿药法》将罕见病定义为在美国影响不到 20 万人的疾病或病症。此外，有时很难解释 REMS 对总体观察结果的具体作用，因为 REMS 通常与其他因素一起实施，这些因素可能混淆 REMS 与观察结果的关系，如处方信息的变化、不同的医疗提供设置、付款人干预措施（如付款人报销和处方决策）和其他药物相关风险信息来源（如 FDA 药物安全通信、医学期刊、在线资源、主流媒体）。尽管存在这些挑战，但申请人应考虑额外的真实世界数据或收集原始数据的前瞻性研究如何能够帮助评估健康影响。

表 3 描述了 REMS 方案结果与健康影响之间的关系。

表 3 REMS 方案结果与健康影响的关系
Table 3 Relationship between REMS program outcome and health impact

结果	确保健康影响	担忧健康影响
达到方案结果	健康影响指标令人放心/达到 REMS 方案结果（KPI）	健康影响指标令人担忧/达到 REMS 方案结果（KPI）
未达到方案结果	健康影响指标令人放心/未达到 REMS 方案结果（KPI）	健康影响指标令人担忧/未达到 REMS 方案结果（KPI）

KPI-关键评价指标。

KPI-key performance indicator.

方案结果可能与期望的健康影响一致，也可能不一致。根据上述结果和健康影响的 4 种组合中的每一种，可以对 REMS 做出不同的决定，以改进方案，并确保方案结果和期望的健康影响之间更好地一致。

左上象限被认为是 REMS 的满意状态，并表明达到了预期的方案结果和健康影响。然而，即使在这种情况下，也不能否定评估是否有外部因素在推动健康影响的必要性，REMS 对整体影响的作用有多大，是否需要改进，以及这些策略是否在医疗保

健系统内持续。证明医疗保健系统内的其他因素足以减轻风险和（或）确保独立于 REMS 的策略维持的数据或信息，可能支持取消该方案。

左下象限表明这样一种情况，即健康影响指标令人放心，但未达到 REMS 的方案结果（即 KPI）。在这种情况下，一种可能性，可能存在可能对影响起作用的外部因素，并且可能不需要 REMS。另一种可能是 REMS 未按设计发挥作用。在这种情况下，可能需要进一步修改 REMS，包括潜在的取消，因为没有 REMS 可以达到健康结果。另一种可能性

是 REMS 正在影响健康影响,但 KPI 可能不是方案结果的正确判断标准。

右上象限表明达到了 REMS 方案结果,但健康影响令人担忧。在这种情况下,数据表明 REMS 按设计发挥了作用,但对风险并没有预期影响。因此,重新评估方案设计可能是必要的。此外,申请人可能需要重新考虑用于评估健康影响的指标,并确保这些指标是合理的。申请人还可能需要重新考虑,数据是否足以准确确定健康影响。在这种情况下,有必要重新评估 REMS 并广泛的再分析,以确定确保药物获益超过风险所需的措施。

右下角的最后象限表明一种不利的情况,即既没有达到方案结果,健康影响也令人担忧。在这种情况下,有必要重新评估 REMS 并广泛的再分析,以确定确保药物获益超过风险所需的措施。

4 应用 FDA 的 REMS 逻辑模型的思考

REMS 逻辑模型的系统、结构化方法旨在引导思维和讨论,将 REMS 的方案设计、实施和评估联系起来。REMS 逻辑模型有助于识别有关风险和风险缓解措施的证据、假设和不确定性,并绘制出 REMS 可以实现和不能实现的目标。该模型也有助于申请人和 FDA 确定该方案是否准确实施。该模型可以帮助确定哪些是重要的判断标准,以确定该方案是否按预期实施并实现所需的公共卫生结果。

申请人应使用 REMS 逻辑模型,支持其 REMS 设计方案,并在整个 REMS 生命周期内,支持持续评估和方案改进。申请人在设计新的 REMS 时应该应用 REMS 逻辑模型,即使在类似药物或风险存在 REMS 的情况下,因为背景可能不同。申请人还应根据需要应用 REMS 逻辑模型,评估和修改 REMS。此外,在评估是否有必要超说明书的风险缓解策略时,一些逻辑模型原则可能有用。在这种情况下,重点可能限于 REMS 逻辑模型的设计阶段,以帮助阐明需要超说明书的额外风险缓解措施的获益、可行性和挑战。

映射工具可以帮助申请人可视化已识别的问题、目标和目的、策略和预期结果如何相互关联,并支持方案评估和方案改进。使用映射工具应用该模型,可以帮助申请人批判性地仔细思考特定药物的逻辑模型阶段。使用 REMS 逻辑模型还可以通过建立共同框架,促进 FDA 工作人员和申请人之间在整个 REMS 生命周期内的沟通。广泛采用 REMS 逻辑模型将允许原则和术语的一致使用,这

也可以提高 REMS 方案和 REMS 评估报告审查期间的效率。

尽管 REMS 逻辑模型是一个有用的工具,但它的应用并不能保证,最终方案能够提供预期的结果。此外,逻辑模型不是静态的,应该基于新数据和信息发展,这些数据和信息迫使 REMS 发生变化。最后,REMS 逻辑模型的应用,也不排除使用其他理论或模型。REMS 逻辑模型是灵活和适应性的,与其他理论和框架可以是互补的,并同时纳入申请人的决策过程。

5 术语表

活动 (activities): 为满足方案要求而采取的行动。在 REMS 文件中描述了对于 REMS 所要求的活动,且与 REMS 要求相同,即申请人和参与者为遵守 REMS 并实现方案目标和目的而完成的行动。

负担 (burden): 反映了医疗保健提供者和其他利益相关者在遵守 REMS 要求中,所付出的超出标准临床医疗要求的额外努力

安全使用性能 (capacity for safe use): 为完成安全用药所需活动,在个人、环境或系统水平的资源可用性。

医疗差距 (care gap): 最佳做法与临床实践中提供或预期提供的医疗之间的差异。就 REMS 而言,患者为使药物的获益超过其风险而需要的必要医疗与实际(或预期)提供的医疗之间的差异。

准确性 (fidelity): 根据计划实施干预或程序的程度。就 REMS 而言,指方案或其特定策略或活动按预期实施的程度。

框架 (framework): 由各种描述性类别及其之间的关系组成的结构、概览、大纲、系统或计划。

影响 (impact): 对方案效应的远端测量。就 REMS 而言,影响通常应测量方案对 REMS 拟缓解的健康结果或严重不良事件的效应。

指标 (indicators): 测量输出和结果的指标,用于确定方案是否按预期实施并达到其结果(分为过程指标和结果指标)。

知情获益-风险决策 (informed benefit-risk decision-making): 就 REMS 而言,这一概念旨在医疗保健提供者和患者之间讨论,在预防、筛查或管理风险可能不可行的情况下,就开始或继续治疗达成共同决定。

输入 (inputs): 资源输入到方案中,对活动的开展至关重要。这可能包括人员、组织/环境、工具、

技术和资金。

关键评价指标 (key performance indicator): 一种可量化的指标, 用于跟踪和评估公司或方案在达到其整体状况和方案目标的成功。就 REMS 而言, 它是一个事先制定的特定结果指标并且可以测量, 以确定评估 REMS 有效性的进展。

逻辑模型 (logic model): 方案设计和评估中常用的方法。产生方案预期结果的假设效应链。图示人体过程和行为的因果路线图。它明确了支持该方案及其背后的各种过程的科学证据、假设和基本逻辑。

药物使用过程 (medication use process): 从药物采购、分发、处方、医嘱处理、配药、给药和监测的多步骤过程。

目的 (objectives): 描述可测量的预期结果的具体陈述, 以帮助监控方案目标的进展。

结果指标 (outcome indicators): 用于确定方案是否产生预期结果, 可细分为方案结果和健康影响。

结果 (outcomes): 参与方案的个人或组织发生变化, 通常包括意识、知识、技能、行为和不良事件的具体变化。可以通过时间增量解析为短期、中期和长期。

输出 (outputs): 通过执行活动在方案或项目水平获得的直接结果。反映验证过程中确定的活动是否到达正确的利益相关者手中以及是否达到产生预期结果所需的质量和数量所需的信息。

患者获取 (patient access): 对那些药物的预期获益超过风险的患者来说, 能够在没有不必要的障碍、延误或中断治疗的情况下, 获得药物的程度。

一级预防 (primary prevention): 旨在预防疾病或伤害发生 (例如, 针对传染病的免疫接种)。就 REMS 而言, 一级预防旨在防止严重不良事件的发生。

问题 (problem): 设计方案解决的主要问题。就 REMS 而言, 通过将风险评估和医疗差距评估结合起来, 确定 REMS 可能解决的用药过程中的具体医疗差距。

过程指标 (process indicators): 用于通过测量实施活动和输出, 确定方案的实施和运行情况。包括实施活动和输出的测量, 以告知意外后果 (获取和负担)。还包括申请方和接受方实施活动和输出的测量。

方案评估 (program evaluation): 一种收集、分析和使用数据的系统方法, 用于检查这些方案的有效性和效能, 并为方案的持续改进提供信息。

方案目标 (program goal): 对最终目标、预期成果或方案目标的长期预期的广泛描述。

质量保证 (quality assurance): 为确保所需活动按预期实施, 而制定的积极计划、协议和程序。

质量控制 (quality control): 验证活动已经发生或已经完成的追溯过程。

REMS (risk evaluation and mitigation strategy) 即风险评估和缓解策略: REMS 是一种药物安全方案, FDA 可以对某些具有严重风险的药物要求该方案, 以帮助确保药物的获益超过其风险, 如《联邦食品、药物和化妆品法》第 505-1 节所述。

REMS 文件 (REMS document): FDA 要求的 REMS 的一部分, 并确定 REMS 的目标和要求的活动。

REMS 逻辑模型 (REMS logic model): 基于变化理论假设的方案逻辑模型, 为 REMS 的设计、实施和评估提供系统的方法。

REMS 参与者 (REMS participants): REMS 参与者是根据其在临床评估、处方、配药、给药或监测以及分发过程中所起作用的参与 REMS 的利益相关者。他们可以包括开药的医疗保健提供者、接受药物治疗的患者、医疗机构、其他从业者和配药的药店; 以及分销这种药物的批发商和分销商。此外, 对于 REMS 逻辑模型, 申请人及其供应商也可以被视为 REMS 参与者。

资源 (resources): 支持该方案所需的人员、材料和技术。

风险特征 / 缓解 (risk characterization/mitigation): 风险的发生率、严重程度和频率以及缓解策略的有效性。

安全使用行为 (safe-use behaviors): 在 REMS 参与者中观察到的安全使用行为和 (或) 采用行为。

二级预防 (secondary prevention): 旨在通过检测和早期干预 (如定期检查、筛查) 减少疾病或损伤的影响。就 REMS 而言, 这一概念强调早期事件检测, 并侧重于筛查/监测严重不良事件, 以防止恶化。

自我效能感 (self-efficacy): 个人相信自己有能力执行完成任务或实现目标所需的行为。自我效能感反映对控制自己的动机、行为和社会环境能力的信心。

情况背景 (situation context): 评估与严重不良事件相关的医疗保健系统的现状以及药物的预期

用药过程,以确定潜在的医疗差距。就 REMS 而言,背景有助于识别可能通过 REMS 解决的问题。

策略 (strategies): REMS 利用什么方法(影响知识、安全使用行为、风险表征)解决风险。子策略是指《联邦食品、药品和化妆品法》第 505-1 节中概述的 REMS 要素。

监测策略 (surveillance strategies): 评估风险发生率、严重程度和频率以及 REMS 有效性的策略(如登记、严重不良事件报告)。

三级预防 (tertiary prevention): 旨在控制持续疾病或伤害的影响(例如,给予解毒药)。就 REMS 而言,这一概念针对严重不良事件的临床结果阶段,以降低严重程度和长期负面影响。

阈值 (threshold): 被认为是可接受的指定指标的目标值。

6 结语

REMS 是 FDA 对药品和生物制品风险的管理策略。为确保药物获益超过风险, FDA 在必要情况下可要求 REMS。FDA 可以在新药首次获批前要求 REMS; 药物获得批准后如果 FDA 了解到有关药物的新安全信息,也可能要求 REMS。REMS 实施可能包括用药指南、患者包装说明书、沟通计划、确保安全使用要素以及实施系统等一个或多个要素。REMS 通常必须包括提交 REMS 评估的时间表。在 REMS 最初批准后 18 个月和 3 年以及在 REMS 批准后第 7 年需要提交评估报告,或按照 REMS 中规定的其他频率提交评估报告。

FDA 的“REMS 逻辑模型: 链接方案设计与评估框架”的供企业用的指导原则草案提供了一种系统、结构化的 REMS 设计、实施和评估方法。该指导原则详细描述了 REMS 生命周期的 3 个阶段(设计、实施和评估)的 REMS 逻辑模型的具体做法。REMS 逻辑模型可“将 REMS 的方案设计、实施和评估联系起来。REMS 逻辑模型有助于识别有关风险和风险缓解措施的证据、假设和不确定性,并绘制出 REMS 可以实现和不能实现的目标。该模型也有助于申请人和 FDA 确定该方案是否准确实施。该模型可以帮助确定哪些是重要的判断标准,以确定该方案是否按预期实施并实现所需的公共卫生结果。

我国国家药品监督管理局药品审评中心发布的有关药物风险管理的指导原则^[20-21], 都没有涉及 REMS 逻辑模型。本文介绍的 FDA 指导原则, 可作

为我国药物研究者在制定药物风险管理计划时参考,也期待对我国药品监管部门这方面的监管有启示。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. REMS Logic Model: A Framework to Link Program Design With Assessment [EB/OL]. (2024-05-07)[2024-05-29]. <https://www.fda.gov/media/178291/download>.
- [2] FDA. Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-10-17)[2024-05-29]. <https://www.fda.gov/media/152544/download>.
- [3] FDA. REMS: FDA's Application of Statutory Factors in Determining When a REMS Is Necessary Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-04-04)[2024-05-29]. <https://www.fda.gov/media/100307/download>.
- [4] Ridde V, Pérez D, Robert E. Using implementation science theories and frameworks in global health [J]. BMJ Glob Health, 2020, 5(4): e002269.
- [5] Toyserkani G A, Huynh L, Morrato E H. Adaptation for regulatory application: A content analysis of FDA risk evaluation and mitigation strategies assessment plans (2014—2018) using RE-AIM [J]. Front Public Health, 2020, 8: 43.
- [6] Huynh L, Toyserkani G A, Morrato E H. Pragmatic applications of implementation science frameworks to regulatory science: An assessment of FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) (2014 — 2018) [J]. BMC Health Serv Res, 2021, 21(1): 779.
- [7] ACCORDS Dissemination and Implementation Science Program at the University of Colorado, Denver, the Dissemination and Implementation Research Core (DIRC) at the Washington University Institute for Clinical and Translational Science and the Dissemination and Implementation Science Center (DISC) at UC San Diego. Dissemination & Implementation Models in Health web tool [EB/OL]. (2014-2024) [2024-05-29] <https://dissemination-implementation.org/>.
- [8] CDC, Office of Policy, Performance, and Evaluation. CDC's Policy Analytical Framework [EB/OL]. (2022-02-23) [2024-05-29]. <https://www.cdc.gov/policy/paeo/process/analysis.html>.
- [9] CDC, Office of Policy, Performance, and Evaluation. A Framework for Program Evaluation [EB/OL]. (2017-05-15)[2024-05-29]. <https://www.cdc.gov/evaluation/framework/index.htm>.
- [10] CDC, National Center for Injury Prevention and Control. web page on Drug Overdose Data to Action [EB/OL].

