



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

## 国家药监局药审中心关于发布《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》的通知（药审业〔2024〕500号）

发布日期：20240913

为指导和帮助研发单位在罕见疾病药物研发全程充分倾听患者声音，推动以患者为中心的罕见疾病药物研发和上市，药审中心组织制定了《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》（见附件）。经国家药品监督管理局审核同意，现予发布，自发布之日起施行。

附件：以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）

国家药监局药审中心

2024年9月13日

### 相关附件

序号	附件名称
1	<a href="#">以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）.docx</a>

# 以患者为中心的罕见疾病药物研发 试点工作计划（“关爱计划”）

“关爱计划”是为了推动以患者为中心的药物研发，落实国家药监局关于加快推动罕见疾病用药的工作部署而在罕见疾病药物研发领域开展的一项试点工作。“关爱计划”旨在坚持“以患者为中心”的药物研发理念，鼓励药物研发单位在罕见疾病药物研发过程中倾听患者声音，关注患者的体验与感受。

## 一、背景

目前全球已知的罕见疾病超过 7000 种。罕见疾病发病率/患病率极低，病情复杂，目前对其认识相对有限，加剧了罕见疾病药物研发难度。

当前，“以患者为中心”的药物研发理念逐步被广泛接受。对于罕见疾病药物而言，在研发过程中，落实“以患者为中心”的药物研发理念，关注患者视角，倾听患者声音，将有助于药物研发企业、研究者、监管机构了解罕见疾病，了解患者

需求，从而助力于对此类药物研发的科学流程及技术要求的优化。

为此，药审中心启动以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作，即“关爱计划”（CARE 计划，patient-Centered Action for Rare diseases Encouragement）。

“关爱计划”旨在指导申请人在药物研发的全程，引入罕见疾病患者的观点，提升将与药物临床获益-风险评价相关的患者体验整合入罕见疾病药物临床研发中的科学性、规范性及合理性，并在此过程中增强监管机构、药物研发单位、患者等专注于罕见疾病药物研发的各方沟通与协作，最终促进罕见疾病药物的上市，满足临床需求。

## 二、主要内容

“关爱计划”是一项旨在罕见疾病药物研发领域落实以患者为中心的药物治疗理念的试点工作。

《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）实施框架》（以下简称《实施框架》）是“关爱计划”的配套文件。《实施框架》将药物研发为 5 个阶段，覆盖药物研发

的全生命周期，具体包括：

A 阶段：研发立项阶段；B 阶段：临床试验开展前（Pre-IND）阶段；C 阶段：关键研究前阶段；D 阶段：上市申请前/上市申请（Pre-NDA/NDA）阶段；E 阶段：上市后阶段。《实施框架》中详细介绍了不同的研发阶段可以开展的、体现“以患者为中心”的研发理念的工作内容和具体实施方法，主要包括在不同阶段如何收集符合该研发阶段需要的患者体验数据、如何将这些数据应用于药物研发过程中、以及如何实施兼顾患者体验的临床试验。

### 三、组织与实施

《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作“关爱计划”的申报指南》（以下简称《申报指南》，见附 1）和《实施框架》（见附 2），详细介绍了申请加入“关爱计划”的方法和具体要求，供有意向申请加入“关爱计划”的申请人参考。

申请人基于自愿原则通过沟通交流途径，根据药物所处的研发阶段，申请加入“关爱计划”中相应的阶段（申报表见附 3）。药审中心在 A、B、C、D、E 各阶段选择 1—2 个具

有代表性的品种纳入“关爱计划”。纳入试点项目的品种需根据《实施框架》中的要求开展和完成所对应阶段相关的工作。申请人在依据现行规定和工作程序开展常规的药物申报及注册工作的同时，还需向药审中心汇报实施框架中所要求的相关工作进展或结果。

申请人可以通过沟通交流途径向药审中心递交加入“关爱计划”的申请。药审中心将结合产品特点、所开发/申报的适应症情况、以及申请人所提交的实施计划等，经药审中心罕见疾病工作组和相应适应症团队对是否同意其纳入“关爱计划”进行评价，必要时将召开沟通交流会，就实施计划的细节予以讨论。

经评价拟同意纳入“关爱计划”后，药审中心将予以公示，公示期为 5 个工作日，公示无异议的品种最终将纳入“关爱计划”。

“关爱计划”的申报流程见附 4。

附：1.以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关

爱计划”) 申报指南

2.以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作 (“关

爱计划”) 实施框架

3.“关爱计划”项目申报表

4.“关爱计划”申报工作流程图

附 1

# 以患者为中心的罕见疾病药物研发 试点工作（“关爱计划”）申报指南

本申报指南旨在介绍“关爱计划”以及申请人申请加入“关爱计划”的具体方案和流程。

纳入“关爱计划”的项目需同时依据现行规定和工作程序开展药物申报及注册工作。

## 一、申请与纳入

### 1.1 申请方式

基于自愿原则，由申请人向药审中心提出申请；可根据药物所处的研发阶段，申请加入“关爱计划”中相应的阶段。

申请人可通过申请人之窗，以沟通交流途径，递交加入“关爱计划”的申请。

沟通交流会议类型及工作时限依据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》《儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则》《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》确定。

需注意的是，提交申请加入“关爱计划”的沟通交流时，沟通交流中不建议同时申请沟通其他事项。此外，申请人通过申请人之窗提交沟通交流申请时，需在“会议目的”和“其他情况说明”项下备注填写“关爱计划申请”；如所申报适应症为罕见病目录中疾病，还需注明“XXX 适应症为第 X 批罕见病目录第 X 个疾病”。

### 1.2 申请资料

除《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》中对沟通交流提交

材料的一般要求以外,所有申请均需提交《“关爱计划”项目申报表》。

此外,申请人需根据不同的申请阶段,依据《“以患者为中心的罕见疾病药物研发”实施框架》中相应阶段的要求提交所需的资料。提交的资料如表 1 所示。

表 1 “关爱计划”申报资料要求

申请阶段	建议提交的资料
A 阶段： 研发立项阶段	A-1: A 阶段工作要点总结表*； A-2: A 阶段患者体验数据研究计划/研究报告； A-3: 临床结局报告评估工具开发计划书（如适用）； A-4: 疾病自然史研究计划/结果（如适用）； A-5: 其他（如适用）。
B 阶段： 临床试验开展前 (Pre-IND) 阶段	B-1: B 阶段工作要点总结表*； B-2: 患者体验数据/患者观点总结（如适用）； B-3: 目标产品特征表（如适用）； B-4: 临床开发计划书； B-5: 疾病自然史研究结果（如适用）； B-6: 临床前研究结果； B-7: 早期探索性研究方案或概述； B-8: 数字健康技术的应用计划（如适用）； B-9: 临床结局报告评估工具开发计划书（如适用）； B-10: 其他（如适用）。
C 阶段： 关键研究前阶段	C-1: C 阶段工作要点总结表*； C-2: 关键临床试验方案概述； C-3: 关键临床试验中应用的 COA 介绍； C-4: 关键临床试验中患者体验数据研究计划/研究报告 （如适用）

	<p>C-5: 数字健康技术的应用计划 (如适用) ;</p> <p>C-6: 前期临床试验结果;</p> <p>C-7: 前期临床试验中患者临床结局报告结果 (如适用) ;</p> <p>C-8: 临床结局报告评估工具开发过程与确认 (如适用) ;</p> <p>C-9: 其他 (如适用) 。</p>
<p>D 阶段:</p> <p>上市申请前/上市 申请阶段</p>	<p>D-1: D 阶段工作要点总结表*;</p> <p>D-2: D 阶段以患者为中心的获益风险评价总结表*;</p> <p>D-3: 临床试验数据 (关键临床试验需提供临床试验报告 或 top-line 数据) ;</p> <p>D-4: 组织患者参与获益风险评价/说明书/RMP 讨论情况 说明/计划;</p> <p>D-5: 其他 (如适用) 。</p>
<p>E 阶段:</p> <p>上市后阶段</p>	<p>E-1: E 阶段工作要点总结表*;</p> <p>E-2: 患者体验数据研究计划;</p> <p>E-3: 以患者为中心的上市后研究方案 (如适用) ;</p> <p>E-4: 基于 PED 数据的 RMP/说明书修订计划 (如适用) ;</p> <p>E-5: 药物进一步研发计划 (包括新增适应症) (如适用) ;</p> <p>E-6: 其他 (如适用) 。</p>

除标注“如适用”的资料以外, 其他资料均为申请人在申请时必须提交的资料。“\*”所标注的表格见《“以患者为中心的罕见疾病药物研发”实施框架》中各阶段所附附件。除“\*”所标注的表格以外, 药审中

心对其他资料无统一格式要求。所涉及的“以患者为中心的罕见疾病药物研发”工作均指有中国患者/受试者参与的相关工作。

需说明的问题如下：

①申请人可开展实施框架中所列举的所有工作，或选择其中一项或几项工作开展。

②涉及临床试验实施的 B 阶段与 C 阶段，建议包含数字健康技术 (Digital health technologies, DHT)/去中心化临床试验 (Decentralized Clinical Trials, DCT) 的相关元素。

### 1.3 纳入标准

“关爱计划”为试点项目，计划 A、B、C、D、E 阶段各纳入 1—2 个品种，中心将选择各个阶段中拟开展的“以患者为中心”的药物研发工作具有代表性的品种纳入“关爱计划”。

此外，根据申请的阶段不同，选择纳入品种的考量也有所不同。整体而言，在选择纳入品种时，还将从以下四个维度进行考虑：

- 对疾病的认知程度；
- 治疗急需性；
- 产品机制的创新性：可分为“全球首创 (First-in-class)”、“已有同机制产品上市获批其他适应症”、“已有同机制产品上市并获批相同罕见疾病适应症”等情形；

- 所提交药物研发期间患者参与方法（包括获取患者观点的计划书/已获取的患者观点/上市后患者治疗反馈收集计划）的可行性。

表 2 “关爱计划”品种纳入标准

	对疾病的 认知程度	治疗急需性	产品机制的创新性	方法的 可行性
A 阶段	所开发适应症 认知度较低 的产品将被优先 考虑	所开发适应症 的治疗急需性 强的产品将被 优先考虑	机制创新性高的产品将被优先考虑	可行 性强
B 阶段	对所开发适应症有一定的认知		将纳入创新程度不同的产品；在“关爱计划”执行早期，将优先选择产品机制相对成熟的产品；优先考虑采用数字健康技术的产品。	
C 阶段	对所开发适应症有较为充分的认知		--	
D 阶段			--	
E 阶段			--	

对经评价拟纳入“关爱计划”的品种药审中心将对外公示，公示期为 5 个工作日。无异议的品种方可纳入“关爱计划”，药审中心将及时发布正式纳入的品种及其所申报的研发阶段，便于公众了解关爱计划的实施进度。

## 二、项目的执行

药审中心将定期在中心网站上发布和更新“关爱计划”纳入信息。

纳入“关爱计划”品种/项目的管理路径按照现行法规和工作程序实施。

纳入“关爱计划”的品种将参照中心已发布的《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则》，由申请人组织研究者、患者在各个阶段参与药物研发。

申请人在“关爱计划”的实施过程中，需将所获得的信息应用于后续的药物临床开发，并遵循“计划—执行—评估—处理”的模式，根据获得的信息，对当前药物临床研发进行调整，或对整体临床研发计划进行修订；同时，后续工作还应对前期工作进行验证。

对于被纳入“关爱计划”的产品，药审中心将在其药物临床研发过程中，与申请人开展密切沟通，对申请人所提出的患者参与药物研发的计划、将患者观点/患者体验数据应用于药物研发的方法等问题及时予以反馈，提出建议和/或要求；同时可能组织沟通交流会，并邀请患者代表参与，以期在审评监管决策过程中，纳入患者观点。

为加速罕见疾病的药物研发及审评速度，对于纳入 D 阶段的品种，申请人可在关键研究数据库锁定后以首要结果（top-line 数据，即研究报告完成前临床研究的有效性和安全性结果）和数据集与药审中

心进行沟通交流，以支持药审中心尽早启动对临床数据的审评工作，使审评人员更早地识别数据质量和发现潜在的审评问题，并可能向申请人提供早期反馈，从而使审评过程更加高效。

附 2

## 以患者为中心的罕见疾病药物研发 试点工作（“关爱计划”）实施框架

## 目录

A 阶段实施框架.....	2
一、研究目的 .....	2
二、研究内容 .....	3
三、研究方法 .....	4
1. 确定研究目标和问题 .....	4
2. 确定收集信息所需的目标人群 .....	4
3. 研究的实施 .....	5
四、A 阶段申请资料要求 .....	9
<b>附: A 阶段工作要点总结表</b> .....	10
B 阶段实施框架.....	12
一、研究目的 .....	12
二、研究内容与方法 .....	12
1. 以患者为中心确定目标产品特征 .....	12
2. 以患者为中心制定临床开发计划 .....	13
3. 临床结局评估的开发 .....	14
4. 以患者为中心设计与实施临床试验 .....	15
三、与监管机构沟通交流 .....	18
四、B 阶段申请资料要求.....	19
<b>附: B 阶段工作要点总结表</b> .....	20
C 阶段实施框架.....	21
一、研究目的 .....	21

二、研究内容与方法 .....	21
1. 关键临床试验设计 .....	22
2. 临床结局评估的使用 .....	23
3. 患者体验数据收集 .....	23
4. 临床试验的实施 .....	24
三、与监管机构沟通交流 .....	24
四、C 阶段申请资料要求 .....	25
<b>附：C 阶段工作要点总结表 .....</b>	<b>26</b>
D 阶段实施框架 .....	27
一、研究目的 .....	27
二、研究内容与方法 .....	27
1. 患者参与获益风险评价 .....	27
2. 说明书起草过程中纳入患者意见 .....	28
3. 以患者为中心设计上市后研究 .....	28
三、与监管机构沟通交流 .....	30
四、D 阶段申请资料要求 .....	30
<b>附 1: D 阶段工作要点总结表 .....</b>	<b>32</b>
<b>附 2: D 阶段以患者为中心的获益风险评价总结 .....</b>	<b>34</b>
E 阶段实施框架 .....	35
一、研究目的 .....	35
二、研究内容 .....	35
三、研究方法 .....	37

1. 定量方法 .....	37
2. 定性和/或定量的社会学方法研究 .....	38
3. 其他方法 .....	38
四、上市后患者体验数据的应用 .....	39
五、E 阶段申请资料要求 .....	39
<b>附: E 阶段工作要点总结表 .....</b>	<b>41</b>
相关定义.....	42
参考文献.....	45

本实施框架旨在介绍参与“关爱计划”的产品/项目，围绕“以患者为中心的药物治疗”可开展的工作及相关方法。

应用本实施框架时，请同时参考药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP)、人用药品技术要求国际协调理事会 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)，并确保符合相关法律法规的要求。

## A 阶段实施框架

### 一、研究目的

A 阶段为药物研发的立项阶段。

在药物的早期开发阶段，邀请患者参与的主要目的是了解患者未满足的临床需求，并根据患者的意见明确研究中需要评估的相关内容，这些都将用于指导后续临床研发策略的制定。

与其他常见疾病相比，罕见疾病的认知度更低，因此邀请罕见病患者早期参与药物研发，从患者端了解疾病的症状、疾病对患者生活的影响，以及患者本人对疾病如何影响其生活的看法等，将在罕见疾病药物开发过程中发挥重要作用。

在 A 阶段与患者群体互动并收集定性/定量数据将有助于定位罕见病患者临床需求，为后续开展更有针对性和系统性的临床研究奠定基础。

结合我国国情，从 A 阶段开始，除了与药物研发相关的关注点以外，还要关注整个生态系统的建设，如患者教育体系，包括与患者互动过程中对临床研究基本概念，数据解读的基本知识的宣教，医疗专业人士参与评估的必要性，以及患者互动相关的合规措施等，这些将为患者群体和治疗领域的长期健康发展提供坚实基础。

## 二、研究内容

为了指导临床开发，通常在 A 阶段会通过患者的参与来收集以下信息、患者观点/患者体验数据 (patient experience data, PED)：

- 患者诊治现状：如患者就诊路径、常见漏诊误诊、专科/多学科诊疗的可及性；当下患者的治疗选择，如超适应症用药、非处方药、替代和支持疗法等；
- 未满足的需求：如疾病症状，以及对患者和其家庭广泛的影响；
- 治疗获益以及疾病改善程度对患者生活质量产生的影响；
- 疾病症状和当前治疗/标准治疗 (如有) 所造成的负担，以及对相关治疗的满意度情况；
- 了解疾病自然史、疾病异质性、疾病亚型以及发病率和患病率等信息，如不同患者的不同表现、疾病亚组间差异、疾病周期中的不同表现，不同阶段患者对于治疗的反应，合并症和并发症；
- 了解患者对风险 (如药物潜在不良反应)、治疗不确定性 (如是否能从治疗中获益) 的接受程度以及对不同类型的治疗方式和给药方式的偏好性。

在收集以上患者观点/PED 数据信息的过程中，通常需要多学科专业参与设计和决策；另外，在患者参与和数据分析的过程中，需要

采取适当的方法和措施，确保信息/数据科学可靠，用以得出对患者最为重要的事项。。

### 三、研究方法

根据研究目标(如“研究内容”章节所列)范围和研究问题的不同，采取不同的研究方法。在实施过程中，可参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》。

#### 1. 确定研究目标和问题

A 阶段的研究目标通常为确定由疾病所导致或治疗过程中对患者最为重要的事项。研究问题是将研究目标进一步细化的有待回答的问题。

#### 2. 确定收集信息所需的目标人群

需根据已确定的研究目标和问题，明确目标人群和纳入标准。在获得患者数据时，不仅要获得相关、可靠、准确的数据，还要关注参与者的代表性和多样性。由于罕见疾病的特殊性，难以开展大样本研究，但仍然需要确保足够的样本量，以便基于目标人群的体验数据获得可靠的结论。具体可参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》。

可通过罕见疾病专业医生和医院（包括但不限于这些方式）了解和寻找所关注的目标患者群体。考虑到患者组织在患者疾病发展及治疗历程中的参与度，也可以通过患者组织推荐患者/专家。此外，还可

通过其他途径寻找患者,例如患者倡导者、患者小组或患者线上社区、通过文献和/或先前的研究寻找之前参与过研究的潜在患者或组织、通过相关医疗领域媒体信息来寻找相关患者群、患者社区的特定网络或平台等。

### 3. 研究的实施

可以使用多种方法获知对患者重要的事项,这将有助于了解疾病/症状和设计临床试验。

#### 3.1 背景研究

为了解患者最迫切的需求并指导药物研发,所开展的研究建议从了解疾病特征以及现有治疗手段开始。

在患者中开展研究前,应查阅文献综述等资料,或咨询相关领域专家,或借助其他信息源,有针对性地制定研究问题,并选择恰当的方法,以便确定对患者疾病或疾病体验最为重要的事项。

已有数据(例如,利用现有的自然史研究或真实世界数据)将有助于了解疾病特征;如果缺乏已有数据,申请人可考虑开展疾病自然史研究,具体可参考《罕见疾病药物开发中疾病自然史研究指导原则》。

#### 3.2 组织收集患者观点/患者体验数据

建议在制定研究计划时,先与拟参与的患者进行初步沟通,对研究的目标、期望和执行计划进行解释。

根据预期的目标，通过适当的方法（包括产生证据的方法以及获得患者观点/PED 的补充性方法）收集患者的体验数据，具体方式（包括但不限于）如下：

(1) 开展定性和/或定量研究以产生相关证据

可使用定性研究方法、定量研究方法或混合方法研究，来确定对患者最为重要的事项。这些方法可独立使用，也可作为互补性方法同时使用。研究方法（包括但不限于）如下：

- 患者访谈（包括一对一访谈、小组访谈）等定性研究方法；
- 通过调研问卷收集可量化数据，开展定量研究；
- 采用开放性问题 and 固定答案式问题的调研问卷，或访谈结合带有固定答案式问题的调研问卷，进行混合方法研究；
- 利用社交媒体，通过观察社交媒体中的讨论或信息来定性的收集数据；观察可采用回顾性观察的形式，也可采用前瞻性观察；也可在社交媒体中实施问卷调研，前瞻性地收集数据；
- 德尔菲专家组法。

(2) 其他方式

除了上述研究来产生证据外，还可采用以下补充性的患者参与活动来获知患者观点/PED：

- 咨询委员会。咨询委员会可以用来测试观点和收集反馈；还

可以用于共同创建解决方案和策略。咨询委员会包括公司患者咨询委员会和患者社群咨询委员会。

- 顾问。有些患者可以被聘为顾问支持开发团队，共同创建解决方案和策略。

所选方法应适合研究目的和所需解决的问题，具体可以参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》。

### 3.3. 数据管理与分析计划

一旦确定了方法，在正式收集数据之前建议制定数据管理和分析计划。应记录预期数据的类型、拟采用的分析方法、数据管理（例如数据将如何存储以及是否可共享）以及需规避的风险。

### 3.4 将患者观点/患者体验数据应用于临床开发

A 阶段所获得数据可用于了解患者未满足的需求，和对患者最重要的事项，可作为未来临床开发的依据。此外，在 A 阶段中所获知的对患者最重要的事项，以及当前临床治疗现状/评估方法，可用于支持后续临床试验中评估方法和/或临床终点的开发，例如：

- 使用定性和/或定量数据来选择/开发或验证测量策略中涉及的临床结局评估（Clinical Outcome Assessments, COA）；
- 使用定性和/或定量数据来了解对患者而言与疾病/治疗相关的重要事项，以及有意义的变化幅度/程度；

- 使用疾病自然史数据了解疾病发生发展特点、临床终点的潜在变异性；
- 基于所获知的患者诊治流程、对风险的可接受度等定性数据，评估临床开发计划和相关研究设计可行性。

### 3.5 资源整合与沟通交流

在我国，随着社会对罕见疾病患者群体的关注，一些医院/医疗中心已建立起罕见疾病患者登记数据库，提供了部分罕见疾病的自然病史信息。同时，一些罕见疾病患者也逐步自发或有组织地形成了罕见疾病患者组织，这些患者组织在患者教育、医疗信息共享，以及在患者参与药物研发和药物临床试验中发挥了重要作用，并且推动了社会对罕见疾病认知的提高。在组织患者参与罕见疾病药物临床研发的过程中，在合法合规的前提下，鼓励申请人借鉴、利用已有的数据和医疗资源，借助患者组织的力量，与罕见疾病患者开展高效的沟通，将自身的研发资源、医院/医疗中心的临床资源以及患者组织的社会资源有机整合，共促以患者为中心的罕见疾病药物研发。

药审中心鼓励申请人在考虑收集与疾病负担和治疗相关的患者观点/PED 时，尽早与监管机构进行沟通交流，以获得相关反馈。附表（“A 阶段工作要点总结表”）可用于总结在 A 阶段开展/计划开展的患者参与相关活动。

#### 四、A 阶段申请资料要求

拟申请加入“关爱计划”A 阶段的项目，在申请时需提供：

A-1：A 阶段工作要点总结表；

A-2：A 阶段患者观点/体验数据研究计划/研究报告；

A-3：临床结局评估评估工具开发计划书（如适用）；

A-4：疾病自然史研究计划/结果（如适用）；

A-5：其他（如适用）。

## 附: A 阶段工作要点总结表

(请根据计划开展/开展的工作勾选适用项)

拟研究问题	参与患者类型	证据/体验数据获取方法
<input type="checkbox"/> 患者诊治现状	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医疗专业人士 <input type="checkbox"/> 患者倡导者 <input type="checkbox"/> 患者咨询委员会  <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 定性研究 (如一对一访谈、小组访谈, 专家访谈, 德尔菲专家组法等) <input type="checkbox"/> 定量研究 (如问卷调研) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据, 如疾病自然史, 真实世界数据 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)
<input type="checkbox"/> 未满足的需求	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医疗专业人士 <input type="checkbox"/> 患者倡导者 <input type="checkbox"/> 患者咨询委员会 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 定性研究 (如一对一访谈、小组访谈, 专家访谈, 德尔菲专家组法等) <input type="checkbox"/> 定量研究 (如问卷调研) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据, 如疾病自然史, 真实世界数据 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)
<input type="checkbox"/> 患者的治疗获益以及疾病改善程度对其生活质量产生的影响	<input type="checkbox"/> 患者 医疗专业人士 <input type="checkbox"/> 患者倡导者 <input type="checkbox"/> 患者咨询委员会 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 定性研究 (如, 患者/照护者访谈 (如一对一访谈、小组访谈, 专家访谈, 德尔菲专家组法等) <input type="checkbox"/> 定量研究 (如问卷调研) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据, 如疾病自然史, 真实世界数据 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)
<input type="checkbox"/> 疾病和治疗所造成的负担, 以及对相关治疗的满意度情况	<input type="checkbox"/> 患者 医疗专业人士 <input type="checkbox"/> 患者倡导者 <input type="checkbox"/> 患者咨询委员会 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 定性研究 (如, 患者/照护者访谈 (如一对一访谈、小组访谈, 专家访谈, 德尔菲专家组法等) <input type="checkbox"/> 定量研究 (如问卷调研) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据, 如疾病自然史, 真实世界数据 <input type="checkbox"/> 其它方法

		<input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）
<input type="checkbox"/> 疾病自然史、疾病异质性、疾病亚型以及发病率和患病率	<input type="checkbox"/> 患者 医疗专业人士 <input type="checkbox"/> 患者倡导者 <input type="checkbox"/> 患者咨询委员会 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）	<input type="checkbox"/> 定性研究（如，患者/照护者访谈（如一对一访谈、小组访谈，专家访谈,德尔菲专家组法等） <input type="checkbox"/> 定量研究（如问卷调研） <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据，如疾病自然史，真实世界数据 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）
<input type="checkbox"/> 对风险、治疗不确定性的接受程度以及对不同类型的治疗方式和给药方式的偏好性	<input type="checkbox"/> 患者 医疗专业人士 <input type="checkbox"/> 患者倡导者 <input type="checkbox"/> 患者咨询委员会 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）	<input type="checkbox"/> 定性研究（如，患者/照护者访谈（如一对一访谈、小组访谈，专家访谈,德尔菲专家组法等） <input type="checkbox"/> 定量研究（如问卷调研） <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据，如疾病自然史，真实世界数据 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）
<input type="checkbox"/> 其它（请明确）	<input type="checkbox"/> 患者 医疗专业人士 <input type="checkbox"/> 患者倡导者 <input type="checkbox"/> 患者咨询委员会 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）	<input type="checkbox"/> 定性研究（如，患者/照护者访谈（如一对一访谈、小组访谈，专家访谈,德尔菲专家组法等） <input type="checkbox"/> 定量研究（如问卷调研） <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据，如疾病自然史，真实世界数据 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）

## B 阶段实施框架

### 一、研究目的

B 阶段为药物研发的临床试验开展前 (Investigational new drug, IND) 阶段, 即 pre-IND 阶段。

临床试验申请前阶段的主要目的是将患者体验数据 (patient experience data, PED) 运用到 B 阶段目标产品特征 (Target product profile, TPP)、临床开发计划 (Clinical Development Plan, CDP) 和早期探索性研究方案设计的概念中, 并且进行临床结局评估 (Clinical Outcome Assessments, COA) 的开发或调整。TPP 是药物开发的明确目标, 是制定 CDP 的基础, 而 CDP 是达到 TPP 所规划目标的线路图, 这些都将指导和运用于后续关键性临床试验的设计和执行。

### 二、研究内容与方法

B 阶段研究内容主要包含:

- 以患者为中心确定目标产品特征 (TPP);
- 以患者为中心制定临床开发计划 (CDP);
- 根据需求进行临床结局评估 (COA) 开发;
- 以患者为中心设计与实施临床试验。

#### 1. 以患者为中心确定目标产品特征

建议从药物开发管理角度考虑设置合理的 TPP, 以患者为中心, “以终为始”地促进临床开发的管理理念和工具, 并以其为主线和目标

来全程、有效地指导和规划罕见疾病药物临床开发和研究。

TPP 阐述了药物研发计划的整体意图，并提供了研发特定时间点的信息。TPP 也是说明书的雏形，申请人可根据药品说明书中的关键条目来撰写 TPP，并将药物研发活动与药品说明书中拟表达的具体设想有机地结合在一起。在 TPP 的起草过程中，需体现对于患者需求的关注。

## 2. 以患者为中心制定临床开发计划

CDP 的内容涵盖从 I 期、II 期到关键 III 期临床试验的设计，包括研究终点，样本量，观察时间，以及期中和最终分析的时间线等内容。B 阶段主要着眼于早期探索性研发计划的设计，关键研究的设计可参考 C 阶段。

在临床试验设计应在符合科学性的原则下将有意义的 PED 纳入到早期探索性研究以及后续关键临床试验设计要素的考量中，充分体现患者的临床获益，并关注其参与临床试验的期望和/或偏好。鼓励申请人从药物研发早期开始，在整个研发生命周期中持续倾听患者的观点，根据实际需要收集 PED，从而了解未满足的临床需求和重要的临床结局。

应根据药品的特点（预期仅治疗罕见疾病，或可治疗罕见疾病与非罕见疾病）制定 CDP，计划启动罕见疾病适应症的开发时机，在符

合科学性的原则下，优化临床研发策略，提高研发效率。具体可参考《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》；此外，鼓励将儿童适应症开发尽早纳入药物整体 CDP 中。

在罕见疾病药物开发 CDP 的过程中，和产品开发的早期概念验证阶段，鼓励充分利用可比研究人群的真实世界非干预性及前瞻性队列研究作为外部对照数据比较试验药物的疗效及安全性，以提供进一步决策的依据。

罕见疾病临床整体开发中可能会涉及研发有利于药物安全有效使用的、经过验证的生物标志物、诊断检测或器械等，申请人在药品开发的同时也要密切关注上述生物标志物、诊断检测或器械的开发进度，与监管机构保持良好沟通。

### 3. 临床结局评估的开发

COA 可分为患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO)、临床医生报告结局 (Clinician Reported Outcomes, ClinROs)、观察者报告结局 (Observer Reported Outcome, ObsRO) 以及功能结局 (Performance Outcome, PerfO)。在开发或调整 COA 作为临床疗效终点时，还应注意基于 COA 作为有效性终点的定位，选择适用于目的的 COA，具体可参考《以患者为中心的药品获益-风险评估技术指导原则（试行）》。

COA 工具的开发包括以下几种情况：

- 开发新的 COA 工具；
- 对已有 COA 工具进行翻译和/或文化调适；
- 对已有 COA 工具进行调整。

拟用于后期的 COA 工具（包括有效性和安全性）应在早期阶段完成探索和验证。申请人可参考《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（试行）》，并与中心就 COA 工具的应用与开发方法进行沟通交流。

#### 4. 以患者为中心设计与实施临床试验

申请人可基于一定原则、选择性地将所获得的患者体验或意见纳入临床试验方案、临床试验知情同意书、研究者手册等文件中，明确是否将 COA 作为评价指标。

在临床试验中采用适用于目的（fit-for-purpose）的设计，将获得的以下 PED（包括但不限于）纳入到临床试验设计关键要素的考量中：患者优先关注的研究问题、患者对于潜在适应症的反馈、对临床试验方案风险的评估等。

总体研究设计应充分体现患者在身心感受、功能和生存状态等方面的临床获益，采用受试者易于接受的设计，在保障科学性的前提下，通过优化临床试验的设计，应用新技术、新方法或新型试验模式，来

提高临床试验的便利性、减轻受试者负担，从而达到降低脱落率、提升临床试验受试者代表性和依从性的目的。

建议在试验开展前了解罕见疾病患者参加临床试验的意愿或在合法合规的前提下，采用基于患者信息大数据的智能化招募方式。

#### 4.1 研究人群的考虑

申请人应当结合疾病特点、药物作用机制、已知安全性特征、现有治疗等，纳入获益-风险比最优的受试者，并从各方面促进受试者人群的代表性。具体开发策略可参考《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》，《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》，《儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》等。

#### 4.2 起始剂量的选择和确定

药物起始剂量的确定应遵循药理毒理相关指导原则和技术要求。对于替代治疗药物，鼓励充分利用疾病的非临床研究和临床研究数据，建立替代治疗的药物剂量与所替代物质水平间的关系，尽量选择接近于目标治疗剂量的水平作为起始剂量，以尽可能降低罕见疾病受试者的无效暴露，提高剂量探索研究的效率。

建议注重科学工具的使用，采用模型引导的药物研发，开展群体药代动力学研究，建立 PK-PD 模型等，实现从健康人到患者，或从成人患者到儿童患者，或从其他疾病患者到目标罕见疾病患者的剂量

外推。

#### 4.3 特殊人群用药

儿童患者是罕见疾病重要的治疗人群之一，且疾病本身也可能对患者肝、肾功能产生影响，特殊人群的药物用法用量、不良反应等信息是药物临床应用过程中的重要内容。在早期研发阶段建议适时开展特殊人群用药的研究，便于在后续关键临床试验中，尽可能地纳入更多、更广泛、更有代表性的罕见疾病患者。当明确不同特殊人群的用法用量后，即使不同人群的用法用量存在差异，在关键临床试验中也可视情况一并纳入这些特殊人群，提高研发效率。

#### 4.4 初步有效性考察

在药物研发过程中，一般需提供初步的有效性数据以指导后续关键性研究的设计。早期有效性评价指标可采用临床终点，或与临床终点密切相关的替代终点。同时鼓励开发并应用药效学指标（如靶点占有率、靶细胞清除率等），作为有效性数据的支持。对于药物可同时用于治疗其他非罕见疾病的情况，如该药物在治疗罕见疾病和非罕见疾病中的作用机制相同，也可考虑通过在其他非罕见疾病中对药物的有效性进行考察，完成对药物的概念验证。

#### 4.5 数字健康技术的应用

数字健康技术（Digital health technologies, DHT）在以患者为中

心的试验设计中有两方面的主要应用：

- 利用 DHT 开展以患者为中心的去中心化试验 (Decentralized Clinical Trials, DCT)，有利于让罕见疾病患者不受地域限制加入到临床研究中，并降低受试者负担。
- 利用 DHT 采集的衍生数字化创新的终点。可利用 DHT 进行更加多样性的数据采集，优化终点设计，从而更好地评估罕见疾病研究药物的安全性及疗效。

具体可参考《在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的技术指导原则》。

### 三、与监管机构沟通交流

整体临床研发计划、试验设计的要素与疾病特点、现有治疗方法、目标人群特点等因素有关；此外，罕见疾病复杂，给临床试验的开展带来了许多挑战，例如症状的异质性以及可招募个体数量少，导致药物研发难度较大，建议在开展罕见疾病药物研发工作时，对研发计划进行全盘考虑。鼓励申请人结合具体情况积极与监管机构就药物研发计划以及治疗罕见疾病药物研发过程中的关键技术问题及时提出沟通交流申请。与监管机构及时、充分地沟通交流，以共同提高罕见疾病临床试验研发的效率和成功率。

在 pre-IND 阶段沟通交流可涉及的内容包括但不限于：合理的临

床试验开发计划、灵活高效的临床试验设计、创新性临床终点/替代终点的使用等。

当申请人计划采用 COA/eCOA 作为确证性研究主要或关键次要终点时，或在试验过程中，因为更改 COA/eCOA 而使临床试验方案做出重大调整，应与监管机构及早沟通。

#### **四、B 阶段申请资料要求**

拟申请加入“关爱计划”B 阶段的项目，在申请时需提供：

B-1：B 阶段工作要点总结表；

B-2：患者体验数据/患者观点总结（如适用）；

B-3：目标产品特征表（如适用）；

B-4：临床开发计划书；

B-5：疾病自然史研究结果（如适用）；

B-6：临床前研究结果；

B-7：早期探索性研究方案或概述；

B-8：数字健康技术的应用计划（如适用）；

B-9：临床结局评估评估工具开发计划书（如适用）；

B-10：其他（如适用）。

## 附：B 阶段工作要点总结表

(请根据计划开展/开展的工作勾选适用项)

拟研究问题	内容	方法
<input type="checkbox"/> 早期探索性研究	<input type="checkbox"/> 研究人群	<input type="checkbox"/> 仅有罕见疾病适应症 <input type="checkbox"/> 罕见疾病+非罕见疾病适应症 <input type="checkbox"/> 仅有成人患者 <input type="checkbox"/> 仅有儿童患者
	<input type="checkbox"/> 研究终点的选择	<input type="checkbox"/> 临床终点 <input type="checkbox"/> 替代终点 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 生物标记物</li> <li><input type="checkbox"/> 影像学指标</li> <li><input type="checkbox"/> 病理生理学</li> <li><input type="checkbox"/> 数字化衍生</li> <li><input type="checkbox"/> 其他</li> </ul>
	<input type="checkbox"/> 起始剂量的选择	<input type="checkbox"/> 最大推荐起始剂量 (MRSDD) <input type="checkbox"/> 相似作用机制 (MOA) <input type="checkbox"/> 预期最小生物效应水平 (MABEL) <input type="checkbox"/> PK 模型 <input type="checkbox"/> PKPD 模型 <input type="checkbox"/> 其他
	<input type="checkbox"/> 特殊人群	<input type="checkbox"/> 儿童患者 <input type="checkbox"/> 老年患者 <input type="checkbox"/> 肝功能不全患者 <input type="checkbox"/> 肾功能不全患者 <input type="checkbox"/> 其他
	<input type="checkbox"/> 数字健康技术的应用	<input type="checkbox"/> 去中心化设计 (数字化患者登记, 远程知情, 远程访视, 居家访视, 远程患者监控等) <input type="checkbox"/> 数字化评估 (利用可穿戴或可携带设备进行远程患者生命体征监测及安全性评估) <input type="checkbox"/> 数字化衍生终点开发 (利用可穿戴采集疗效评估终点) <input type="checkbox"/> 其他
<input type="checkbox"/> 临床结局评估	<input type="checkbox"/> 患者报告结局 <input type="checkbox"/> 临床医生报告结局 <input type="checkbox"/> 观察者报告结局 <input type="checkbox"/> 功能结局	<input type="checkbox"/> 全新工具的开发 <input type="checkbox"/> 已有公认工具 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 国外工具的翻译、调适</li> <li><input type="checkbox"/> 已有工具的调整</li> </ul> <input type="checkbox"/> 其他
<input type="checkbox"/> 其它 (请明确)		

## C 阶段实施框架

### 一、研究目的

C 阶段为关键性临床试验前阶段。

探索性研究是检查临床结局评估 (clinical outcome assessment, COA) 工具度量性能的最佳时机, 从而更好地选择和/或完善 COA 工具, 以便将其应用于关键性临床试验中。

药物的关键性临床试验需在前期探索研究的基础上, 确保关键研究试验设计的科学可靠, 并在合规且可行的前提下提高受试者参与临床试验的便利度, 减轻受试者参与临床试验的负担, 实施受试者更加可及、友好且贴近真实诊疗场景的临床试验。

### 二、研究内容与方法

C 阶段的主要研究内容包括:

- 以患者为中心, 设计科学灵活的关键临床试验;
- 使用反映患者临床获益的临床结局评估 (COA/eCOA) 终点;
- 收集患者体验数据 (patient experience data, PED);
- 在临床试验实施过程中降低受试者负担。

C 阶段需根据前期患者参与临床试验的体验, 优化其在关键临床试验中的体验, 确定关键试验设计中试验结果的评估工具, 比如将 COA 作为临床试验终点支持监管决策。鼓励在充分知情下在临床试

验中采用新技术、新方法等电子化手段采集数据等。若这些评估工具和新技术、新方法在 B 阶段已有应用，可结合在 B 阶段的应用情况持续开发。

在关键研究开展前，还需考虑罕见疾病的疾病特点以及人群的特殊困难和风险，在试验设计和流程设置中尽量改善罕见疾病患者的体验并减轻因参加研究带来的负担，包括（但不限于）选择适合的目标人群和对照设置，应用临床结局评估进行有效性评估，在研究期间尽量减少参与者随访中的不便以增加依从性。

申请人可参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》、《以患者为中心的药物临床试验设计指导原则》、《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》、《罕见疾病药物临床研究技术指导原则》以及《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则》。

### 1. 关键临床试验设计

罕见疾病药物开发的 C 阶段通常会面临可参考的先例缺乏、患者数量有限、临床试验受试者常常涉及儿童人群等各种复杂情况，在不以降低科学标准为代价的同时，鼓励以患者为中心的更灵活高效的临床试验设计，提高研发效率。

关键临床试验应体现以患者为中心的理念，选择可反映临床实践、具有代表性的患者群体为研究对象；关注用法用量的合理性，并加强

对特殊人群给药方案的研究；当采用对照研究设计时，对照药建议选择当前临床实践中可及的、最优的治疗手段。

罕见疾病药物关键临床研究的样本量原则上需要根据统计学相关原则，基于对于主要终点的统计假设而确定。选择敏感的主要终点指标、采用灵活的试验设计，会有助于减少样本量，进而有助于药物开发的高效性。

通常情况下，随机对照试验是评价药物疗效和安全性的“金标准”。此外还有在常规随机对照试验中加入其他设计元素的方法、单臂临床试验设计，以及真实世界研究方法等。

需要注意的是，任何一种研究设计都有其独特的优势和局限性。因此，实际药物开发中，申请人应根据研究目的和具体情形选择合适的设计并事先与监管机构沟通。

## 2. 临床结局评估的使用

在关键临床试验的设计阶段，可以根据罕见疾病本身以及患者的不同特征考虑不同类型的 COA。在适当的场景下，也可使用 COA 对试验药物的安全性和耐受性进行评价。在关键研究中应用 COA 时，建议相关工具在早期临床试验阶段已被应用或完成开发。COA 的应用与开发可参考 B 阶段中相关内容。

## 3. 患者体验数据收集

需如实、有效地采集 C 阶段中纳入的患者对疾病和治疗的需求

与体验的完整数据，该数据有可能在关键试验中作为有效性、安全性评价的临床结局评估，和药物获益-风险的部分评估依据，支持药物的上市申请，成为支持监管决策的依据之一。

关键性临床试验阶段，可以采用新方法新技术等电子化手段采集 PED。在临床试验方案中，需对 PED 收集的对象、PED 的内容、研究方法进行确定，可以是基于临床结局评估有效性，也可以是在安全性监测中纳入 PED。若 COA 作为关键试验的主要终点，COA 的关键要素应在试验方案中预先明确定义，包括概念、工具、收集方式、计量方式、终点类型和有临床意义的阈值等。

#### 4. 临床试验的实施

临床试验的实施可参考 B 阶段实施框架中相关内容。

在考虑与某病种患者组织合作或进行访谈时，应在合法合规的前提下，注意信息公允透明并保护患者隐私信息，具体访谈方法可参考 A 阶段实施框架中相关内容。

### 三、与监管机构沟通交流

监管机构鼓励申请人在确定关键性临床试验前，就以患者为中心的更灵活高效的临床试验设计，在方案中确定的 COA 终点、PED 的收集方法和以患者为中心的临床试验实施的新方法、新技术，尽早与监管机构开展沟通交流。

#### 四、C 阶段申请资料要求

拟申请加入“关爱计划”C 阶段的项目，在申请时需提供：

C-1：C 阶段工作要点总结表；

C-2：关键临床试验方案概述；

C-3：关键临床试验中应用的 COA 介绍；

C-4：关键临床试验中患者体验数据研究计划/研究报告（如适用）

C-5：数字健康技术的应用计划（如适用）；

C-6：前期临床试验结果；

C-7：前期临床试验中患者临床结局报告结果（如适用）；

C-8：临床结局报告评估工具开发过程与确认（如适用）；

C-9：其他（如适用）。

### 附：C 阶段工作要点总结表

(请根据计划开展/开展的工作勾选适用项)

拟研究问题	内容	方法
<input type="checkbox"/> 关键临床试验设计	<input type="checkbox"/> 统计学方法	<input type="checkbox"/> 序贯设计 <input type="checkbox"/> 应答适应性设计 <input type="checkbox"/> n-of-1 设计 <input type="checkbox"/> 适应性无缝设计 <input type="checkbox"/> 篮式设计 <input type="checkbox"/> 贝叶斯方法 <input type="checkbox"/> 其它（请明确）
	<input type="checkbox"/> 创新性临床终点/替代终点	<input type="checkbox"/> 临床结局评估（COA） <input type="checkbox"/> PRO <input type="checkbox"/> ClinROs <input type="checkbox"/> ObsRO <input type="checkbox"/> PerfO <input type="checkbox"/> 其它（请明确）
<input type="checkbox"/> 临床试验的实施	<input type="checkbox"/> 参与意愿与招募难度	<input type="checkbox"/> 临床试验开展前访谈
	<input type="checkbox"/> 数字健康技术的应用	<input type="checkbox"/> 去中心化设计（数字化患者登记，远程知情，远程访视，居家访视，远程患者监控等） <input type="checkbox"/> 数字化评估（利用可穿戴或可携带设备进行远程患者生命监控及安全评估） <input type="checkbox"/> 数字化衍生终点开发（利用可穿戴采集疗效评估终点）
	<input type="checkbox"/> 患者数据采集方法	<input type="checkbox"/> COA <input type="checkbox"/> 访谈 <input type="checkbox"/> 数字健康技术（DHT） <input type="checkbox"/> 其它（请明确）
<input type="checkbox"/> 其它（请明确）		

## D 阶段实施框架

### 一、研究目的

D 阶段为药物上市许可申请前 (pre-NDA) 会议及上市许可申请 (New drug application, NDA) 审评阶段。

该阶段以患者为中心的主要目的是基于患者体验数据 (patient experience data, PED) 和患者参与的药物获益风险评估助力监管决策。需要在沟通交流阶段及上市申请评审过程中充分听取患者的意见, 将患者的理解、建议与评价纳入药品说明书、风险管理计划等文件中, 以支持上市注册申请及全生命周期的获益-风险评估; 在需要开展上市后研究的情况下, 还需将患者意见纳入上市后研究设计中。

### 二、研究内容与方法

D 阶段研究内容, 主要包括:

- 邀请患者在药物上市申请及审评过程中参与对药物的获益风险评估;
- 在药品说明书的起草过程中纳入患者意见;
- 以患者为中心设计上市后研究。

在本阶段收集患者意见时, 可参考 A 阶段所介绍的方法。

#### 1. 患者参与获益风险评价

为了支持药物获益风险评估, D 阶段需梳理和总结前期所收集的数据 (例如疾病相关 PED、药物相关 PED 等), 同时提供关键临床试

验期间与药物体验、获益风险相关的数据（例如患者对药物的获益/风险的意见；患者对药物的风险的认知与可耐受度；患者对药品说明书的理解与反馈等），并分析整合为最终的 PED 报告，供监管参考。

在上市申请审评中，监管机构可能将 PED 纳入监管决策的考虑。当在疾病特征不明确的情况下，患者观点可能提供支持性信息。PED 可作为其他临床数据证据的补充信息，支持做出适当的决策。PED 还可能作为说明书内容，以指导临床用药。

## 2. 说明书起草过程中纳入患者意见

在说明书的起草过程中，倾听患者声音，将有助于形成一份更符合患者需求的说明书。必要时，申请人可考虑额外起草一份患者版说明书。

患者参与说明书讨论的内容包括但不限于：行文是否易懂；用法用量是否明确；用药风险是否阐述清晰；是否提供了患者最关注的治疗获益内容等。

## 3. 以患者为中心设计上市后研究

由于罕见疾病的临床急需性，以及其关键临床试验中，往往获得的临床数据有限，因此罕见疾病药物上市后，可能需要开展确证性临床试验（针对附条件批准上市的药物）和/或其他上市后研究（如在真实世界中进一步收集安全性、有效性的研究）。

在设计上市后研究时，可组织患者参与讨论，了解患者对上市后

研究的意见。以患者为中心的上市后研究设计可体现在以下方面（包括但不限于）：

- 入组标准定位于更为广泛、更能代表临床中实际需治疗的人群；
- 在开展对照研究时，对照药选择代表临床实践的、可及的、最优的治疗选择；
- 结合已有的临床和/或非临床数据，进一步优化给药方案；
- 研究中进一步收集 PED；
- 应用数字健康技术（digital health technologies, DHT）减轻受试者负担。

上市后研究主要包括以下类型：

（1）上市后临床试验。上市后临床试验是指监管部门要求开展的针对特定有效性、安全性或者剂量暴露反应关系的临床试验。对于上市后临床研究设计的考量，建议参考《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则》。

（2）真实世界研究。前瞻性或回顾性真实世界研究可结合日常临床实践，在尽量不增加医患负担的情况下，持续收集药品上市后有效性、安全性以及 PED。真实世界研究可收集更广泛患者人群在真实世界临床实践中的药物使用效果与体验，对上市前临床试验证据进行补充并形成更完整的药物有效性/安全性的证据链。

真实世界研究通常会受到混杂/偏倚、数据质量等挑战，需要在研究设计与执行过程中注重保障研究质量，可参考《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》。对于满足监管部门所提出的上市后承诺要求的真实世界研究，需要提早与监管部门进行沟通，就研究方案达成一致意见后方可开展研究，可参考《真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则（试行）》。

### **三、与监管机构沟通交流**

在召开 pre-NDA 沟通交流会时，鼓励临床试验的参与者参加，以便于监管机构直观地了解参与临床试验的患者，在接受试验药物干预治疗后的体验与获益，对 PED 和数据使用策略给出建议，并为后续监管决策提供支持。

在审评阶段，将根据具体项目的实际情况鼓励患者代表参与获益/风险讨论（如在审评期间的沟通交流会或其他形式的互动交流），并为药品说明书、风险管理计划（Risk Management Plan, RMP）等文件的起草提供意见。

### **四、D 阶段申请资料要求**

拟申请加入“关爱计划”D 阶段的项目，在申请时需提供：

D-1：D 阶段工作要点总结表；

D-2：D 阶段以患者为中心的获益风险评价总结表；

D-3：临床试验数据（关键临床试验需提供临床试验报告或 top-

line 数据);

D-4: 组织患者参与获益风险评价/说明书/RMP 讨论情况说明/计划;

D-5: 其他 (如适用)。

### 附 1: D 阶段工作要点总结表

(请根据计划开展/开展的工作勾选适用项)

拟研究问题	内容	方法
<input type="checkbox"/> 患者参与获益 风险评价	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 沟通交流会议 <input type="checkbox"/> 定性研究 (如, 患者/照护者访谈 (如访谈, 德尔菲专家组法等)) <input type="checkbox"/> 定量研究 (如问卷调研) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 现有数据 (包括临床试验、真实世界研究、文献等) <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)
<input type="checkbox"/> 说明书起草过程中纳入患者意见	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 定性研究 (如, 患者/照护者访谈 (如访谈, 德尔菲专家组法等)) <input type="checkbox"/> 定量研究 (如问卷调研) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)
	患者版说明书	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
<input type="checkbox"/> 上市后研究	<input type="checkbox"/> 患者参与讨论 <input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 沟通交流会议 <input type="checkbox"/> 定性研究 (如, 患者/照护者访谈 (如访谈, 德尔菲专家组法等)) <input type="checkbox"/> 定量研究 (如问卷调研) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究 <input type="checkbox"/> 其它方法 <input type="checkbox"/> 咨询委员会 <input type="checkbox"/> 顾问 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)
	<input type="checkbox"/> 上市后临床试验 <input type="checkbox"/> 确证性研究 <input type="checkbox"/> 真实世界研究 <input type="checkbox"/> 其他上市后研究	<input type="checkbox"/> 受试者具有代表性 <input type="checkbox"/> 以患者为中心确定对照药 <input type="checkbox"/> 优化给药方案 <input type="checkbox"/> 收集体验数据 <input type="checkbox"/> 应用 DHT

		<input type="checkbox"/> 其他
<input type="checkbox"/> 其它（请明确）		

## 附 2：D 阶段以患者为中心的获益风险评估总结

内容	在本申请中的应用概述
疾病、治疗背景和未满足的临床需求	
早期临床研究阶段的患者体验数据（患者声音）	
关键临床试验中 COA	
患者对药物获益风险的反馈	
患者对说明书的反馈	
患者对风险管理的反馈	
患者对上市后研究的反馈（如适用）	

## E 阶段实施框架

### 一、研究目的

E 阶段为监管部门批准后的上市后阶段。

当药物被批准上市时，其安全性和有效性的数据通常是在严格的受控条件下、基于有限数量的患者而产生的。鉴于罕见疾病药物在临床研究中的局限性，往往需要在药物上市后进一步收集相关的安全性、有效性数据，为药物的获益-风险再评价以及药品说明书的更新修订提供更加充分的证据和信息。

E 阶段的主要目的是进一步了解真实世界中患者对上市后药品的体验，将这些患者体验数据（patient experience data, PED）纳入获益-风险再评价，并基于再评价的结果优化药品及其使用，从而实现药品获益最大化和风险最小化。

### 二、研究内容

本阶段的研究内容，主要包括：

- 开展以患者为中心的上市后研究；
- 进一步收集 PED（包括药品使用相关的 PED、药品/疾病管理相关 PED）；
- 将 PED/上市后研究结果应用于药品的优化/风险管理/再开发。

上市后的研究可能侧重于临床开发计划以及监管审评过程中关

注的特定领域，包括但不限于：

- 
- 确认未参与临床试验的患者亚组的安全性和有效性；
- 将研究范围扩大到特定关注的人群（特定年龄的儿科患者、孕妇等）；
- 记录真实世界中的治疗依从性、潜在的用药错误和伴随用药的潜在影响，和患者照料者的体验；
- 进一步探索疗效评估相关的新的指标/生物标记物；
- 分析疾病负担与治疗负担的关系；
- 记录和确定先前致命或严重使人衰弱的疾病的长期结果（如存活率、生长发育情况、家庭/照料者负担等）；

为了实现上述研究目的，并在上市后做好全生命周期的风险-获益评估，鼓励通过患者参与来收集真实世界中药品上市后有关药品使用及管理相关的 PED，包括：

- 药品使用相关的 PED：在真实世界的医疗实践中，以及在更广泛的患者人群中持续收集上市后药品的长期有效性和安全性数据，包括临床结局评估，药物使用依从性和药物使用体验（如药品使用的方便性、满意度等）等。

- 药品/疾病管理相关的 PED：了解患者对于说明书相关内容的反馈（如药物不良反应、注意事项等的知悉程度），以及患者对风险控制措施的反馈（如患者教育材料、用药指南、用药登记等）。

### 三、研究方法

药物上市后, PED 可以通过由申请人以回应特定的上市后要求为目的而开展研究进行收集, 也可以通过申请人、研究者或患者组织自愿发起各类研究（如访谈、问卷调研、患者偏好研究等）予以收集。

申请人可根据所关注的研究问题的不同而采用多种不同类型的、适于回答研究问题的研究方法。与上市前通常会采用干预性研究/随机对照临床试验来证实药品的有效性和安全性不同, 上市后研究通常采取观察性研究提供药物在真实世界实践中的长期有效性和安全性数据。

患者对药品使用的主观性体验数据/意见可采用对患者/照料者/医护人员的定性和/或定量的社会学研究方法来获取。各种研究类型可包括：

#### 1. 定量方法

药品使用效果相关的 PED 推荐采用定量方法, 主要为上市后研究, 具体可参考 D 阶段相关内容。

## 2. 社会学方法研究

定性和/或定量的社会学方法适用于药品/疾病管理以及与药品使用效果的主观感受相关的 PED/患者偏好信息收集。

具体实施可参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则(试行)》以及本实施框架 A 阶段相关内容。

## 3. 其他方法

上市后安全性监测通常可通过上市后研究、不良事件报告、医学文献、同类药物获得的新数据等途径进行收集，并监测产品上市后可能出现的新的安全性信号。以患者为中心的风险最小化措施包括但不限于：

- 教育材料：医生处方材料、患者须知手册、用药指导图文、视频等；
- 患者安全信息卡；
- 主动收集患者对风险及风险控制措施的认识反馈等。

除了上述的方法和工具之外，作为药物研发各相关方，还可以继续收集的信息包括：

- 总结患者对疾病和治疗负担观点的报告；
- 方法合理的患者调查；
- 描述了疾病背景以及特定疾病领域临床试验注意事项等内容的疾病白皮书或同行评议的期刊文章；

- 针对某种疾病的药物开发有关的案例；
- 与 PED 相关的指南草案；
- 荟萃分析总结既往发表的有关疾病自然史、药品使用有效性和安全性，以及 PED 的研究文献。

#### 四、上市后患者体验数据的应用

产品上市后收集的 PED, 可用于更全面地反映产品在真实临床使用环境中的获益风险特征，具体包括但不限于：

- 支持修订和完善风险管理计划 (risk management plan, RMP), 更新产品的安全性特征及风险最小化措施；
- 结合上市后证据收集，进行说明书修订，包括修订药物的适应症描述 (如扩大或缩小至某些亚人群)，优化给药方案，完善药物的使用说明和注意事项，更新安全性信息以及临床疗效相关的数据等；
- 根据患者对药物体验和对药物需求相关的 PED, 制定后续研究计划；
- 利用真实世界数据申请新适应症。

#### 五、E 阶段申请资料要求

拟申请加入“关爱计划”E 阶段的项目，在申请时需提供：

E-1: E 阶段工作要点总结表；

E-2: 患者体验数据研究计划；

- E-2: 以患者为中心的上市后研究方案 (如适用);
- E-3: 基于 PED 数据的 RMP/说明书修订计划 (如适用);
- E-4: 药物进一步研发计划 (包括新增适应症) (如适用);
- E-5: 其他 (如适用)。

### 附: E 阶段工作要点总结表

(请根据计划开展/开展的工作勾选适用项)

拟研究问题	内容	方法
药品使用相关的患者体验数据	<input type="checkbox"/> 患者组织 <input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 定量方法 (上市后临床研究) <input type="checkbox"/> 定量方法 (真实世界登记研究) <input type="checkbox"/> 定性研究 (如, 患者/照护者访谈 (如一对一访谈、小组访谈, 专家访谈, 德尔菲专家组法等)) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究
药品/疾病管理相关的患者体验数据	<input type="checkbox"/> 患者组织 <input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 其它 (请明确)	<input type="checkbox"/> 定性研究 (如, 患者/照护者访谈 (如一对一访谈、小组访谈, 专家访谈, 德尔菲专家组法等)) <input type="checkbox"/> 定性和定量混合方法研究
患者体验数据的应用	<input type="checkbox"/> 修订和完善 RMP <input type="checkbox"/> 说明书修订 <input type="checkbox"/> 制定后续研究计划 <input type="checkbox"/> 利用真实世界数据申请新适应症	
<input type="checkbox"/> 其它 (请明确)		

## 相关定义

**患者：**本文件中的“患者”一词，不仅包括患者个体，还包括患者的家属、监护者、看护者以及患者组织等。参见《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》。

**公司患者咨询委员会：**公司患者咨询委员会可以是一小群患者的一次性线下或虚拟会议，也可以是定期的沟通形式，通过互动和公开透明的讨论获得患者对临床开发策略和临床试验的建议。

**患者社群咨询委员会：**患者社群咨询委员会是由患者群体（例如患者组织）发起和推动的组织，可以帮助在患者社群和行业之间保持长期关系，以改善他们所代表患者群体的治疗现状。社群咨询委员会可以与不同公司合作，但又保持相对独立，与公司无关；他们可以主动与公司联系，并根据需求决定会议讨论的主题，通常包括在特定疾病领域中进行的研究相关的问题（例如研究和开发、管线/临床试验、诊断和治疗可及性），以及关于临床研究更具体的建议（例如帮助审阅患者资料）。

**一对一访谈：**即，一个人采访另一个人，指研究参与者与受过培训的采访人就焦点议题开展讨论。在一对一访谈中，可以通过试探性问题与个人就不同话题开展深入探讨。

**小组访谈：**一组参与者在一名主持人的带领下进行的对话。主持

人可以与个人探讨，也可以鼓励参与者在小组层面开展讨论，可以得到比较广泛的患者体验。

**德尔菲专家组法：**德尔菲专家组法是一种多轮次调研方法，旨在使专家（可能包括患者）就某一话题或议题达成共识，是一种收集定性数据的方法。

**临床结局评估（Clinical Outcome Assessments, COA）：**临床结局主要是反映对疾病干预治疗产生的结果。当临床评估被用作临床试验结果时，被称为 COA。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。评估结果可能受到人的选择、判断或动机等的影响。

**临床开发计划（clinical development plan, CDP）：**指产品从开发到上市，临床开发每个阶段的临床研究内容。在整体开发计划中根据收集的患者信息采取阶段性的研究决策考虑和动态调整。

**患者报告结局（patient-reported outcome, PRO）：**PRO 是指任何来自患者直接报告且不被他人修改或解读的对自身疾病和相应治疗感受的评估结局。

**观察者报告结局（Observer Reported Outcome, ObsRO）：**基于患者本人和医疗专业人员外其他人员观测结果的评估；所测量的概念

应该是可观察的，而不是对患者体验的判断（即不是替代测量），其可以是父母、配偶或其他非临床的看护者提供的对患者健康状况的特殊方面有规律观测结果和报告。

**功能结局 (Performance Outcome, PerfO):** 基于患者根据书面指令或经培训的医疗专业人员给予的指令完成一项任务的表现结果的评估，产生的分数来自于执行任务的表现，未经他人解读。。

**临床医生报告结局 (Clinician Reported Outcomes, ClinROs):** 基于临床医生将对患者健康状况观察后的评估报告。临床医生将专业知识和判断应用于对患者的观察或与患者的对话，以根据 COA 的定义得出评级。

**患者体验数据 (patient experience data, PED):** 所收集的旨在提供有关患者疾病或疾病体验的信息的数据。

## 参考文献

- [1] 国家药监局药审中心.组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）（2022 年第 46 号） .
- [2] 国家药监局药审中心.罕见疾病药物开发中疾病自然史研究指导原则（2023 年第 43 号） .
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. 2020.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients. 2022.
- [5] Paradigm. IMI-PARADIGM guidance on conducting patient engagement - Community Advisory Boards.
- [6] 国家药监局药审中心.以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行)（2023 年第 44 号） .
- [7] 国家药监局药审中心. 患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则(试行)（2021 年第 62 号） .
- [8] 国家药监局药审中心.以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）（2023 年第 44 号） .
- [9] 国家药监局药审中心关于发布《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）》的通告（2022 年第 33 号） .
- [10] 刘炳林. 药物临床试验中有效性指标的分类. 中国新药杂志, 2016, 25 (10) : 1103-1107.
- [11] 国家药监局药审中心. 儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则（2023 年第 22 号） .
- [12] 张凤琴,孙涛,王海学,等.新药人体首次剂量设计的技术考虑[J].中国新药杂志

2020, 29 (13) , 1456-1463.

[13] Walton M K , Iii J H P , Hobart J ,et al. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation—Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment – Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force[J].Value in Health, 2015. DOI:10.1016/j.jval.2015.08.006.

[14]Richardson E , Burnell J , Adams H R ,et al. Developing and Implementing Performance Outcome Assessments: Evidentiary, Methodologic, and Operational Considerations.[J].SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, 2019, (1) . DOI:10.1177/2168479018772569.

[15]Lenderking W , Revicki D. Clinician-reported Outcomes (ClinROs) , Concepts and Development.

[16]Good Practices Reports & More. ISPOR Reports.

[17]US Food and Drug Administration. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations 2021.

[18]Developing Novel Endpoints Generated by Digital Health Technology for Use in Clinical Trials. CTTI Recommendations.

[19]Establishment of a Rare Disease Clinical Outcome Assessment (COA) Consortium.

[20]国家药监局药审中心. 化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导 (2021 年第 58 号) .

[21]国家药监局药审中心. 肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则(试行) (2021 年第 69 号) .

[22]国家药监局药审中心.儿科用药临床药理学研究技术指导原则 (2020 年第 70 号) .

[23]国家药监局药审中心.成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则 (试行) (2023 年第 27 号) .

- [24]ICH 协调指导原则 E8 (R1): 临床研究的一般考虑.
- [25]ICH 协调指导原则 E4: 药品注册所需的量效关系信息.
- [26]ICH 协调指导原则 E11 (R1): 用于儿科人群的医学产品的药物临床研究.
- [27]US Food and Drug Administration. Observer and Patient-Reported Outcomes for Ear Tube Delivery System.
- [28]Edgar CJ, Bush E, Adams HR, et al. Recommendations on the selection, development, and modification of performance outcome assessments: a good practices report of an ISPOR Task Force. Value Health. 2023;26 (7) :959–967.
- [29]US Food and Drug Administration Clinical Outcome Assessment (COA) Qualification Program.
- [30]Critical Path Institute. Rare Disease Clinical Outcome Assessment Consortium.
- [31]ISPOR. HEOR Resources. <https://www.ispor.org/heor-resources>
- [32]国家药监局药审中心.罕见疾病药物临床研究统计学指导原则 (2022 年第 33 号) .
- [33]国家药监局药审中心.以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则 (试行) (2023 年第 44 号) .
- [34]The PREFER consortium (2022) [Internet]. Zenodo. PREFER Recommendations. Available from: <https://www.imi-prefer.eu/recommendations/>
- [35]Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making. Eastern Research Group, Inc. June 18, 2021.
- [36]Eastern Research Group. Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making.
- [37]Crawford LS, Matczak GJ, Moore EM, Haydar RA, Coderre PT. Patient-centered drug development and the Learning Health System. Learn Health Syst. 2017 Jun 6;1(3):e10027. doi: 10.1002/lrh2.10027.
- [38]国家药监局药审中心. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则 (试行)》

(2023 年第 5 号) .

附 3

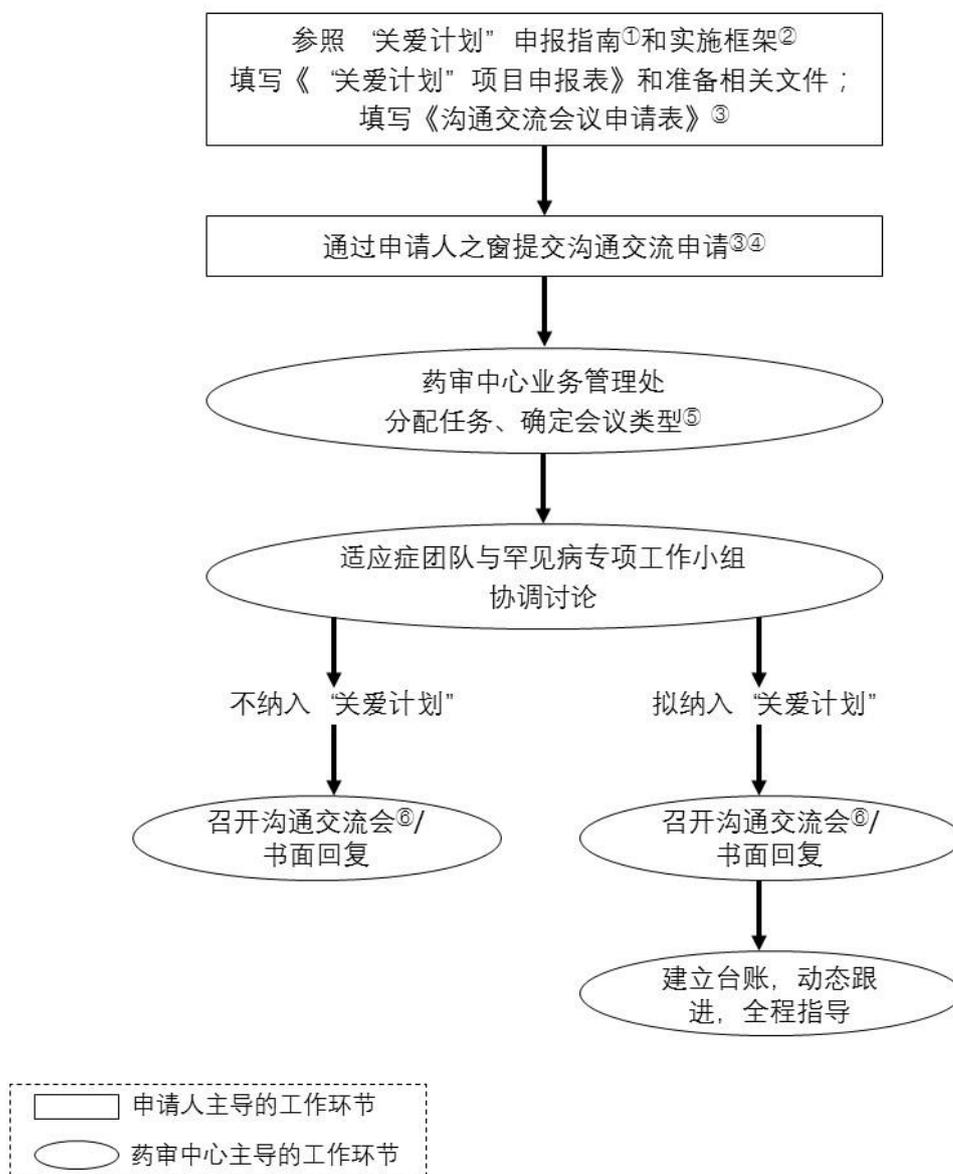
## “关爱计划” 项目申报表

品种名称	
申报单位	
适应症	
受理号/沟通交流号*	
申报阶段	<input type="checkbox"/> A 阶段：研发立项阶段 <input type="checkbox"/> B 阶段：临床试验开展前阶段 <input type="checkbox"/> C 阶段：关键研究前阶段 <input type="checkbox"/> D 阶段：上市申请前/上市申请阶段 <input type="checkbox"/> E 阶段：上市后阶段
申报依据	
疾病背景概述	
患者调研情况概述	
产品开发立题简介	
临床开发计划/临床试验方案概述	
已获得的临床试验数据总结	

患者参与临床开发概述	

\*如尚无受理号/沟通交流号可填写“不适用”

## “关爱计划” 申报工作流程图



- ① 《“以患者为中心的罕见疾病药物研发”试点工作（“关爱计划”）申报指南》
- ② 《“以患者为中心的罕见疾病药物研发”实施框架》
- ③ 依据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》填写《沟通交流会议申请表》并提交沟通交流申请。
- ④ 通过申请人之窗提交沟通交流申请时，需在“会议目的”和“其他情况说明”项下备注填写“关爱计划”申请”；如所申报适应症为罕见病目录中疾病，还需注明“XXX适应症为第X批罕见病目录第X个疾病”。
- ⑤ 依据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（2020年第48号）、《儿童用药沟通交流中I类会议申请及管理工作细则》、《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》确定沟通交流会议类型及时限。
- ⑥ 沟通交流会形式包括面对面会议、视频会议、电话会议。