

附件

## 新药获益-风险评估技术指导原则

2023 年 06 月

# 目录

一、 获益-风险评估概述 .....	1
(一) 概念 .....	1
(二) 目的和适用范围 .....	2
二、 获益-风险评估总体考虑 .....	3
三、 上市申请的获益-风险评估 .....	5
(一) 获益-风险评估框架 .....	5
(二) 获益-风险评估内容 .....	6
1. 重要考虑要素 .....	6
2. 可能存在的不确定性 .....	13
四、 临床研究中的获益-风险评估计划 .....	15
(一) 制定获益-风险评估计划 .....	15
(二) 与监管机构的沟通 .....	17
五、 其他需要关注的事项 .....	18
(一) 其他的获益-风险评估方法 .....	18
(二) 上市后获益-风险评估 .....	19
六、 参考文献 .....	20

## 一、获益-风险评估概述

### (一) 概念

获益-风险评估是根据药物显示的获益与风险特征,针对拟定适应症判定其预期获益是否大于风险,并做出决策的过程。获益是指药物对目标人群产生的任何有益影响,例如延长生存期、治愈疾病、改善疾病、延缓疾病进展、改善功能或生活质量、缓解症状、预防疾病、提高患者依从性。风险是与药品质量、安全性或药效相关的,涉及患者或公众健康的不良事件和其他不利影响的可能性,主要从频率和/或严重程度等方面进行评价。

获益-风险评估贯穿于药物的全生命周期中,是药物临床研究、上市申请和上市后监管决策的重要考虑因素。

药物临床研发中应制定获益-风险评估计划,通过科学合理的设计,减少获益-风险评估的不确定性,建立药物完整的获益-风险特征,指导药物研发。

在上市申请中,作为重要资料的一部分,申请人需提交“药物获益和风险的总结,包括在说明书规定的适用人群和给药方案等条件下获益超过风险的依据”,可参考 ICH M4 E (R2) 指导原则,在 CTD 格式文件中的相应位置呈现“药物获益和风险总结”等相关内容。获益-风险评估需综合申请人

提交的有效性和安全性证据，以及其他因素，包括疾病的性质和严重程度，现有治疗选择和临床需求，以及必要的风险管理工具等。权衡“获益”与“风险”主要是比较有利和不利影响，并说明其含有的不确定性及其影响，最终得出“获益-风险比”的结论。通常根据现有数据所提供的信息对可能实际使用该药患者的预期获益和风险做出决定。必须确保批准的药物在其说明书规定或建议的条件下安全、有效，在拟定适应症中药物的获益超过风险，方可获准上市。

药物获益与风险的评估，由于是不同维度、不同指标间结果的比较，常常难以通过直接对比得出结论。为提高审评决策的可预测性、一致性、透明度和清晰度，制定定性、结构化的“获益-风险评估框架”，提供获益-风险评估中不同维度的关键问题、相应的证据和不确定性信息，以清晰反映药物监管决策的获益-风险评估的过程，以及做出批准药物上市决定的理由。

## （二）目的和适用范围

本指导原则阐明了如何在上市申请中呈现药物的获益和风险信息，上市申请中获益-风险评估的框架、评估的重要考虑要素和可能存在的 uncertainty，以及如何通过药物研发中临床试验的设计、实施和风险管理，为获益-风险评估提供信息。本指导原则适用于化学药物和治疗用生物制品临床研

发和上市申请的获益-风险评估，上市后获益-风险评估具体请参考相关指导原则。

本指导原则仅代表药物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，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药物注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

## 二、获益-风险评估总体考虑

1. 当药物带来具有临床意义的获益，并且该药物的安全性特征良好，且未发现严重的安全性风险时，新药的获益-风险评估较为直接明确。若新药存在已识别或潜在的严重安全性风险，如风险危及生命或有较高发生率，获益-风险评估具有挑战性。

这种情况下，对药物获益-风险特征做出合理的判断，需要确认药物的获益和风险被充分描述，该药物对适应症人群的获益应超过风险，才可能获得批准。因此需要对现有证据进行全面评估，综合考虑一系列复杂因素，包括疾病严重程度、患者人群和现有治疗选择等。

当预期存在严重风险时，某些研究结果可能仍支持药物具有有利的获益-风险特征，但可能还需要证明，在上市后采取适当措施可以将风险控制在可接受的水平，以支持其批准。例如，如果药物对严重或危及生命疾病的最重要临床结局，存在直接和有意义的获益，该药可能具有有利的获益-风险特征。或确定该药物相对于现有治疗具有特定的重要优势（例如，对现有治疗无效的患者有效，或治疗当前疗法未解决的重要临床结局）。

2. 适应症的治疗背景包括药物所预防、治疗或诊断疾病的性质和严重程度，以及患者目前的临床需求。治疗背景是评估药物获益是否大于相关严重风险时重要的信息，如新药拟申请适应症无可治疗选择，或新药较现有治疗有明显优势时，可能接受更大的风险。当新药拟申请适应症有其他风险更小的治疗选择，或用于健康人群的预防性药物，对潜在严重风险或毒性的接受程度可能较低。

3. 上市申请提交的证据，即支持提供药物的获益和风险评估的信息，主要来源包括临床数据、非临床数据、患者体验数据、产品质量信息和流行病学数据等。

4. 通过良好的临床试验设计和实施，可减少药物获益和风险中的不确定性，但监管决策时，现有证据中的一些不确定性是不可避免的，例如，罕见严重不良事件的发生频率或

药物的长期疗效。对于这种不确定性，将综合考虑，科学评估药物的获益是否超过风险，以及是否需要进一步的处理措施。例如上市前或上市后进行额外的临床试验，进一步明确药物的安全性、有效性和剂量反应特征；开展上市后观察性研究；在说明书中规定使用限制条件；实施风险控制措施；加强药物警戒；或完善药学信息。用于治疗严重疾病且存在未满足临床需求的药物，批准时可能会接受获益或风险更大的不确定性。而用于治疗非严重疾病的药物，已有其他治疗选择时，则难以接受同样大的获益或风险的不确定性。

5. 收集患者体验数据有助于确定未满足的患者需求，确定目标患者群体，同时可为研究终点的临床相关性评估提供信息等，具体评估请参考《以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则》。

### **三、上市申请的获益-风险评估**

#### **（一）获益-风险评估框架**

新药上市申请和沟通交流中建议使用获益-风险评估框架进行评估。获益-风险评估框架作为一种相对结构化的定性方法，包括了获益-风险评估中的重要考虑因素、支持性证据和不确定性。获益-风险评估按照适应症进行，如果药物申请多个适应症，建议考虑分开对每个拟申请适应症单独进行获益-风险评估。

获益-风险评估框架主要包括以下内容：

1、治疗背景：包括药物拟治疗疾病背景、现有治疗选择，及其支持性证据、不确定性以及结论。

2、获益：对目标人群产生的有益影响，及其支持性证据、不确定性以及结论。

3、风险和风险管理：药物相关的不良事件及其他不利的影响及其支持性证据、针对风险提出的措施、不确定性以及结论。

4、获益-风险结论：在当前治疗背景下，综述药物获益和风险的支持性证据以及不确定性、风险管理计划、支持监管决策的理由。

应注意提供完整、平衡、易理解的获益和风险情况，例如应确保包括所有重要的获益和风险结果。

## （二）获益-风险评估内容

### 1. 重要考虑要素

#### 1.1 治疗背景

##### （1）拟治疗疾病背景

- 适应症：预期临床用途（治疗、预防、诊断的疾病）、目标适应症人群、拟治疗疾病目标（治愈、缓解等）；

- 与目标适应症人群最相关或对目标适应症人群影响最大的疾病信息（如发病率、持续时间、患病率、死亡率、与健康有关的生活质量、亚组人群临床结局和严重程度的重要差异）；

- 拟治疗疾病对社会和公众健康的影响（如感染性疾病的预防和控制不良的影响）。

## （2）现有治疗选择

- 针对拟治疗疾病目前已批准的药物治疗方案和标准治疗，包括其有效性、安全性、耐受性、依从性和其他局限性；对于使用不同药理学类别（或其他分类方式）药物治疗的疾病领域，可以根据分类进行分组和评价，进行简要的分析。

- 用于目标适应症人群其他干预措施的有效性和安全性，例如临床诊疗指南推荐的其他药物或非药物干预措施（如医疗操作、外科手术、饮食调整、物理治疗等）；

- 在有效性、安全性、耐受性、依从性、现有治疗负担方面对新的治疗药物的临床需求等；

如不同地区现有治疗选择存在重大差异，应进行说明；如目标适应症人群无有效治疗手段，也应进行说明。

## 1.2 获益

用于获益-风险评估的主要获益数据总结，代表对目标人群产生的有益影响。通常，包括主要疗效指标以及与临床相关的重要次要指标。获益并不局限于疗效（例如，特定情况下依从性的提高也可能是获益）。

（1）临床试验的优势和局限性，包括试验设计，及其对评价药物有效性的潜在影响；

（2）终点指标与临床结局的相关性：评估或预测患者重要临床结局的能力；如使用替代终点，应说明替代终点预测临床获益的可预测性以及该预期的依据。

（3）临床获益包括但不限于：

- 疗效的性质（如延长生存期、治愈/改善疾病、延缓疾病进展、改善功能或生活质量、缓解症状、预防疾病包括预防传染病、提高患者依从性）。

- 疗效的大小和统计不确定性的估计（如置信区间），以及特定大小获益的临床价值。比如，研究人群与对照人群之间的疗效的差异可以采用发生频率的绝对差异进行描述，

在某些情况下也可采用相对差异（例如，如果研究药物的应答率为 20%，对照组为 10%，绝对差异为 10% [ 即  $20\% - 10\%$  ]；相对疗效为 2 [ 即  $20\% / 10\%$  ]，研究药物相对于对照药应答率升高了 100% [ 即  $(20\% - 10\%) / 10\%$  ]）。对于连续变量的终点，应包括评估的背景、基线状态、疗效评估时间点的水平，有临床意义的变化值。

- 临床试验人群中治疗效果分布（主要关注亚组人群与总人群结果的一致性，同时关注各亚组间治疗效果的差异，如是否存在治疗效果更好的亚组人群，或治疗效果缺乏的亚组人群）；

- 治疗时间进程（如起效时间）和疗效持续时间；

- 与其他治疗方案联用时，可确认的由该药物产生的获益；

- 主要获益的变异性，如按年龄、性别、种族、器官功能、疾病严重程度或遗传多态性定义的相关亚组人群。

- 评价获益数据的强度。

（4）在确认总体人群获益的基础上，存在未满足需求的亚组人群（如对现有治疗手段无充分反应的患者）的获益；

(5) 不同临床试验、或同一临床试验不同疗效指标，显示临床获益结果的一致性；

(6) 将临床试验已证明的获益推广至医疗实践中可能使用该药物人群的可能性（如临床试验中未全面研究的老年患者或伴有合并症患者）；

(7) 药物重要特征：如负担较轻的给药方案或给药途径；

(8) 药物暴露（如血中的药物水平）和获益间的关系。

### 1.3 风险和风险管理

用于获益-风险评估的代表主要风险的数据总结。可能考虑的风险还包括药物相互作用、非临床研究中确定的风险、患者之外的其他风险（例如胎儿、药物制备和给药者），以及基于药理学分类或现有数据的风险。误用、滥用或意外暴露的可能性，以及相关的不良结局也要一并考虑。

(1) 安全性证据的可靠性、充分性、局限性以及对药物风险评价的潜在影响，包括试验设计（例如，是否设盲、有无对照、对照药选择）、试验数量、样本量的大小、以拟用剂量治疗的相关亚组人数、暴露持续时间的长短、监测频率的合理性、数据收集和随访的完整性、重要亚组的情况等，均可影响安全性证据的强度；

(2) 观察到的不良事件/安全性信号及其临床意义，包括：

- 研究人群中不良事件的时间进程（即发生和缓解的时间、事件发生频率是否在给药初期最高随后降低或随时间进程相对恒定或随暴露累积而增加）、严重程度（包括对个体患者的影响和/或公众健康的影响）、发生频率（包括组间发生频率的差异、与药物浓度的相关性）、可逆性、效应大小的估计及其统计上不确定性的估计（如置信区间）；

- 预测、监测、预防和/或管理不良事件的难易程度。如在不考虑其他因素的情况下，通过一般实验室检查基本可监测的不良事件，相较于难以监测的不良事件，可能接受程度更高；

- 不良事件对药物依从性的影响和潜在结局。

- 主要风险的变异性，按年龄、性别、种族、体重、器官功能、疾病严重程度、伴随疾病，合并用药或遗传多态性等因素来定义相关亚组人群。

(3) 药物剂量及暴露与风险间的因果关系及其相关程度；

(4) 产品质量问题可能对药物安全性或有效性产生的潜在负面影响；

(5) 调查解决开发过程中已确定的安全问题（例如，针对非临床发现进行的眼科检查）；

(6) 不同研究间安全性结果的一致性；

(7) 风险管理措施及其合理性。针对每项主要风险介绍风险管理办法，并说明该方法是否能够合理控制风险。

#### 1.4 获益-风险结论

对药物用于目标适应症的获益-风险评估的结论，主要包括：

(1) 关于证据质量和强度的总体结论，以及关于获益和风险遗留的不确定性；

(2) 治疗背景对获益、风险和不确定性评价的影响；

(3) 在评估总体适应症人群获益和风险的基础上，必要时考虑个体患者评估；

(4) 获益和风险发生的时间进程（如不良事件可能在给药后不久出现，获益可能需要数年积累产生）；

(5) 患者和研究者清晰评估药物获益的能力（例如，症状缓解、生物标志物变化），为治疗决策提供信息（例如，如果没有达到足够的反应，则停药）；

(6) 最可能发生严重不良事件的患者，是否也最可能获得有意义的获益（如不良事件源于药理学靶标）；

(7) 是否在药品说明书中充分描述获益和风险，为患者和医务人员提供信息支持其进行个体获益-风险评估；

(8) 是否需要说明书明确特定内容（例如警示语）和/或风险控制措施支持有利的获益-风险评估；

(9) 是否继续进行上市后研究或临床试验评估已知的严重风险或严重风险的信号。

## 2. 可能存在的不确定性

获益-风险评估应综合考虑已有证据的强度和质量，以及在获益-风险评估框架的各个方面存在的不确定性。可能影响获益-风险评估的不确定性包括但不限于：

(1) 对患者人群和疾病自然史的了解有限，例如，由于患者群体的疾病表现和进展的异质性，或缺乏对危险因素或预后生物标志物的识别。拟治疗疾病背景和现有治疗选择，可能随着对疾病的了解或治疗方法的变化更新。

(2) 研究设计的多个因素，包括设计类型（盲法，优越性或非劣效性）、人群、对照选择（如阳性对照、安慰剂对照、无对照）、终点、持续时间和数据来源，以及临床试

验和真实世界间用药的差异等。例如，临床试验一般包括有限数量的患者数据，某些高危亚组和需要使用其他药物的伴随疾病的患者，可能被排除于临床试验，同时长期治疗数据有限。临床实践中，治疗患者的范围更广泛（年龄、合并疾病、药物、遗传异常等），实际使用时间更长，并且可能观察到临床试验中由于太罕见而未出现的事件。

（3）基于抽样（统计不确定性）或试验实施（如数据缺失、方案依从性差等）导致预估疗效的变异，对获益或风险估计的可靠性产生不确定性。

（4）对潜在的联合用药机制了解有限（例如，潜在的联合用药疗效增加、潜在的不良药物-药物相互作用等）。

（5）风险管理策略的可行性，包括未能在临床试验中研究或已在临床试验中研究的患者监测，在临床实践可能难以实施等。例如，临床试验一般在受控的试验条件下进行，可能患者的监测内容更全面、监测频率更密集，临床实践中，患者的监测内容和频率可能与临床试验不同。

（6）针对疾病负担和未满足的临床需求、潜在获益的价值，以及风险权衡和不确定性，能获取到的患者意见存在局限性。

(7) 药物生产中引入新技术或控制策略，或与药物制剂/生产有关的其他潜在问题。

#### 四、临床研发中的获益-风险评估计划

临床研发中制定的获益-风险评估计划，是药物全生命周期获益-风险评估的重要部分，有助于指导药物研发。产生的阶段性研究结果，企业可用于进行研发决策，同时也可用于与监管机构进行沟通，或作为上市申报资料的一部分，为支持上市申请中的获益-风险评估提供证据。

临床研发中综合考虑试验设计，可以预见并可能避免许多不确定性来源。该阶段可能对获益-风险评估产生影响的因素包括但不限于：患者未满足的需求、试验设计类型、目标患者人群、试验药物剂量、试验终点选择、安全性信号以及风险控制措施等。

##### (一) 制定获益-风险评估计划

当预测获益-风险评估具有挑战性时，如预期获益不大或具有高度的不确定性，或预期药物有严重不良事件（例如，基于可疑的药物类别、作用机制相关风险和/或非临床或早期临床安全性发现），获益-风险评估计划更有价值。新药预期有严重风险的情况下，必须考虑是否可以通过足够确定性和足够程度的获益来平衡该风险。获益-风险评估计划的目的是

通过降低重要的不确定性，建立有利的获益-风险特征指导药物研发，针对可从该药物中获益的人群（可能需要将人群限制在预期获得较大获益的患者，或有较大未满足需求，如现有治疗失败的患者），将患者风险降至最低，证明药物在患者群体中获益大于风险。

临床研发中，制定获益-风险评估计划，有助于收集临床试验数据和其他支持信息，包括尽早识别药物最重要的潜在获益和风险，对其进行评估。

- 1、目标人群选择，哪些人群可能有更大的预期获益或更少的药物相关严重不良事件（如利用预测性生物标记物），确定药物可能具有更有利的获益-风险的人群。

- 2、研发中充分收集数据，为有效性和安全性/耐受性提供剂量暴露反应信息，确定更优获益风险比的剂量，用于剂量推荐。

- 3、选择可直接衡量患者的生存、功能或症状的主要疗效终点，或选择替代终点（应说明替代终点和临床结局的关系，替代终点预测临床获益的能力和依据），获得对患者获益的可靠估计并减少不确定性，特别是可能存在药物相关严重风险时。

4、使用阳性对照时，需要确保与已批准的可选择疗法相比该药没有不可接受的获益-风险，或该药相较现有疗法更有效。

5、在试验中通过富集，证明特定人群（如对标准治疗无反应或不耐受的患者）的获益。

6、设计临床试验的样本量和治疗持续时间时，不仅要考虑有效性评估，同时要满足能够充分评估预期的严重安全性风险的要求。

7、前瞻性收集数据以评估潜在严重风险，如通过使用目标病例报告表格提示和/或独立决策，积极确定所关注不良事件的发生及其性质。

8、临床试验中实施适当的风险控制措施，预防或监测预期的严重不良事件，以提供充分证据，证明在批准上市后可以充分管理这些风险。

## （二）与监管机构的沟通

申请人应在临床研发各个阶段与监管机构保持密切沟通，尤其在II期临床试验结束后III期临床试验开展前的沟通中，应对获益-风险评估给予高度重视。对获益-风险评估的沟通，可能影响III期临床试验的设计，包括试验设计类型、选择适当的患者群体、富集策略、有临床意义的终点指标、

试验持续时间、剂量-反应评估，以及试验规模，用以支持药物上市申请的获益-风险评估。当临床前、早期临床或其他数据发现潜在的安全性问题时，II期临床试验结束后的沟通交流就更为重要，因为这要求更大确定性的药物获益和/或风险以支持批准。适应症、现有治疗选择、药物获益、风险和风险管理等可能会随药物研发进展而变化，应及时保持沟通。

## 五、其他需要关注的事项

### （一）其他的获益-风险评估方法

一般情况下，通过获益-风险评估框架对数据进行整理，能够获得较为清晰的获益-风险评估结果，可支持绝大多数药物的监管决策。但是，获益-风险评估框架不可避免涉及定性、主观的判断，对某些复杂情形，其获益-风险评估存在许多不确定性，可能需要采用其他的方法进行评估。为减少重要决策的主观性，已有研究和评价者尝试对一些药物使用定量方法评估获益和风险。这些评估通常通过预先定义的统计方法进行数据分析，减少偏倚对结果的影响。定量分析方法，具体如多准则决策分析（MCDA）等。此外，如价值树、效果表和森林图等工具可展示相关数据，为定性获益-风险评估框架提供一定的补充。

定量方法可能使获益-风险评估更明确、易于传达，然而，也存在一系列挑战，存在较大不确定性，不同假设的情况下，

结果也会存在分歧。定量方法作为补充工具，无法完全取代监管机构的决策过程。定量方法非本指导原则的主要内容。如需进行其他的获益-风险评估，建议早期与监管机构进行沟通。

## （二）上市后获益-风险评估

获益-风险评估不会随药物上市结束，当获得新的有效性或安全性信息，对药物的获益和风险的认知可能会发生改变，反映药物生命周期中获益-风险评估的动态变化。上市后信息可以有多种来源，通常包括上市后研究、不良事件报告、用药错误报告、产品质量报告，还包括医学文献、非临床研究、同类药物获得的新数据等。上市申请中严重安全性风险的不确定性，可能会随上市后研究或日常监测减少。此外，上市后也可能出现新的安全性信号，特别是临床试验中未观察到的罕见不良事件。

新信息的出现可能需重新审查已上市药物的获益-风险状况，采取相应的监管决策。例如增加、修改或删除风险控制措施，修订说明书（包括增加、修改或删除安全性信息），启动上市后研究甚至撤市等。

上市后的获益-风险评估具体可参考 ICH E2C（R2）等相关指导原则。

## 六、参考文献

- [1] FDA. Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE.
- [2] ICH. Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH.
- [3] ICH. Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)E2C(R2)
- [4] Leong J, Salek S, Walker S. Benefit-Risk Assessment of Medicines. Springer International Publishing, 2015.
- [5] CIOMS. Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products
- [6]European Medicines Agency (2009) Benefit-risk methodology project. Development and testing of tools and processes for balancing multiple benefits and risks as an aid to informed regulatory decisions about medicinal products.