



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《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）》的通告（2023年第44号）

发布日期：20230727

“以患者为中心”的药物研发是指基于患者角度开展的药物开发、设计、实施和决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物，是当前各国药品监管机构积极探索的领域。为推动“以患者为中心”理念在药物研发的实践应用，药审中心组织制定了《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）》（见附件1—3）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

- 附件：1.以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）
2.以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）
3.以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2023年7月27日

相关附件

序号

附件名称

- | | |
|---|---|
| 1 | 附件1.《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》.pdf |
| 2 | 附件2.《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》.pdf |

序号	附件名称
3	附件3.《以患者为中心的 药物获益-风险评估技术指导原则（试行）.pdf

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.
备案序号：京ICP备09013725号  京公网安备 11010502052365号
地址：中国 北京市朝阳区建国路128号 邮编：100022
总机：8610-68585566 传真：8610-68584189

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 7 月

目 录

一、 概述	1
(一) 背景	1
(二) 目的和适用范围	2
二、 总体原则	2
(一) 将患者需求贯穿药物研发全过程	3
(二) 体现患者需求的临床试验设计	3
(三) 改善受试者体验、减轻受试者负担	3
(四) 加强早期和全过程沟通交流	4
三、 以患者为中心的临床试验设计的考虑	4
(一) 以患者为中心的临床整体研发计划	4
(二) 收集患者体验数据的研究	5
1. 患者体验数据收集的对象	5
2. 患者体验数据的内容	6
3. 收集患者体验数据的研究方法	6
(三) 以患者为中心的临床试验设计要素	7
1. 以患者需求为导向的研究目的	7
2. 选择合适的目标人群	8
3. 选择对于受试者最佳且可及的对照	9
4. 基于临床结局评估的有效性评价	10
5. 在安全性监测中纳入患者体验数据	17

四、 沟通交流.....	18
（一）患者经验和观点是否能够充分表达和采纳.....	18
（二）关键临床试验主要终点应用临床结局评估的合理性与 可行性.....	19
（三）开发与验证临床结局评估	19
五、 参考文献.....	20

以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则

一、概述

（一）背景

“以患者为中心”的药物研发是指基于患者角度开展的药物开发、设计、实施和决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物。

患者是对疾病状态和药物治疗的直接感受者和体验者。在药物研发和决策的全过程中，应将患者视为主动参与者，将其对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等患者体验数据，作为药物研发设计、实施的关键考虑要素，并纳入获益-风险评估体系，为符合患者需求的有价值的药物研发和上市提供科学证据。

药物研发的全过程应充分考虑患者需求，以患者为中心的药物临床试验设计、试验实施和获益-风险评估三项技术指导原则，将分别从药物研发、实施和评价的不同阶段，系统阐述如何在研发早期即充分考量患者需求，纳入患者体验数据进行临床试验设计；如何在确保科学可靠、受试者安全和隐私等前提下，优化患者参与临床试验的体验；以及如何从患者视角充分权衡药物的临床获益和风险，并作出科学决策。

以患者为中心的药物临床试验设计，需关注并收集患者对疾病和治疗的体验和需求，并将可靠、有意义和有代

表性的患者体验数据作为临床试验设计中关键要素的科学考量依据，充分体现患者视角的临床获益和风险。同时，在临床试验设计中充分考虑患者参与临床试验的感受，以促进患者主动参与临床试验，并高效获得高质量临床试验数据。

（二）目的和适用范围

本指导原则旨在阐明以患者为中心的药物临床试验设计的总体原则和关键要素，说明如何收集并将患者体验数据纳入整体临床研发计划和试验设计，以及与审评机构沟通的重要内容等，为申办者开展以患者为中心的药物临床研究提供技术参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考《药物临床试验质量管理规范（GCP）》、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则。

二、 总体原则

以患者为中心的药物临床试验设计，仍应满足药物临床试验设计的一般原则。建议同时参考 ICH E8(R1)和国家药监局发布的《药物临床试验的一般考虑指导原则》，以及针对特定疾病药物研发的技术指导原则等。从以患者为中

心的角度出发，应重点关注以下原则：

（一）将患者需求贯穿药物研发全过程

鼓励申办者从药物研发早期开始，在整个研发生命周期中持续倾听、吸收患者的观点，根据实际需要开展收集患者体验数据的研究，从而了解未满足的临床需求和重要的临床结局。

（二）体现患者需求的临床试验设计

临床试验的研究目的、目标人群、对照、安全有效性评价指标和方法等要素的选择，应从患者的角度出发。在临床试验中采用与研究目的相符的设计，将患者体验数据纳入到临床试验设计关键要素的考量中。总体研究设计应充分体现患者在身心感受、生活质量、功能和生存状态等方面的临床获益，从而为研发和监管决策提供依据。

（三）改善受试者体验、减轻受试者负担

临床试验设计应充分考虑临床试验受试者的体验，采用受试者易于接受的设计。在保障科学性、数据质量和完整性的前提下，通过优化临床试验的设计（例如给药方式与频率、采样/检查时间点的安排）和应用新技术、新方法或新型试验模式（例如远程访视）来提高临床试验便利性、减轻受试者负担，从而达到增强受试者参与的主动性、提升受试者的依从性，降低脱落率和减少受试者选择偏倚等目的。

（四）加强早期和全过程沟通交流

需要强调的是，在所有药物及其研发的不同阶段，遵循以患者为中心的临床试验设计都是重要的原则。但临床整体研发计划和试验设计的要素，与疾病特点、现有治疗方法、目标人群特点等因素有关，鼓励申办者结合具体情况与审评机构及时、充分沟通。沟通重点关注临床试验设计是否与疾病特点和药物治疗的目标相一致，患者经验和观点是否能够充分表达和采纳、临床结局评估是否经过验证、关键临床试验主要终点应用临床结局评估的合理性与可行性等。

三、以患者为中心的临床试验设计的考虑

（一）以患者为中心的临床整体研发计划

患者以最小的风险获得最大的治疗获益是药物研发的终极目标，临床整体研发计划应以终为始，在临床试验设计中贯穿“以患者为中心”的原则。重要的是，从临床实践中挖掘特定疾病未满足的临床需求，根据已有信息，在充分调研的基础上评估是否需要开展收集患者体验数据的研究以及研究内容，以解决临床研发中重要的科学问题。例如，对于某些发病率低、表型复杂、临床诊疗认知有限的罕见疾病，鼓励在开展药物研发之初，先对拟开发适应症开展临床调研和疾病自然史研究。

在整体研发计划中采取阶段性的研究决策考虑和动态

调整。例如，为了支持在关键研究阶段入选人群范围更接近临床目标人群（如在某个成人与儿童共患适应症的成人研究中同时纳入 12 岁以上青少年），需要在早期阶段，结合临床需求和药物特点，获得相应的非临床和临床证据。例如，拟用于后期的临床结局评估工具（包括有效性和安全性）应在早期阶段完成探索和初步验证。此外，若在早期阶段发现特定人群的临床获益更显著，可及时调整后续研发计划，在关键研究中纳入相应的人群。

在符合科学性的原则下，优化临床研发策略，从而提高研发效率。例如基于成人数据的儿科适应症外推、建模模拟辅助药物研发、适应性设计等，避免不必要的患者暴露。

（二）收集患者体验数据的研究

患者体验数据（patient experience data, PED）是指所有由患者、患者的家属、监护者、看护者提供的对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等信息。

收集患者体验数据的研究是指收集上述患者信息的研究，以为药物研发提供支持，不同于具体的药物临床试验。

1. 患者体验数据收集的对象

在收集患者体验数据的研究中，数据收集对象取决于其所支持的药物临床试验的研究目的。研究目的决定了目标人群の詳細特征，如疾病特征、治疗手段、治疗引起的

并发症等因素，应据此设计合适且详尽的患者体验数据收集对象的入排标准。应结合具体药物临床试验的目的和科学性的考量，尽可能提高数据收集对象的代表性。论证代表性的重要因素包括：人口学和社会经济学特征（如年龄、性别、种族、社会经济状态）、文化背景和语言、教育程度（如学历、阅读和书写水平以及叙述能力、计算能力）、临床特征（如疾病严重程度、病程、症状和/或功能性影响、合并症、联合用药、生理和认知能力）等。同时，应关注抽样方法和样本量是否能保证足够的代表性。

2.患者体验数据的内容

申办者应主要关注以下内容的收集：患者对疾病的认识（患者最关注的症状体征、对生活质量的影響等）、患者对于现有治疗的观点（可及性、安全性和有效方面的局限性、依从性、偏好信息等）、未满足的临床需求、患者对于潜在治疗的预期获益和可接受的风险、受试者参与药物临床试验的负担（包括心理、经济、社会方面）及参与药物研发的方式等。

3.收集患者体验数据的研究方法

在确定了数据收集的对象和内容的基础上，根据研究目的选择适宜的定性、定量或半定量的研究方法。定性方法一般包括深度访谈、开放性提问、定性问卷调研等，可通过面对面或线上会议（视频及语音）、电话、互联网链接、

电子邮件等适当的方式收集；定量方法通常包括问卷调研、量表调查、大数据分析等使用结构化工具生成的数据、自然病史研究等。如需研究多种背景、不同因素之间的影响，可能需要运用定量及定性方法的联合研究。例如，首先通过问卷对患者进行调研，总体了解他们对疾病或病症的体验，然后再进行深度访谈以获得更多信息。临床研发早期的患者体验研究可以开放式问题为主，帮助确定后续研究中更聚焦的问题范围和评估工具。

调研问题设计应符合一般原则和要求，如避免不完整、诱导式或不清晰的提问，避免在同一提问中包含多个问题。在收集患者体验数据时，优先考虑直接获取患者本人的陈述，而对于特殊人群可采用适当的研究方法，如通过图画或游戏的形式来获取儿童患者群体的体验，通过看护者观察到的患者行为来反映无法自我报告的患者群体的体验。对于不同文化背景的人群，应使用适当的语言和文字，重视文化差异对沟通的影响。

更多关于收集患者体验数据的建议可参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则》。

（三）以患者为中心的临床试验设计要素

1. 以患者需求为导向的研究目的

临床试验的本质是提出重要科学问题并通过适当的设计来回答这些问题。在确定研究目的时，需考虑疾病的自

然史、试验药物的治疗目标、患者偏好信息等。例如，治疗慢性胆汁淤积性肝病的药物一般以改善疾病进展为目的；但是该疾病常伴有瘙痒症状，严重瘙痒显著影响患者的生活质量，在这种情况下，以改善瘙痒症状作为目标适应症进行新药研发，也可为患者带来临床获益。早期研究收集的患者体验数据，可以为后期临床试验选择贴近患者需求的研究目的提供支持。

2.选择合适的目标人群

在药物研发过程中，申办者应当结合疾病特点、药物作用机制、已知安全性与有效性特征以及现有治疗等，纳入获益-风险比最优的受试者，并尽量促进受试者人群的代表性。一方面，纳入最有可能从试验中获益的患者，以保障受试者的安全和权益。例如，对于缺乏有效的后线治疗手段的疾病，若试验药物疗效尚不明确，则后线治疗患者较一线治疗患者更有可能从中获益。例如，若作用机制或已有数据表明，试验药物在生物标志物阳性的患者中有明显的疗效，而在标志物阴性的患者中疗效较小甚至没有疗效，则标志物阳性的患者最有可能从试验中获益；而在用于富集受试者的标志物把握度不足、标志物阴性患者的治疗手段受限的情况下，也可考虑纳入标志物阴性患者。另一方面，不应没有任何科学理由地排除特定人群，例如儿童、老年人、孕妇、肝肾功能不全的患者等，若同样存在

临床需求，应在前期研究数据支持的前提下尽量纳入，除非存在明显安全性隐患，或有证据表明不太可能获益。前瞻性地积累必要的支持性数据，可以避免在后期临床试验中对研究人群不必要的限制。例如，对于可能合并肝功能不全的慢性肝病适应症、或疾病本身常会对患者肝功能产生影响的罕见疾病，在前期肝功能损害研究数据支持的前提下，在后期临床试验中可考虑纳入肝功能不全患者。对于预期在老年人中广泛应用的药物，在前期数据证明没有额外风险时，临床试验中应纳入足够数量的老年患者，充分代表即将接受该药物治疗的人群。必要时可以考虑采用适应性设计，预先设置调整入排标准的时机。

申办者应采用多种方式促进受试者多样性的实现，包括但不限于：设置充分的临床试验风险管理机制以保护受试者安全，采用易于被患者接受的临床试验设计和实施方式以减轻受试者参与临床试验的负担，加强患者沟通与培训，在高度覆盖目标人群的地区选择研究中心等。更多建议可参考《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则》。

3.选择对于受试者最佳且可及的对照

临床试验中的对照组选择应充分保障受试者获得治疗的权益，符合伦理原则。由于公认的标准治疗方案会不断修订，预期适当的对照组选择将随着时间的推移而发生变更。

化。因此，建议在结合患者体验数据，选择当前临床实践中最佳且可及的治疗的基础上，关注其他可用治疗，评估未来一段时间内治疗需求的动态变化，前瞻性地选择对照组。总体而言，应避免将次优治疗作为对照，影响受试者的治疗选择。若在临床试验开展过程中，目标适应症的标准治疗发生变化，应及时告知受试者，保障受试者充分了解其它可选择的治疗手段，并保障受试者自主选择是否退出试验的权利。

4. 基于临床结局评估的有效性评价

以患者为中心的有效性评价，不应仅关注试验药物对于生存时长等客观指标的改善，而应当同时关注患者感受、功能状态和生存状态的获益。可以采用临床结局评估（clinical outcome assessment, COA）工具进行有效性评价。

4.1 临床结局评估的定义

临床结局评估是来自患者及其看护者、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，通常需要主观评估而非直接的事实呈现。根据不同报告者，临床结局评估分为医生报告结局（clinician-reported outcome, ClinRO）、患者报告结局（patient-reported outcome, PRO）、观察者报告结局（observer-reported outcome, ObsRO），还包括基于测试评估患者表现的功能结局（performance-based outcome, PerfO）；具体可参考《以患

者为中心的获益-风险评估技术指导原则》。例如，使用数字评分量表（Numeric Rating Scale, NRS）或语言评分量表（Verbal Rating Scale, VRS）来评价患者的症状严重程度，使用六分钟步行试验（6 minute walking test, 6MWT）来测量患者的运动能力，使用心血管事件相关住院频率来评估心血管事件带来的影响等。

临床试验中可基于临床结局评估测量的变量（例如 COA 分数）进行精确定义，用作临床试验的终点，从而通过统计分析来回答特定的研究问题，此类终点简称为临床结局评估终点。对终点的精确定义一般包括具体的评估类型、评估时间点、评估方法以及其他相关信息（比如将个体的多项评估整合的方法）。例如：特应性皮炎患者通常有显著的主观症状，在临床试验中可使用评估主观症状的某量表来评价症状的严重程度，而基于量表评分所精确定义的“某时间点某量表评分较基线改变的平均值”可作为评价有效性的终点之一。

4.2 临床结局评估终点在有效性评价中的定位

申办方应根据前期收集的患者体验数据，结合研究目的、目标适应症的疾病特点、药物作用机理及临床定位等因素综合考虑在关键临床试验中采用临床结局评估终点作为主要终点、共同主要终点或关键次要终点，还是仅作为探索性终点。对于不同疾病，临床结局评估终点的定位可

能有不同考量，并且可能随着对于疾病认知的深入和已有治疗手段的解决程度而改变。因此，应结合具体情况与审评机构进行讨论。一般而言，对于患者的功能、生存状态影响较大的疾病，可能选择临床结局评估终点作为主要终点（单一、复合或共同主要终点）。此外，在评价药物对于患者生存时长等客观指标的改善时，可以将客观指标与同样重要的临床结局评估终点同时作为共同主要终点或复合终点。而有些疾病已建立实验室检查或其他客观指标作为替代终点来评价临床疗效，这种场景下，可能通过临床结局评估数据来提供其他背景信息或支持性数据。尤其对于需要长期使用的药物，当同类产品对客观指标的改善相似时，临床结局评估可以为评估整体获益提供更多依据。

表 1 不同应用场景下临床结局评估终点的定位举例

应用场景	COA 定位	COA 终点举例
成人便秘型肠易激综合征	主要终点 (复合)	IBS-C 症状严重程度改善的总体应答（包括腹部症状严重程度评分改善和完全自发排便频率改善）
嗜酸细胞性食管炎	主要终点 (共同)	达到食管上皮内嗜酸粒细胞数峰值每高倍视野 ≤ 6 个的患者比例； 患者报告的吞咽困难症状问卷（DSQ）评分较基线的变化
肌萎缩侧索硬化	作为主要	从随机化到 ALSFRS-R 评分至少

症	终点之一	下降 12 分或死亡的时间
抗 HIV 病毒感染	次要终点	HIV 症状指数（HIV Symptom Index, HIV-SI）评分较基线的变化

注：随着对于疾病的不断深入了解和患者体验数据的积累，COA 定位可能有所改变。

表 2 同一应用场景下不同临床结局评估终点的定位举例

特应性皮炎 COA 终点举例		COA 类型	COA 定位
研究者总体评估（IGA）	某时间点 IGA 达到皮损完全清除（0）和皮损几乎完全清除（1）且较基线降低 ≥ 2 分的患者比例	ClinRO	共同主要终点之一
湿疹面积和严重程度指数（EASI）	某时间点 EASI 评分较基线改善 $\geq 75\%$ 的患者比例	ClinRO	共同主要终点之一
瘙痒严重程度数字评分量表（NRS）	某几个时间点瘙痒峰值 NRS 较基线的变化	PRO	次要终点

注：随着对于疾病的不断深入了解和患者体验数据的积累，COA 的设计和定位可能有所改变

4.3 选择与目的相符的临床结局评估工具

首先考虑利用现有的文献和数据资源，充分挖掘已建立的临床结局评估工具，分析是否能够满足需求，应关注

临床结局评估工具开发的历史细节，将其用于最初开发的场景、直接用于新的场景、或经过改良后用于新的场景。例如，罕见疾病往往需要更敏感的测量工具来量化疾病特征，在其它多个治疗领域适用的临床结局评估可能并不适用于某些罕见疾病。因此，申办者应考虑验证、慎重应用在其他患者群体中开发的临床结局评估工具。若尚无可用的临床结局评估工具，可考虑开发新的临床结局评估工具。

明确定义临床结局评估工具的评估内容，包括概念、维度和条目及其相互关系。建议评估与目标疾病相关的核心症状/体征，关注疾病核心症状/体征所产生的影响，在必要的情况下可包括多个维度、多个条目。例如：便秘型肠易激综合征（IBS-C）患者通常被排便相关肠道症状（如腹泻、难以排出的硬便、里急后重）和腹部症状（如腹胀和腹部不适）所困扰。基于此，临床结局评估工具 DIBSS-C 以核心症状“IBS-C 症状的严重程度”作为所评估的概念，包含“排便相关症状”和“腹部症状”两个维度，前者包括排便频率、粪便硬度、里急后重、排便困难 4 个条目，后者包括腹痛、腹部不适、腹胀 3 个条目。

根据预期评估的内容和应用场景选择适当的临床结局评估类型。对于有症状或功能障碍的病症，一般采用 PRO 评估，因为它们提供了患者感受和功能体验的直接证据。然而，当患者不能提供自我报告时，往往需要基于观察体

征、事件的报告或反映患者感受和功能的报告（例如 ClinRO、ObsRO），不鼓励由其他人代替患者从患者视角进行报告的间接测量方法。在需要临床判断来解释观察结果的情况下，应该使用 ClinRO 评估，例如评估斑块型银屑病的银屑病皮损面积及严重性指数（psoriasis area and severity index, PASI）。PerfO 测量可用于通过一项或一系列的标准任务，以标准化的方式评估患者的功能（例如：测量运动功能和认知功能等）。此外，在适当的情况下也可采用同时包含多种类型临床结局评估工具的复合型临床结局评估工具。数字医疗技术（Digital Health Technologies, DHT）可用于采集临床结局评估数据，申办者应根据临床结局评估的应用场景说明使用 DHT 的合理性。DHT 的具体应用可参考《以患者为中心的药品临床试验实施技术指导原则》。

在临床试验中可能通过不同方法建立临床结局评估终点，包括但不限于：①采用多个终点/复合终点的形式。对于很多疾病，我们不止关注一种症状体征、功能或生存状态，例如，以“同时达到症状缓解和内镜缓解（达到临床缓解）的受试者比例”作为溃疡性结肠炎的疗效指标；遗传性血管性水肿患者急性发作的缓解通过复合的视觉模拟评分（Visual Analogue Scale, VAS）来评价，包括为非喉部发作的 3 种症状（腹痛、皮肤疼痛、皮肤水肿）和喉部发作的 5

种症状（皮肤肿胀、皮肤疼痛、腹部疼痛、吞咽困难和声音改变）。②将针对不同概念的临床结局评估终点转化为单个的二分类（事件）终点。例如，使用多维度响应者指数（multidomain responder index, MDRI）方法评价 VII 型粘多糖贮积症患者的临床改善，基于不同临床结局评估的终点，根据预设的响应阈值划分改善、维持和恶化并分别赋予分值（+1、0 和-1），汇总形成每个受试者的总体 MDRI 以支持有效性的整体评价。应注意响应阈值和分值的合理性、缺失数据的处理等问题。③不同受试者采用不同类型临床结局评估工具的测量结果，例如在儿童试验中使用 PRO 和 ObsRO 相结合的形式，应分别进行分析。④个体化的终点，即在同一个临床试验中，不同个体可能有不同的终点，通常是描述性的探索性终点。例如，在医疗实践中，对于重症患者，医生可能根据每个患者的病理生理学等特征，为每个患者制定个性化的治疗和护理目标。构建个体化终点的过程应该是标准化的，结果评估的标准应该在不同的中心和患者之间保持一致。⑤采用不同方式收集相同临床结局评估的测量结果，例如通过电子设备、纸质、访谈的方式。若临床结局评估用于关键试验的主要终点，应注意评估不同方式收集的测量结果是否具有一致性和可解释性。

4.4 其他考虑

为解释临床结局评估终点的结果，应设置适当的阈值

(如分数变化的范围),以体现目标人群中具有临床意义的个体水平的变化,而不仅是具有统计学的显著性。这一阈值的大小需要基于已有证据加以科学论证。此外,临床结局评估终点的评估时机和频率、伴发事件的处理、缺失数据及多重性问题的处理等方面均需要在临床试验设计时予以考量。若临床结局评估用于关键试验的主要终点,临床结局评估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。

临床结局评估的度量性能包括其信度、内容/结构效度以及检测变化的能力,对于重新开发或调整已建立的临床结局评估都很重要,尤其对于临床结局评估用于主要终点或共同主要终点的情况。探索性研究是检查临床结局评估工具度量性能的最佳时机,从而更好地选择和/或完善临床结局评估工具,以便将其带入关键试验。

5.在安全性监测中纳入患者体验数据

药物的安全性风险是患者选择药物时考虑的重要因素之一。通过前期收集患者体验数据的结果,可以了解患者对于特定不良反应的看法和耐受程度,在临床试验设计中重点收集患者关注、耐受度较差从而影响其依从性的事件,尤其对于毒性较大、用药疗程长的药物。在适当的场景下,也可使用临床结局评估对试验药物的安全性和耐受性进行

评价。例如，在评价治疗慢性肾病贫血药物的安全性风险时，纳入主要心血管不良事件（心血管死亡、心肌梗死和卒中）作为安全性终点。关注症状性不良事件的评估（如恶心、疼痛等），可以选择 PRO 测量，以直接反映患者的感受。例如，使用 SF-36 健康调查量表、流调中心用抑郁自评量表（center for epidemiologic studies depression scale, CES-D）等评估接受抗 HIV 感染联合治疗患者的神经精神反应和睡眠情况等。

临床试验设计中应体现有效的风险管理，以保障受试者安全。尤其对于特殊人群和安全性风险较高的受试者，必要时考虑制定针对性的风险管理措施，包括完善必要的评估检查，在给药和随访过程中设置适当的监测项目与频率（或在必要时进行非计划监测），以及针对性的预防/处理方法和随访计划等。例如，肝肾功能损伤患者，可能需要调整试验药物的剂量，以及设置更严格的监测计划和停药标准。再比如，对于 HIV 感染患者，需要充分、动态评估其免疫功能等。

四、 沟通交流

为更好地开展以患者为中心的临床试验，在药物研发过程中，尤其是早期阶段，申办者应积极与审评机构就重大问题进行沟通交流。应关注以下要点：

（一）患者经验和观点是否能够充分表达和采纳

如果计划开展收集患者体验数据的研究并将研究结果纳入到临床试验设计的关键要素中，鼓励申办者与审评机构就研究如何设计、实施和分析等关键问题进行沟通，包括患者体验数据收集的对象、内容、研究方法等，以确保患者的声音能够充分表达和采纳，从而获得可靠、有意义和有代表性的数据。

（二）关键临床试验主要终点应用临床结局评估的合理性与可行性

如果拟采用临床结局评估终点作为主要终点，申办者应尽早与审评机构讨论临床结局评估应用策略。通过前期收集的患者偏好信息和其他数据，或探索性阶段的临床结局评估初步评价结果，论证关键试验主要终点应用临床结局评估的合理性和可行性。鼓励申办者尽早向审评机构提供临床结局评估的关键信息，在关键临床试验开始前得到审评机构反馈，包括预期用途和试验终点的描述、临床结局评估工具、支持内容效度和其他度量性能的证据、临床结局评估的评分信息和评分解释等。

（三）开发与验证临床结局评估

鼓励申办者与审评机构沟通以下关键问题：①临床结局评估是否适用于预期用途。应与审评机构充分沟通目标疾病的特征，说明计划使用临床结局评估的评估内容。②临床结局评估是否能有效且可靠地评估与临床相关、对患

者重要的指标。应说明临床结局评估的预期应用场景，包括研究阶段、试验药物的预期获益和风险、目标人群、对照组选择、试验终点等。③临床结局评估数据是否能以一种准确、可解释的、不产生误导性（即定义明确）的方式呈现。应当向审评机构提供对临床结局评估度量性能的评估，包括证实临床结局评估的内容效度和结构效度、信度和检测变化的能力等。

五、 参考文献

[1] ICH. E8(R1) Guideline on General Considerations for Clinical Trials. (2021).

[2] ICH. E11 (R1) Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. (2017).

[3] ICH. E10 Choice of control group and related issues in clinical trials. (2000).

[4] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders (Draft Guidance). (2022).

[5] FDA. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 4. (2019).

[6] 国家药品监督管理局. 罕见疾病药物临床研发技术指

导原则（2021）。

[7] 国家药品监督管理局. 患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（2022）。

[8] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics.(1993)

[9] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry. (2020).

[10] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases. (2020).

[11] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections. (2020).

[12] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies. (2020).

[13] 国家药品监督管理局. 药物临床试验富集策略与设计指导原则（试行）（2020）。

[14] Kartolo A, Gyawali B. Should the control arms of randomized trials have an expiry date? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022,19(7):425-426.

[15] 国家药品监督管理局. 抗 HIV 感染药物临床试验技

术指导原则（2021）。

[16] FDA. DDT COA #000005: Diary for Irritable Bowel Syndrome Symptoms – Constipation (DIBSS-C). (2021).

[17] 国家药监局药审中心.溃疡性结肠炎治疗药物临床试验技术指导原则（2021）

[18] FDA. Eosinophilic esophagitis: developing drugs for treatment guidance for industry. (2020).

[19] Iwashyna T. J. & Deane A. M. Individualizing endpoints in randomized clinical trials to better inform individual patient care: the TARGET proposal[J]. Crit Care, 2016, 20 (1):1-8.

[20] 张福杰,谢锋.患者报告结局在人类免疫缺陷病毒感染临床研究与实践中的应用进展[J].中华传染病杂志,2021,39(03):129-135.

[21] Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting[J]. N Engl J Med, 2010, 362(10): 865-869.

[22] Di Maio M., Basch E., Bryce J. & Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments[J]. Nat Rev Clin Oncol,2016,13(5): 319-325.

[23] Dueck A. C. et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute’s Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-

CTCAE) [J]. JAMA Oncol, 2015,1(8):1051-1059.

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 7 月

目 录

一、概述.....	1
(一) 背景	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、总体原则	2
(一) 受试者安全和权益的保护	2
(二) 基于患者需求改善受试者体验、减轻受试者负担..	3
(三) 保证数据的质量.....	3
三、临床试验实施中的考虑	3
(一) 整体实施计划的考虑	3
(二) 试验实施具体环节中的考虑	4
1. 基于患者需求的招募.....	4
2. 患者易于接受的知情同意	5
3. 场景可选的访视.....	7
4. 药物直达患者	9
5. 采集来自患者的数据.....	10
6. 及时的安全性监测和报告	14
7. 远程监查	15
8. 受试者的补偿	16
四、其他注意事项	16

(一) 加强多方沟通.....	16
1. 加强与受试者的沟通.....	17
2. 加强团队各方的沟通.....	17
3. 及时与审评机构沟通.....	17
(二) 教育和培训.....	18
1. 研究人员的培训.....	18
2. 受试者的培训和教育.....	18
五、参考文献.....	18

一、概述

（一）背景

“以患者为中心”的药物研发是指基于患者角度开展的药物开发、设计、实施和决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物。

患者是对疾病状态和药物治疗的直接感受者和体验者。在药物研发和决策的全过程中，应将患者视为主动参与者，将其对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等患者体验数据（Patient Experience Data, PED），作为药物研发设计、实施的关键考虑要素，并纳入获益-风险评估体系，为符合患者需求的有价值的药物研发和上市提供科学证据。

药物研发的全过程应充分考虑患者需求，以患者为中心的药物临床试验设计、试验实施和获益-风险评估三项技术指导原则，将分别从药物研发、实施和评价的不同阶段，系统阐述如何在研发早期即充分考量患者需求，纳入患者体验数据进行临床试验设计；如何在确保科学可靠、受试者安全和隐私等前提下，优化患者参与临床试验的体验；以及如何从患者视角充分权衡药物的临床获益和风险，并作出科学决策。

以患者为中心的药物临床试验实施，关注患者在实施过程中的体验，在确保数据科学可靠、受试者安全和隐私前提下，在合规且可行的范围内提高患者参与临床试验的便利度，减轻患者参与临床试验的负担，实施患者更加可及、友好、

且贴近真实诊疗场景的临床试验。

（二）目的和适用范围

本指导原则旨在阐明如何以患者为中心实施临床试验，包括总体原则、受试者招募、知情同意、访视、给药、安全性监测与报告、数据采集、监查、补偿等环节中的考虑要素及其他注意事项，指出实施以患者为中心的临床试验时，可能会面临的风险及相关考量。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，应同时遵循《药物临床试验质量管理规范（GCP）》以及国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则。

二、总体原则

以患者为中心实施临床试验应严格遵循相关法律法规、GCP 和伦理等要求，即保护受试者权益和安全及保证数据和结果的科学、真实、完整、可靠。在以患者为中心实施临床试验时，应重点关注以下三个方面。

（一）受试者安全和权益的保护

以患者为中心实施临床试验，应首先关注受试者安全和权益的保护，并优先于对科学和社会获益的考虑。在采用一些新技术、新模式时，应重点关注其可能引入的对受

试者安全和权益造成损害的额外风险，例如采用数字化技术伴随的安全性风险及个人隐私泄露风险。

（二）基于患者需求改善受试者体验、减轻受试者负担

以患者为中心实施临床试验，力求改善受试者体验，减轻受试者负担，例如使知情同意的方式对患者更加友好，减少不必要的访视活动等。在保护受试者安全和权益的原则下，可根据研究人群、研究药物和试验的特点，采取可靠的、预先设定的、并经过验证的新技术、新方法，实施新型临床试验模式。例如，去中心化临床试验(Decentralized Clinical Trial, DCT)指以患者为中心的，不局限于传统临床试验实施现场，场景可选的新型临床试验模式。

（三）保证数据的质量

在采用一些新技术、新模式改善患者体验、减轻患者负担时，也应关注可能带来的对数据质量的挑战和影响。例如，远程访视的方式下所采集的数据是否可以保证其真实性和可靠性；当数据来自不同来源时，如何保证所采集数据的一致性和完整性，以及如何进行评估。

三、临床试验实施中的考虑

（一）整体实施计划的考虑

在疫情及某些特殊情况下,申办方、研究者和临床试验机构经评估认为必要时，可采用远程知情同意、远程访视、药物直达患者等新模式开展临床试验。采用新方法、新模式开

展临床试验应符合相关法律法规要求，并经过伦理委员会批准。临床试验中所有拟采用的新方法、新模式均应在试验方案中预先设定，符合 GCP 要求，并需保证电子化数据与纸质数据的一致性，可供检查。

为避免盲目追求实施新技术、新模式，在开始实施临床试验之前，研究团队应充分探讨其合理性、必要性和可行性，应严格遵守医疗及药品等相关法律法规的要求，可听取患者意见，避免为研究带来额外的负担而影响了试验的开展。可根据受试者人群特点、疾病特点、试验特点、药物类型、现有条件和不确定因素，以及未来患者的接受度来进行探讨。例如，罕见病患者数量少且地域分散，病情严重且病程长，患者参与临床试验具有挑战，去中心化临床试验等新模式有可能使患者不受地域限制参与到合适的临床试验中。而对于所采用的新技术、新模式，应对其风险进行充分的评估和论证。

值得注意的是，不是所有以患者为中心的临床试验均适合采用去中心化临床试验元素（ DCT elements ），仅在某些特定的条件下可以采用，或者在某些环节中可以采用。

（二） 试验实施具体环节中的考虑

1. 基于患者需求的招募

应尽可能的让有需求的受试者发现适合的临床试验，并保证基于潜在受试者的需求和最佳获益-风险考虑而入组。

为了让有需求的患者发现适合的临床试验，可以考虑采用互联网平台招募、基于患者信息大数据的智能化招募等方式。采用互联网平台招募时应考虑不经常上网的人群的需求，平台语言应方便患者理解，确保不会导致招募人群产生选择偏倚。同时招募广告内容可具有多样性以满足用户的不同阅读偏好：如图文、视频、动画等，以便让患者能更充分的了解项目的研究目的、用药方案、可能获益以及风险，同时应避免具有煽动性和诱导性。在使用互联网平台招募时，申办者和研究者应评估并确保该平台能够准确反映临床试验的目的和要求。采用基于患者信息大数据的智能化招募等方式时，对潜在受试者的数据来源和使用应符合相关法律法规，招募的数据范围以及这些数据可共享的范围应提前明确。受试者个人信息应进行一定程度的去标识化处理，避免受试者隐私泄露，保证数据安全。任何招募受试者的方式和信息均应通过伦理委员会批准。

不论采用何种方式的招募，均应基于潜在受试者最佳获益-风险考虑而入组，重视对于入排标准的研判，避免为了加快入组速度，而入组获益-风险比不佳的受试者。

2. 患者易于接受的知情同意

知情同意为保障受试者权益的重要环节。应从受试者角度出发，采用受试者易于接受的内容和方式，保证充分告知、使受试者充分理解临床试验中的获益和风险，并自主做出选

择和决定。

为了使受试者充分理解知情同意的内容，保障受试者的权益，可考虑采用电子知情的方式。例如，可根据受试者特点选择视频讲解（应保留足够时间用于受试者和医生的双向沟通）等多媒体方式。为了满足受试者需求，不受限于时间和场所，可考虑采用远程知情的方式。

当试验采用电子知情或远程知情方式时，为了避免不熟悉电子方式的受试者（例如，老年人群）或者不会使用电子方式的受试者（例如，儿童和身体障碍者）的权益受损，应提前对受试者/监护人进行充分说明，如有必要，可以安排现场工作人员协助受试者完成电子知情，也可同时提供传统方式供受试者选择。当采用远程知情方式时，研究者应关注与潜在受试者的实时沟通，保证其在远程条件下充分理解内容，受试者如对知情同意书有问题，应保证可以联系到医生。同时应保证知情同意过程和所产生信息的保密性。电子或远程知情同意的记录保存应合法、合规并可溯源。如采用电子签名，其设置应符合国内或国际的相关要求。

对于临床试验所采用的新技术、新方法（例如数字医疗技术[Digital Health Technology, DHT]、电子化临床结局评估eCOA[electronic Clinical Outcome Assessment]、远程监查等）的使用方式、数据采集范围、获益和潜在风险，应在知情同意中充分告知。为了保证个人隐私数据得到保护，应在知情

同意中告知其技术或方法所采集的受试者数据可被访问的权限及可被访问的时间范围。当这些技术或方法出现更新或数据采集范围出现变更时，应及时进行新的知情同意过程。

3. 场景可选的访视

临床试验中的访视是采集受试者有效性和安全性数据的重要环节，应在合规且可行的范围内，为受试者减轻负担、提供便利、改善受试者的体验。

在考虑访视的内容时，为了减轻受试者的负担，应基于受试者特点、试验设计、潜在安全性风险等因素，合理安排每次访视的时间点和内容，并在试验方案中预先设定明确。试验方案中应清晰阐明所采用可选的访视方式及其选择条件。对每次访视方式的安排应基于受试者的潜在安全性风险和临床数据的可靠性并综合考虑其合理性和可行性；在保证受试者权益和安全以及访视所产生数据真实、可靠、可溯源的前提下，提高受试者对访视的可及性和便利性。

研究者基于访视内容的复杂性和数据获得的准确性等因素考虑适宜的方式，如采用远程访视系统，应在经过验证的远程诊疗或访视系统开展相关访视活动。进行远程访视时，应关注远程条件下受试者的权益和安全得到保护。研究者应采取相应手段确认每次参加访视的人员为受试者本人；申办者和/或研究者应保证受试者得到合适的治疗和护理，应重视远程条件下受试者的安全性事件监测，提前在试验方案中对

安全性事件进行风险预估并建立应急处理计划。为了保证数据的质量和完整性，诊疗过程及所产生数据需要被恰当、真实、完整记录，并保证可溯源。

当医学检查检验数据来自不同医疗机构时，可能会影响数据的质量和结果的一致性，应予以特别关注。应结合数据的重要性、风险、精确度要求（例如作为疗效结果的影像学检查资料为关键数据、要求精确度高）、获得数据所需临床操作的复杂程度等，结合试验方案及研究者、申办者评估意见确认是否接受非本研究中心数据。如拟接受非本研究中心的医学检查检验数据，申办方应当商研究者在试验方案中应明确筛选和评估的标准，并协作做好筛选和评估，确保检查检验数据与试验机构的一致性，并确保数据流和数据完整性及可溯源性。涉及医学判断的样本检测实验室和医学检查设备，应当符合相关规定并具备相应资质。为了保证受试者的安全及数据的真实、可靠，应确保所采用的设备和人员，均已经过相应评估和资质认可。

无论采用何种访视方式，相关数据应及时传输给研究团队以进行充分的评估，避免受试者承担不必要的风险。此外，应确保受试者的隐私被有效保护，防止个人信息和数据被泄露，确保该访视原始数据的有效保存及可溯源。如涉及采样运输，运输过程中应保证所采集样本的质量。样本采集的过程及其管理需遵循现行相关法律法规的要求。

4. 药物直达患者

以患者为中心的给药和治疗中，应尽量减轻受试者的负担，为受试者提供便利，使治疗更加接近真实医疗实践，同时关注其用药安全性和依从性。

在考虑是否采用药物直达患者方式时，除了一般考虑要素之外，还应考虑研究药物的安全性特征（例如安全性特征是否明确、出现严重不良事件的风险大小、给药后是否需即刻监测不良事件）、存储条件、给药方式（例如，给药方式是否涉及复杂操作）、受试者地理位置等。对于一些可口服的药物或可在家自行给药的药物，可以考虑采用药物直达患者（Direct to Patient, DTP）的方式，研究者和临床试验机构负责将研究药物直接配送至受试者端，并在受试者服药之后，根据方案收回或处理剩余药物。对于一些静脉输注的药物等需要医护人员操作的药物，一般不予推荐药物直达患者方式。

采用药物直达患者方式时，首先应关注受试者的安全性风险。研究者应根据每个受试者的情况，保证受试者充分了解如何服用药物及如何存储药物，尤其对于性质复杂、需要额外操作的研究药物。为了降低受试者出现安全性事件（例如过敏反应）未及时处理而导致的安全性风险，申办者和/或研究者应提前制订出现安全性事件时的应对计划，保证受试者可获得恰当的医疗护理，并提前告知受试者。

采用药物直达患者方式时，申办者和研究者也应关注受

试者依从性降低带来的风险。建议研究者对受试者定期进行随访，并计数返还的药物数量，以保证受试者持续的按照要求服用药物。此外，采用药物直达患者方式时，还应对研究药物的质量进行全流程的控制，保证药物在运输和储存过程中的质量，例如运输过程中应进行温度控制、应保证受试者熟悉了解药物在家中的保存条件和规范等。通常，对于对保质期较长，且可在常温下贮存的药物可考虑采用药物直达患者的方式。

5. 采集来自患者的数据

1) 患者体验数据（PED）的采集

患者体验数据为临床试验设计及获益-风险评估提供重要的科学依据（请参考《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则》、《以患者为中心的药物临床试验获益-风险评估技术指导原则》）。在以患者为中心的临床试验实施中，申办者和/或研究者应完整、如实、有效地采集 PED，并将其及时反馈帮助优化试验设计。患者可以提供对疾病和治疗的需求和体验等患者体验数据，也可能在具体试验中提供用作有效性或安全性评价的临床结局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）。

对于提供患者需求和体验信息的患者体验数据的收集研究，可能会采集患者的额外个人信息，应关注过程中采集的患者个人隐私数据的去标识化及保护。对于收集患者体验

数据的研究的其他注意事项，请参考《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则》、《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则》。

对于提供患者有效性或安全性评价信息的临床结局评估，实施过程中有如下考量点：首先，临床结局评估的评估频率及评估持续时间应与疾病或症状的自然过程、研究目的、研究持续时间相符。评估时间点等流程设计应合理，尽量减少受试者的负担，同时可通过设置提醒和补填等功能，以减少数据缺失。其次，可根据疾病适应症及人群特点，选择合适的临床结局评估方式（纸质或电子）、设备及版本。最后，应保证临床结局评估结果均由具有相应资质的研究人员进行转录和评估，但不能干预患者的结局报告及对结果做任何修改。如果采用不同收集方式（例如：电子和纸质、远程和现场），应注意评估不同方式收集的测量结果是否具有一致性。

电子化 COA（eCOA）具有可采集实时的数据，数据转录容易等优势，可以结合可穿戴设备或移动电子平台（如手机 app）实施，为受试者提供便利。经申办者评估并经验证后，可由纸质临床结局评估版本转至电子化临床结局评估版本以在临床试验中实施，转移前应实施有效的方法测试两种模式的测量等效性。所采用的电子设备应经过验证，所采集的电子化临床结局评估数据应符合纸质临床结局评估的要

求，运行在版权和使用许可范围内，且应确保满足监管机构对于记录保存、维护和访问的要求。此外，应保护所采集受试者的个人隐私数据。

2) 数字医疗技术 (Digital health technologies, DHT) 的应用

数字医疗是把现代计算机技术、信息技术应用于医疗过程的一种新型的现代化医疗方式，可应用移动医疗工具（例如移动/可穿戴设备）或远程患者数据采集设备（智能检测/监测设备）对受试者信息（包括实时的体征、用药依从性等）进行远程收集。应用远程数字医疗技术设备可直接收集来自受试者真实生活中的更加全面而多维的数据，减少了人工输入的流程，采集到的数据质量较高。

在选择数字医疗技术时，应选择符合目的，适合受试者使用的数字医疗技术，需考虑的因素包括疾病特征、研究人群（包括研究人群的教育、语言、技术能力等）、试验设计、数字医疗技术的特征等。此外，还应考虑是否可使用受试者自己的数字医疗技术（例如，连续葡萄糖监测仪）和/或通用计算平台（例如手机、平板电脑）收集数据。

数字医疗技术使用前申办者需对临床研究过程中涉及的计算机化系统进行验证，对数据的初始输入和任何后续更改要保持稽查轨迹。临床试验开始前，应确保有证据证明数字医疗技术在给定的使用背景下适用于其目的。如果无法获

得，还需要对数字医疗技术方法应用进行确认和验证及可用性研究，例如通过提供的证据确认数字医疗技术可以在目标人群中准确可靠地评估临床事件或特征(如步数或心率)。

数字医疗技术的使用，可能会给受试者带来额外的临床风险。应进行适当的安全性测试，以评估数字医疗技术的物理特征可能引起的损伤风险(例如，腕带阻断血液供应，皮肤刺激等)。使用数字医疗技术采集数据前，还应进行受试者身份识别(如：专属用户名/密码，确保设备采集的数据为受试者本人。为了充分保护受试者的个人隐私数据，应确保有效的数据安全保障措施到位。

数字医疗技术的采用，应关注对数据质量带来的影响，并保证所采集自受试者的数据的可溯源性。采用数字医疗技术时，如使用不同设备或技术平台(包括受试者自己的移动设备)收集数据，应注意评估所采集结果的一致性。数字医疗技术和通用计算平台的错误(如涉及电池、传感器等)可能会导致数据丢失或损坏，应制定相应应急计划。数字医疗技术设备和技术平台也可能进行更新迭代，对结果一致性和分析带来挑战。

在提交审评机构的数字医疗技术相关资料中，申办者应描述数字医疗技术的基本信息，包括数字医疗技术的相关物理特征，数据输出，以及数字医疗技术如何采集临床事件或感兴趣的特征的信息(例如使用脉搏仪来计数心跳)。应描述

与可用性相关的特征（如数字医疗技术如何佩戴、操作和充电），以及如何控制访问数字医疗技术或从数字医疗技术收集的数据，以确保隐私和安全。申办者还需对数据管理的信息进行描述，包括数据的收集、存储、传输和归档，以证明临床研究过程中数据采集的完整性和一致性。

申办方应与研究者充分评估并确保临床试验中所采用的数字医疗技术的科学性和合规性，必要时应与相关监管机构充分沟通并确认。

6. 及时的安全性监测和报告

安全性监测和报告为保证受试者安全的重要一环。通过纸质日记卡由受试者自行采集安全性事件信息，并在下次现场随访时与研究者的沟通方式，通常依从性较低，且采集到的数据有限。可以考虑采用一些数字化的技术和平台（例如通过受试者的手机 app 或远程访视平台）和/或数字医疗技术（例如可穿戴设备），对受试者的安全性进行实时的监测及报告，使受试者更方便、及时地上报安全性事件，提高依从性，所采集数据可直接传递给研究者。

采用这些技术时，应关注可能会带来的额外的安全性风险。研究者可以通过平台实时接收受试者的安全性信息（例如不良事件），但研究者会综合考虑研究药物的安全性特征、团队资源等，合理安排对这些报告的查看频率并进行处理。因此研究者接收和评估受试者的安全性信息，会存在一些时

间上的延迟。为了避免研究者未及时查看而导致受试者承受安全性风险，研究者应提前明确告知受试者这种情况，并告知受试者在何种情况下（例如出现严重不良事件时），受试者可以直接联系研究者（例如，通过电话）。此外，当发生严重事件（例如严重不良事件）时，该平台应建立机制，保证可以通过触发机制直接联系研究者，可以使其在规定时限内查看评估、及时合理处置受试者并报告给申办者。最后，通过技术和平台收集的受试者的个人信息，应予以充分保护。如果采用不同收集方式（例如：电子和纸质），应注意评估不同方式收集的测量结果是否一致。

7. 远程监查

监查为临床试验质量管理活动中的重要部分，申办者可基于风险采取多种方式对包括去中心化临床试验模式在内的临床试验进行监查，其监查计划也应基于风险而设定。远程监查是指由申办者工作人员或代表在实施临床研究的中心之外的场所对试验数据进行审查，包括采用源文件查阅等方式。目前很多临床试验实施采用数字化系统和平台，源数据以电子形式储存，为实施远程监查提供了可能性。

考虑是否采用远程监查的方式，以及对供查阅的源文件建立远程访问权限时，应综合考虑其必要性和合理性，包括考虑（1）受试者电子源数据的可及性；（2）远程监查与现有系统、平台及流程的兼容性；（3）研究团队的经验和可承受

的负担等条件而决定。盲目开展远程监查可能为研究中心带来不必要的负担，且无法达到有效监查的目的。

采用远程监查时首要关注的是，受试者个人信息的保护以及数据的安全性。对来自各种电子化系统（例如医院病历系统）的源文件进行远程监查时，相关各方应根据《个人信息保护法》等相关法规，采用相应措施保护受试者的个人信息及数据安全。对各个系统的访问权限、访问范围（如仅可访问参与临床试验的受试者数据、仅具有可读功能）等应进行规定。同样，为了保证数据安全，远程监查中所使用的远程监查平台，应经过验证，并设置登录验证流程，以保证进入远程监查系统访问数据的人员的身份。远程监查员需经过相应培训，应在保密性好且安全的网络环境下进行远程监查，且所有监查记录应完整留存。

8. 受试者的补偿

对受试者参与临床试验花费的时间和给其带来的不便，应当给予补偿，补偿方式、数额和计划应当通过伦理审查并体现在知情同意书或者提供给受试者的其他相关材料中。为了实现“及时兑付”，切实保障受试者的权益，受试者的补偿可考虑选择结合新技术的支付方式来实现。如采用新的支付方式，应符合现行法律法规，特别关注个人信息的保护。

四、其他注意事项

（一）加强多方沟通

1. 加强与受试者的沟通

与受试者建立良好信任关系是进行以患者为中心的临床试验实施的基石，当采用远程方式时（例如远程访视），应尤其关注建立良好的研究者与受试者关系。和受试者的沟通及对受试者的关怀应贯穿试验的全过程，应及时听取受试者的声音，了解受试者的需求（例如，通过受试者欢迎信以及试验结束时告知受试者临床数据状态等方式）。鼓励患者及时向研究医生、研究护士或者申办者等反馈自己的感受或遇到的问题。

2. 加强团队各方的沟通

应加强申办者、研究者、合同研究组织等之间的沟通，基于实施中实时采集的患者体验数据，应及时沟通并做出相应试验调整或临床决策。采用新技术、新模式时，应加强与授权的研究人员之间的沟通，保证试验顺利实施。当出现安全性问题时，应及时和伦理委员会沟通。

3. 及时与审评机构沟通

临床试验采用新技术、新模式等相关元素时，申办者应在临床试验方案中就其必要性、科学性、可行性进行阐述，内容涉及但不限于使用目的、使用场景、基本信息、评估与验证数据、与传统方式的对照试验数据、风险评估及缓解措施等，并及时与审评机构进行沟通交流。鼓励申办者等多方继续探索和开发可支持以患者为中心的试验实施的新技术、

新方法、新模式，对随着技术发展不断涌现的新风险持续进行识别、评估和管理，并和审评机构进行沟通。

（二）教育和培训

1. 研究人员的培训

申办者和研究者应对参与试验的研究人员，尤其是针对所采用的新技术、新模式的使用方法、注意事项、潜在风险及处理等进行培训，保证其充分理解研究方案、实施操作及潜在风险。此外，也应通过培训提高对患者体验数据采集及反馈的重视。建议评估和检测培训的质量和效果，鼓励建立培训后的考核、授权机制。

2. 受试者的培训和教育

作为重要的试验参与方，申办者和研究者应提前对受试者进行培训和教育。应鼓励受试者及时并如实表达对疾病和治疗、临床试验实施的意见和需求。应对受试者进行充分的教育和培训，使其充分理解临床试验实施中所采用的新技术、新模式（例如试验中采用的电子化临床结局评估、数字医疗技术）的具体使用方法、注意事项、数据的记录和留存、获益与潜在风险、出现安全性事件时的处理措施等内容，保障受试者的权益和安全，提高受试者依从性。

五、参考文献

[1] NMPA,《药物临床试验质量管理规范》，2020

[2] NMPA,《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导

原则（试行）》，2020

[3] NMPA,《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则》，2021

[4] NMPA,《临床试验的电子数据采集技术指导原则》，2016

[5] CMDE,《人工智能医疗器械注册审查指导原则》，2022

[6] FDA. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency: Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards, 2021

[7] EMA. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC[R].2021.

[8] Swissmedic and swissethics. Decentralised clinical trials (DCTs) with medicinal products in Switzerland, 2021

[9] DMA. The Danish Medicines Agency’s guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products, 2021

[10] FDA. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations: Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders, 2021

[11] FDA. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices: Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders (Draft Guidance), 2023.

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7月

目 录

一、概述.....	1
（一）背景	1
（二）目的和适用范围	2
二、总体原则.....	2
三、患者体验数据的分类	3
（一）临床结局评估（COA）	4
（二）患者偏好信息（PPI）	6
四、患者体验数据支持获益-风险评估	7
（一）基于患者体验数据的获益-风险评估框架.....	7
（二）患者体验数据用于获益-风险评估的关键考虑.....	9
1.治疗背景	9
2.临床获益	10
3.安全性风险的可接受程度.....	12
4.获益-风险评估	13
（三）药物全生命周期的考量.....	13
1.上市前研发阶段	13
2.上市后使用阶段	14
五、沟通交流.....	15
六、参考文献.....	16

一、概述

（一）背景

“以患者为中心”的药物研发是指基于患者角度开展的药物开发、设计、实施和决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物。

患者是对疾病状态和药物治疗的直接感受者和体验者。在药物研发和决策的全过程中，应将患者视为主动参与者，将其对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等患者体验数据，作为药物研发设计、实施的关键考虑要素，并纳入获益-风险评估体系，为符合患者需求的有价值的药物研发和上市提供科学证据。

药物研发的全过程应充分考虑患者需求，以患者为中心的药物临床试验设计、试验实施和获益-风险评估三项技术指导原则，将分别从药物研发、实施和评价的不同阶段，系统阐述如何在研发早期即充分考量患者需求，纳入患者体验数据进行临床试验设计；如何在确保科学可靠、受试者安全和隐私等前提下，优化患者参与临床试验的体验；以及如何从患者视角充分权衡药物的临床获益和风险，并作出科学决策。

以患者为中心的药物获益-风险评估，注重患者的临床需求，将临床试验中收集的患者体验数据（patient experience data, PED）纳入获益-风险评估框架，在治疗背景分析、药物

获益、风险及风险管理、不确定性分析等方面均可考虑患者观点，并将患者体验数据与完整临床证据链相结合，共同支持全生命周期的获益-风险动态评估，从患者视角充分评估药物获益-风险比。

（二）目的和适用范围

本指导原则旨在阐明以患者为中心的药物获益-风险评估的总体原则、基于患者体验数据进行获益-风险评估的科学考量以及与审评机构的沟通等，为申办者在药物上市前及上市后运用患者体验数据进行获益-风险评估提供参考。

本指导原则仅代表本药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考药物国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则。

二、总体原则

药物的获益-风险评估应基于系统的药物临床有效性和安全性试验证据进行评估。可靠的患者体验数据有助于发现未满足的临床需求、识别目标患者群体、确认临床试验设计的关键要素、确定终点评估的临床意义和评估患者的获益偏好及对风险的接受程度等。

患者体验数据在获益-风险评估中的适用性及适用范围，取决于患者体验数据的类型、采集目的、研究设计、收集场

景、数据质量、对结果的可解释性等。一般而言，使用方法学合理的和适合目的的收集工具获得的患者体验数据，可以为获益-风险评估提供直接证据。方法学合理性是指应保证用于收集和分析患者体验数据的方法和过程是严格、可靠的，并遵守科学上既定的原则和最佳实践方法；适合目的是指研究设计与该数据的预期用途之间应相互匹配。当患者体验数据作为关键性证据或关键性证据之一支持获益-风险评估时，需要提前与审评机构沟通，确保数据通过预先设计的研究收集，该研究有预先设定的研究方案和分析计划，并确保纳入样本的代表性、数据采集的规范性，以及数据的可靠性、完整性和真实性。

患者体验数据的收集过程是动态、逐步深入的。在药物立项和早期临床阶段，患者体验数据多为定性的，收集内容多针对患者对于疾病和现有治疗的观点。伴随着产品研发的深入，患者体验数据的收集可加入定量的方法，逐渐聚焦到患者对于特定药物预期获益的观点，包括获益和风险的权衡。当药品上市后，可根据需要继续收集真实世界中药品使用的患者体验数据，以达到将患者获益最大化和风险最小化的最终目标。

三、患者体验数据的分类

患者体验数据的分类方法多样。患者体验数据可由申办方或非申办方收集。根据患者体验数据的收集方法，可分为

预先设计的临床试验、患者偏好研究、自然病史研究、访谈、问卷、专家咨询、患者交流会议总结等。患者体验数据的性质包括定性、定量或半定量。患者体验数据可用于支持临床结局评估 (clinical outcome assessment, COA), 提供对获益和风险的患者偏好信息 (patient preference information, PPI) 以及其它对于疾病及治疗的见解、需求或优先关注等, 进而支持获益-风险充分评估。以下分别介绍临床结局评估和患者偏好信息相关内容。

(一) 临床结局评估 (COA)

临床结局评估是来自患者及其看护者、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, 通常需要主观评估而非直接的事实呈现。临床结局评估的评估维度包括症状、体征、日常功能、总体健康状况、生活质量及满意度等。根据不同报告者, 临床结局评估分为医生报告结局 (clinician-reported outcome, ClinRO)、患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO)、观察者报告结局 (observer-reported outcome, ObsRO), 还包括基于测试评估患者表现的功能结局 (performance-based outcome, PerfO)。

PRO 是直接由患者本人报告的症状、体征、功能或其他方面的测量, 未经医生或其他人的外部修正和解释。测量 PRO 的工具通常为量表、问卷调查、数字评分或患者日志等。例如, 患者整体评估 (patient global assessment, PGA)、数字

评分量表（numeric rating scale, NRS）、SF-36 健康调查量表（the 36-item short form health survey）等。ClinRO 是专业医护人员基于检查或观察到的患者疾病和健康状态的测量结果，多涉及对于患者体征、症状、行为或疾病相关的其他现象的临床判断或基于实验室指标的临床判断。例如，格拉斯哥昏迷评分量表（Glasgow Coma Scale ,GCS）、银屑病面积和严重程度指数（Psoriasis Area and Severity Index, PASI）等。ObsRO 是由日常生活照护者报告的患者健康状况结果的测量。例如，照护者记录的儿童 Dravet 综合征的癫痫发作频率日记等。PerfO 是患者完成一项标准化的功能任务时，由经过适当培训的人员或患者独自评估的测量值。例如，步行速度测定（如 6 分钟步行试验，6MWT）、记忆重现试验（如单词回忆测验）或其他的认知试验（如数字符号替换测验）等。此外，复合型临床结局评估工具中可能包含多种类型的临床结局评估，如 ClinRO 和 PRO 的组合等。

基于临床结局评估的工具可用于评价临床获益。临床获益定义为治疗或干预措施对患者个体感受、功能或生存的有利影响，可通过改善或延缓恶化来衡量。临床结局评估终点可作为评价临床获益的主要终点（单终点或复合终点）或预先定义的次要终点。例如，特发性便秘的关键临床试验中采用平均每周完全自发排便次数（spontaneous complete bowel movement, SCBM）大于等于 3 次作为主要终点；在骨髓纤

维化适应症的关键临床试验中，以影像学结果（脾体积缩小）作为主要终点，并将患者日记采集的改良骨髓纤维化症状评分表（Myelofibrosis Symptom Assessment Form, MFSAF）中的症状改善作为关键次要 PRO 终点。此外，安全性亦可通过临床结局评估工具评估。例如，在非小细胞肺癌的临床试验中，采用视觉症状评估问卷(Visual Symptom Assessment Questionnaire , VSAQ-ALK)评估治疗药物的眼科安全性。

（二）患者偏好信息（PPI）

患者偏好信息是指患者针对特定治疗的不同临床结局或其他特性的选择意愿和接受程度的定性或定量的评估。在获益-风险评估中，患者偏好信息可以提供患者对于获益的偏好和对于风险的容忍度。例如，询问患者对不同用法（如外用、口服或注射）药物的使用倾向，或询问患者是否为了可能的获益而愿意接受潜在的风险。

在药物研发的不同阶段，患者偏好信息可能对于治疗背景、终点选择和动态的获益-风险评估等方面都有一定的指导作用。例如，患者偏好信息有助于明确试验终点测量的临床获益对于患者的重要性，了解患者对于特定药物的获益和风险的权衡，了解患者群体对于各种治疗方案的选择偏好和异质性。

患者偏好信息在获益-风险评估中的应用，需充分考虑适应症背景、患者偏好信息的应用价值、患者偏好信息的收集

方法及患者观点的代表性。对于以下几种情况，需慎重考虑患者偏好信息是否具有价值：①药物疗效明确但存在严重或不确定的安全性风险，而患者愿意承受更高的风险以获得可能的获益；②患者之间对于最重要的获益和/或风险的观点有较大差异；③患者观点与医疗专业人员观点不一致。一般而言，对于疗效不佳或存在严重安全性问题的药物，不能仅依据患者偏好信息进行获益-风险评估。

四、患者体验数据支持获益-风险评估

（一）基于患者体验数据的获益-风险评估框架

患者体验数据可为药物获益-风险评估提供关键考量因素。在药物获益-风险评估整体框架下，可将患者体验数据纳入其中予以完善，关注患者临床需求和患者观点，确保以患者为中心进行获益-风险评估。

基于患者体验数据的获益-风险评估框架和关注点包括以下几个方面（见表 1）：“治疗背景分析”（疾病的发病情况、严重性与预后、现有可用疗法的特点、未满足临床需求等）、具体药物“获益”和“风险及风险管理”；对上述每个方面均需要评估相关的证据（包括数据质量和可信度）以及不确定因素及其潜在影响。最后，结合疾病的严重程度和当前未满足的临床需求，并综合有关药物获益和风险的证据和不确定性，得出获益-风险评估的具体结论。

表 1. 以患者为中心的获益-风险评估框架

评估维度	患者体验数据的应用情景
治疗背景 分析	识别和测量患者主要的临床症状、体征和疾病负担 了解疾病自然史，包括疾病发生发展、疾病严重性、预后等 确定现有治疗对患者的重要风险和可能获益，评估未满足临床需求 理解患者最在意的治疗特点，明确新疗法的需求程度
获益	将临床结局评估的评估结果、患者偏好信息及其它患者体验数据信息纳入到获益的评估 • 基于临床结局评估终点评价药物的临床获益 • 判断研究终点和测量指标的临床相关性 • 评价测量指标改变值（阈值）是否具有临床意义，包括组间的最小具有临床意义的差异和个体水平的变化阈值等 • 患者偏好信息提示患者对于获益的倾向
风险和风险管理	将临床结局评估的评估结果、患者偏好信息及其它患者体验数据纳入到风险的评估 • 基于临床结局评估终点评价药物的安全性和耐受性 • 评价安全性事件的严重程度和发生频率的临

	床意义 • 了解患者对于风险知情情况和患者认为风险对生活质量的影响 • 如出现不良事件并采取了相应管理措施，了解该风险管理措施对患者造成的负担 • 患者偏好信息提供患者对风险的接受程度
不确定性 对获益-风险评估的影响	对于不确定性，患者偏好信息可能提示患者对于获益-风险评估的整体倾向
获益-风险结论	

（二）患者体验数据用于获益-风险评估的关键考虑

在获益-风险评估中，患者的体验数据可以为以下一系列考量指标提供有用的信息。例如，疾病的自然史、疾病主要症状、体征和疾病对患者生活质量的影响，患者对治疗的体验或对未满足需求的观点，患者报告的有效性或安全性结局，患者对治疗方案或结局指标的偏好等（详见表 1）。根据数据采集的目的、数据类型和数据质量，患者体验数据的适用范围和作用不尽相同。

1. 治疗背景

患者体验数据可以提供患者对于疾病影响及现有治疗

体验的观点。例如，患者体验数据有助于更清晰地理解疾病对患者的影响，哪些症状和体征是患者最在意的、最困扰的、最影响生活质量的。患者体验数据亦有助于了解目前可用治疗方法对患者群体的医疗需求的满足程度，以及患者对于新疗法的需求程度，包括有效性、安全性、耐受性、便利性、可及性等。

对于发病机制、临床症状和/或临床获益的评价指标尚未被充分知晓的疾病，患者体验数据亦有助于深入了解疾病的自然史。例如，某些罕见疾病的发病率低、表型复杂，缺少有效治疗药物，对药物研发的临床试验设计及药物有效性和安全性评估带来很大挑战。患者的体验和观点可为疾病发生发展、疾病严重性、治疗的有效性和安全性、预后等方面的评估提供重要的参考。

2.临床获益

临床获益需关注其有效性指标的临床相关性、是否契合患者需求、获益程度是否具有临床意义等，患者体检数据可以为临床获益的评估提供患者观点和偏好信息。

2.1 有效性结果的临床相关程度

临床获益的描述通常包括有效性（如生存率、重要临床结果的变化、症状和体征的减轻、功能的改善、生活质量改善），效应强度和不确定性，治疗效果在人群中的分布情况，疗效持续时间等。对于有效性指标的选择，建议根据目前对

于疾病的认知以及已获得的患者体验数据，判断试验终点和测量指标的临床相关性，即是否为患者最在意或对患者影响最大的临床指标，或该测量指标是否可预测临床获益。

对于以直接或相对直接测量临床获益（如症状和体征的减轻、功能的改善、生活质量的提高）为研究终点的临床试验，可以选择临床结局评估终点。该终点如作为主要或关键次要终点，应充分说明选择的依据，并提供临床结局评估数据的采集方式、度量性能（如信度、效度）、详尽数据分析及结果判读。

除临床获益外，其他方面的获益（如用药便利性、依从性等）亦可能影响患者的偏好，在获益-风险评估中应占有适当的权重。

2.2 获益的临床意义

需要评估临床获益的程度是否具有临床意义，这亦是以患者为中心的获益-风险评估的重要考量因素之一。

基于有临床意义的最小差别（minimally clinically important difference, MCID）或最小有意义差别（minimum important difference, MID）设定具有临床价值的获益阈值，代表了患者认为有价值的最小改善。在确定 MCID 时，应基于患者体验数据而设定，同时可参考相关指南、专家共识等公认的标准，并与审评机构及时沟通交流以达成共识。

当组间显示有意义的差异时，并不代表个体获得有意义

的临床获益。可基于 MCID/MID 考虑预设一个有临床意义的患者个体内的指标变化阈值 (clinically meaningful within-patient change), 对患者是否达到治疗目标进行判断, 该值可作为评价获益的支持性证据。

3. 安全性风险的可接受程度

在药物安全性评估时需要重视患者的感受和体验, 例如, 某些患者在用药过程中可能出现一些较轻的不良反应, 但长期用药亦可能对其生活质量产生明显影响。

在判断药物风险时, 应考虑不良反应的严重程度、发生频率和可逆性等特征, 以及患者发生不良反应后对药物依从性的影响和潜在后果。患者体验数据可以是安全性结局本身 (即基于临床结局评估的安全性终点), 也可作为其它支持性证据, 如风险知情情况 (患者是否理解每种类型的风险和风险发生的严重程度及其可能性)、临床重要性 (患者认为哪种风险对于生活质量的影响最大)、不良反应的耐受性、对风险管理措施的可接受程度以及风险管理措施对患者造成的负担等。

患者偏好数据可提供患者风险接受程度的信息, 即基于临床获益的可能性, 患者是否愿意接受可预测和未知的风险。例如, 患者是否为了可能的获益而愿意接受潜在的风险; 而某些慢性疾病患者, 其患者已适应所患疾病及其对日常生活的影响, 现有治疗可稳定病情, 相比之下, 其对新疗法可

能会期待更大的受益，而不愿意承受更高的风险。

4.获益-风险评估

当药物有明确的临床获益，且安全性特征良好、未发现严重的安全性风险时，可判断其获益大于风险。

当药物有明确的临床获益、但存在安全性风险时，需权衡获益-风险比，考虑是否可通过合理的风险管理措施控制风险。

当药物存在潜在的严重安全风险（如危及生命等）和/或可能的获益有限时，或存在不确定性时，获益-风险评估会具挑战性。在这种情况下，符合特定目的且可靠的患者体验数据，对评估药物获益-风险将有所助益。

整体人群的获益-风险评估是对临床试验受试者的整体评价；而亚组评估是针对部分患者亚组的评估。当整体获益-风险评估与亚组评估之间存在不一致时，需要仔细权衡来自两部分的支持性数据，亦可纳入患者的观点。例如，经评估药物对整体适应症人群的预期风险超过获益时，如果患者体验数据能够帮助识别具有良好获益-风险比的亚组人群，则可在后续研发中以该人群为试验对象开展研究，以证明药物是否在该人群具有有利的获益-风险比。

（三）药物全生命周期的考量

1.上市前研发阶段

患者体验数据的收集和应用是一个积累的过程。临床开

发过程中，患者体验数据的不断积累，用以指导更广泛的获益-风险评估，从而支持药物研发继续/终止的决策。

早期收集的患者体验数据多以定性数据为主，可为获益-风险评估和药物开发决策提供的信息包括发现未满足的临床需求、确定目标患者群体、确定试验设计的关键要素等。例如，临床开发早期收集的患者体验数据可以开放式提问的方式或针对患者健康数据进行分析，了解疾病的自然病史、临床实践的偏好、患者亚群的差异等，从而识别未满足的患者需求，确定目标患者群体。

随着患者体验数据的不断积累，后期对于使用患者体验数据的范围逐渐聚焦，方法逐渐定量化。例如，开发定量的临床结局评估工具，以更直接地测量对患者最关注的临床结局，并验证该工具的临床相关性，确定有临床意义的变化阈值；可以收集量化的患者偏好信息，以确定患者使用药物的意愿，量化风险接受度并基于临床和患者偏好证据对药物进行获益-风险评估。这些后期收集的定量患者体验数据信息可作为临床有效性和安全性数据的直接证据或补充信息，支持动态地评估获益-风险。当面临重大开发决策需要与审评机构讨论时，患者体验数据的收集与应用也可作为与审评机构沟通交流的重要内容之一。

2. 上市后使用阶段

药品上市后使用期间，应根据不断积累的新信息（包括

患者体验数据), 持续评估药品的获益-风险状态, 如发现新的风险, 决定是否采取相应监管措施, 包括修改风险管理计划、增加上市后研究要求、说明书变更或撤市等, 以期将患者的获益最大化和风险最小化。鼓励上市后收集更多的患者体验数据, 这类信息可以由申办者为回应特定的上市后要求为目的而收集, 也可以通过申办者、研究者或患者组织自愿发起的各类研究(如访谈、问卷调研、患者使用偏好研究等)而收集。这些患者体验数据既可以真实地向广大患者、医护人员和相关人员传达反映患者关于药物使用的体验和感受, 也可以为获益-风险的动态评估提供新证据。

五、沟通交流

当申办者计划收集和利用患者体验数据作为获益-风险评估的一部分时, 鼓励在这类研究的设计阶段与审评机构早期沟通, 以获得关于研究设计、数据采集和监管是否符合要求的及时反馈。

当申办者计划采用 PRO 或其它 COA 作为确证性研究的主要或关键次要终点时, 应与审评机构及时沟通。另外, 在临床试验过程中, 如果因为更改 PRO 或其它 COA 而使临床试验方案做出重大调整, 应与审评机构及时沟通。具体参见《药物研发与技术审评沟通交流办法》《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(试行)》《以患者为中心的临床试验设计指导原则》等相关指导原则。

六、参考文献

- [1] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments.
- [2] FDA. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients: Guidance for Industry Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders.
- [3] FDA. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input.
- [4] FDA. Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE.
- [5] FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.
- [6] 国家药品监督管理局.《新药获益-风险评估技术指导原则（征求意见稿）》（2022）.
- [7] 国家药品监督管理局.《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》（2022）.
- [8] FDA Perspective on Clinical Outcome Assessments IMMPACT XX Meeting July 13, 2017. Patient Preference Information-Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling.

- [9] Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making. Eastern Research Group, Inc. June 18, 2021.
- [10] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 741-745.
- [11] Holmes E A F, Plumpton C, Baker G A, et al. Patient - Focused Drug Development Methods for Benefit–Risk Assessments: A Case Study Using a Discrete Choice Experiment for Antiepileptic Drugs[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2019, 105(3): 672-683.
- [12] Chachoua L, Dabbous M, François C, et al. Use of patient preference information in benefit–risk assessment, health technology assessment, and pricing and reimbursement decisions: a systematic literature review of attempts and initiatives[J]. Frontiers in Medicine, 2020: 682.
- [13] Mühlbacher A C, Juhnke C, Beyer A R, et al. Patient-focused benefit-risk analysis to inform regulatory decisions: the European Union perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 734-740.
- [14] Johnson F R, Zhou M. Patient preferences in regulatory benefit-risk assessments: a US perspective[J]. Value in Health, 2016, 19(6): 741-745.
- [15] FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource Last Updated: May 2,

2018.

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

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