

**E2C (R2) 实施工作组**

**ICH E2C (R2) 指南：定期获益-风险评估报告问答**

**现行版**

**2014年3月31日**

国际人用药品注册技术协调会

ICH秘书处：Chemin Louis-Dunant 15, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

联系电话：+41 (22) 338 32 06, 传真：+41 (22) 338 32 30

admin@ich.org, http://www.ich.org

**为了便于E2C（R2）指南的实施，ICH专家制作了一系列问答：**

**E2C（R2）问答**

**文件历史**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 编码 | 历史 | 日期 |
| E2C（R2）问答 | 在第四阶段经ICH指导委员会批准 | 2014年3月31日 |

参考文献

ICH E2C（R2） 定期获益-风险评估报告 2012年12月

**法律声明：**本文件受版权保护，只要在文件中始终承认 ICH 的版权，则可以随时使用、转 载、并入其它作品、改编、修改，翻译或分发。在文件的任何改编、修改或翻译的情况下， 必须采取合理步骤，明确标记、界定或以其它方式识别该更改是根据原始文件进行的。必须 避免对原始文件的改编、修改或翻译是由 ICH 认可或赞助的任何印象。

该文件按“原样”提供，不提供任何形式的保证。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者对因 使用本文档而引起的任何索赔、损害赔偿或其它责任概不负责。

上述权限不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属于第三方的文件，必须从该版权 所有者获得复制许可。

**目录**

[1.简介 1](#_Toc26782053)

[2.一般原则 2](#_Toc26782054)

[3.模块化格式 5](#_Toc26782055)

[4.国际诞生日 9](#_Toc26782056)

[5.成熟产品 10](#_Toc26782057)

[6.参考信息 10](#_Toc26782058)

[7.暴露量数据 11](#_Toc26782059)

[8.汇总表 12](#_Toc26782060)

[9.临床试验 14](#_Toc26782061)

[10.非临床数据 14](#_Toc26782062)

[11.文献 15](#_Toc26782063)

[12.缺乏疗效 16](#_Toc26782064)

[13.信号和风险评估 17](#_Toc26782065)

[14.风险和获益章节 22](#_Toc26782066)

[15.获益评估 23](#_Toc26782067)

# 1.简介

ICH E2C (R2) 指导原则：定期获益-风险评价报告 (PBRER) 旨在成为 ICH 地区上市药品定期获益-风险评价报告的通用标准。ICH E2C (R2) 指导原则1引入了从传统定期安全性更新报告(PSUR)的报告周期安全性报告演变为累积获益-风险报告相关的新概念。它将重点从个例安全性报告改为总体数据评价。此外，扩大的范围增加了将信息纳入报告的需求。

只有在ICH地区以统一的方式实施和解释指南，才能受益于统一的技术要求。2012年11月，ICH 指导委员会批准设立E2C(R2)实施工作组(IWG)，以协助指南的实施。ICH E2C (R2) IWG编写了问答(Q&A)文件，以支持指南在实践中实施。本报告旨在促进PBRER的实施，包括解决定期安全性报告中一些新内容的考虑要点。

1 ICH E2C (R2) 指导原则可参见http://www.ich.org

**E2C (R2) 问答**

# 2.一般原则

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **2.1** | **2014年3月** | 当多个国家或地区报告周期不同时，上市许可持有人（MAH）如何管理 PBRER的递交？ | 在MAH为不同监管机构既准备准备6个月又准备年度PBRER的情况下，6个月报告周期的PBRER可以作为包含12个月报告周期数据的最新PBRER递交（以完成年度报告周期的第二个6个月报告周期）（参见指南中的下图2）。如果产品在一个地区是6个月报告周期，在另一个地区是3年报告周期，也可以如此进行递交。但是，MAH应始终与相关监管机构讨论该方法的可接受性，需要指出的是该方法并非试图改变当地报告周期，而是利用12个月文件来满足较短报告周期的要求。 |
| **2.2** | **2014年3月** | 是否仍可递交汇总桥接报告和补充报告？ | 当遵循ICH E2C (R2) 时，不再需要递交汇总桥接报告和补充报告。每份PBRER是独立的，报告涵盖独立的报告周期，反映了MAH当前可获得的新信息和累积信息。 |
| **2.3** | **2014年3月** | 我们可以在PBRER中的哪个章节呈现产品超说明书用药的信息？ | PBRER应报告基于药品所有使用方面的安全性信息评价，包括产品参考信息范围之外的使用（通常为超说明书用药）。尽管应针对批准的适应症进行获益-风险评估，但风险评估必须考虑产品的所有临床应用。指南的第1.3节（PBRER的范围）指出，在可获得、相关和适用时，应在风险评估的讨论中反映从批准适应症以外的其他使用的相关数据获得的药品安全性知识。超出批准适应症使用信息的潜在来源示例包括但不限于自发不良事件报告、研究者发起的临床试验、药物使用数据/研究和已发表的文献。PBRER 的以下章节中可能包含超说明书用药相关的具体信息：* 第 5.2 节（上市后用药经验中的累计和报告周期患者暴露量），第 3 段（其他上市后应用）

MAH应简要说明与安全性数据解读相关的使用模式。这可以包括超说明书用药，包括此类用药是否得到了临床指南、临床试验证据或缺少批准的替代方案的支持。MAH应使用PBRER数据锁定点（DLP）时有效的产品参考信息的适当章节（例如批准的适应症、禁忌症），以确定产品参考信息范围之外的使用模式。有关选择产品参考信息文件时应考虑的要点，参见问题6.1。* 第15章（信号概述：新的、正在评价的或已关闭的）和第16章（信号和风险评估）

MAH应在本节中纳入产品使用引起的信号和风险。 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | * 第18.2节（获益-风险分析评价）

虽然获益评估应限于批准的应用（见指南第17章），但总体获益-风险评估应考虑与产品所有应用相关的风险。 |
| **2.4** | **2014年3月** | 在准备PBRER时可以使用哪些信息来源？ | MAH应使用其可能合理获取的以及与安全性或获益-风险特征评估相关的数据来准备活性成分的PBRER。与创新药MAH的产品相比，MAH获得的仿制药信息可能较少。例如，只有已发表的报告才能用于非MAH申办的临床试验。MAH可以考虑在报告的附件中提供用于准备PBRER的信息来源列表（参见指南附件E）。 |

# 3.模块化格式

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **3.1** | **2014年3月** | PBRER的模块化格式便于使用来自其他法规要求文件的信息。当其他文件不共享同一DLP时，信息如何重复使用？ | 如果法规要求文件是在不同的时间编写的，可能不总能重复使用章节内容，因为从一个阶段到另一个阶段的信息可能会改变。例如，当PBRER为6个月报告周期但研发期安全性更新报告（DSUR）为年度报告周期时，可能会发生这种情况。6个月PBRER中的一些信息可以作为基础用于编写年度DSUR中涵盖报告周期信息的部分章节。指南的附件D列出了可与其他法定文件共享的PBRER章节。 |
| **3.2** | **2014年3月** | 为协调DSUR和PBRER的准备，MAH应考虑哪些实际问题？ | 根据准备本报告时可获得信息的特征，MAH可以能够在多个文件中使用信息。MAH应首先确定计划生成的每种报告类型的报告周期和递交日期。MAH应评估其他最近递交报告（例如，DSUR）可用作数据来源的程度。通过基于国际诞生日（IBD）同步不同文件的DLP，MAH可促进与其他文件相关的PBRER的规划和生成。MAH必须征得相关监管机构的批准才能同步DLP，这使得MAH能够重复使用来自其他文件的信息。在已确定没有新的和重要信息的情况下，MAH可考虑重复使用近期递交的文件中的部分章节，几乎不需任何修改。如果有新的和重要的信息，MAH应审查最近递交的文件中的章节，并提供来源信息的更新、微小修订或整体修订。还可以参考指南的第2.8.1节（IBD 和DLP）和附件D。表1提供了进一步的说明。 |

**表1-PBRER和DSUR之间的共享内容**

本表旨在补充附件D（可能与其他法定文件共享的PBRER章节列表），并列出了建议通用的章节。这些章节中包含的信息旨在使PBRER和DSUR之间的内容共享（当诞生日和DLP一致时）。此外，本表还列出了可作为PBRER中相应章节信息来源的其他DSUR章节，或反之亦然。内容的共享促进了模块化方法，确保了文件间的一致性，并尽可能避免重复工作。MAH应当审查正在共享或用作数据来源的信息，以确保这些信息是最新的和准确的，并反映用于报告中的监管需求。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **DSUR中的章节编号** | **DSUR中的章节标题(E2F)** | **PBRER 中的章节编号** | **PBRER 中的章节标题 (E2C (R2))** |
| 2\* | 全球上市批准情况情况 | 2\* | 全球上市批准状态 |
| 3\* | 报告周期内因安全性原因采取的措施 | 3\* | 报告周期内因安全性原因采取的措施 |
| 6.1\* | 研发计划中受试者的累计暴露量 | 5.1\* | 临床试验中受试者的累计暴露量 |
| 6.2\* | 上市后用药经验中的患者暴露量 | 5.2\* | 上市后用药经验中的累计和报告间期内患者暴露量。（注意，可以考虑在DSUR第6.2节中使用PBRER的累计暴露量。） |
| 7.1 | 参考信息 | 6.1\*\* | 参考信息 |
| 7.3\* | 严重不良事件的累计汇总表 | 6.2\* | 临床试验严重不良事件的累计汇总表 |
| 8.1\* | 已完成的临床试验 | 7.1\* | 已完成的临床试验 |
| 8.2\* | 正在进行的临床试验 | 7.2\* | 正在进行的临床试验 |
| 8.3\* | 长期随访 | 7.3\* | 长期随访 |
| 8.4\* | 试验药的其他治疗应用 | 7.4\* | 药品的其他治疗应用 |
| 8.5\* | 与联合治疗相关的新的安全性数据 | 7.5\* | 与固定联合治疗相关的新的安全性数据 |
| 9\* | 非干预性研究的安全性发现 | 8\* | 非干预性研究发现 |
| 10\* | 其他临床试验/研究的安全性信息 | 9.1\* | 其他临床试验 |
| 11 | 上市后的安全性发现 | 15\*\* | 信号概述：新的、正在评价的或已关闭的 |
| 9.2\*\* | 用药错误 |
| 5.2（第3段）\*\* | 其他批准后的使用 |
| 12\* | 非临床数据 | 10\* | 非临床数据 |
| 13\* | 文献 | 11\* | 文献 |
| 14\*\*\* | 其他DSUR | 12 | 其他定期报告 |
| 15\* | 缺乏疗效 | 13\* | 对照临床试验中缺乏疗效 |
| 17\* | 最新披露的信息 | 14\* | 最新披露的信息 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 18.1 | 风险评估 | 16.2\*\* | 信号评价 |
| 16.3\*\* | 风险及新信息的评估 |
| 16.4\*\* | 风险特征 |
| 18.2 | 获益-风险考量 | 18.2\*\* | 获益-风险分析评价 |
| 19 | 重要风险总结 | 16.1\*\* | 安全性问题总结 |
| 20\* | 结论 | 19\* | 结论和措施 |

\* ICH E2C (R2) 附件D中列出的可与其他法定文件共享的章节。

\*\*可用作DSUR信息来源的PBRER 章节。

\*\*\*可用作PBRER数据来源的DSUR章节。

#

# 4.国际诞生日

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **4.1** | **2014年3月** | 在转换至PBRER时，MAH应如何处理当前DLP与新定义的IBD不同步的药品？ | 指南中IBD的定义是任何公司的含有此活性成分的任何药品在全球任何国家/地区首次批准上市的日期。许多国家都有相关规定，无论是通过正式的法规或是非正式的指南，均要求MAH同步PBRER的DLP与IBD。MAH应问询相关的当地/地区法规以了解进一步的信息。必要时，还应联系相关监管机构并请求将PBRER的DLP调整为IBD。这些请求的批准由各监管机构自行决定；相关经验表明，为了国际间的协调，大多数监管机构都倾向如此操作。 |
| **4.2** | **2014年3月** | MAH如何根据指南中IBD的定义确定产品的IBD？ | 指南中IBD的定义是任何公司的含有活性成分的任何药品在全球任何国家/地区首次批准上市的日期。如果MAH没有产品的准确IBD信息，MAH应首先参考一些地区开发并公布的诞生日列表。如果产品未包含在任何列表中，则MAH应根据该成分的已知最早上市批准日期向监管机构提议一个诞生日，然后征得监管机构的同意。 |
| **4.3** | **2014年3月** | 用于DSUR的研发国际诞生日如何与PBRER所用的IBD保持一致？ | 如ICH E2F指南（DSUR-第2.2节）所示， MAH可根据需要基于PBRER的IBD递交一份DSUR。在同步DSUR和PBRER的DLP时，下一份DSUR涵盖的时间不应超过1年。MAH同步DLP时必须征得相关监管机构的批准。 |

# 5.成熟产品

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **5.1** | **2014年3月** | 一些产品可能存在缺少历史信息方面的问题。在准备这些产品的PBRER时，MAH应如何准备应包含累积信息的章节？ | MAH应在准备PBRER时提供所有可获得的信息。MAH应详细说明哪些信息不可获得，并充分说明不可获得的原因。例如：如果无法获得精确的临床试验的累计暴露量数据，则MAH应解释累积数据中的任何数据遗漏。当已上市多年的产品的原始临床研究报告无法获取时，建议MAH基于公开可用的数据来源获取体现其有效性/疗效的信息，如已发表的文献。 |
| **5.2** | **2014年3月** | 仿制药的PBRER是否应包含有关活性成分的信息？ | 本指南适用于国家/地区法律法规要求递交仿制药PBRER的仿制药产品。为仿制药准备的PBRER应遵循指南概述的相同的格式和内容。信息来源可包括活性成分的可用信息（可用信息来源是指MAH可合理获取的信息，以及与安全性或获益-风险特征评估相关的信息[另见附件E，准备PBRER时可能使用的信息来源示例]）。另见 ICH E2C (R2) 第1.3节（PBRER的范围）。 |

# 6.参考信息

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **6.1** | **2014年3月** | MAH应选择哪个产品参考信息来准备基于相同活性成分的不同适应症的不同产品的PBRER？ | 指南第2.4节提供了参考信息的指导，包括了适应症在不同国家或地区有差异的情况。PBRER应说明含有活性成分的所有产品的共同点，以及涉及具体组方和适应症的小节。例如，一家MAH正在准备用于治疗哮喘和慢性阻塞性气道疾病（吸入剂）、鼻炎（鼻喷剂）、克罗恩病（口腔）和溃疡性结肠炎（栓剂）的皮质类固醇的PBRER-在此情况下，MAH应指定一份产品参考信息文件，实际上通常是公司的核心数据表（CCDS)。但是，如果产品没有CCDS，MAH则应使用最全面的当地说明书。 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **6.2** | **2014年3月** | 在准备PBRER时，MAH应在何处包含超出当地批准适应症的使用模式信息，包括产品参考信息涵盖所有批准适应症的情况？ | 如果使用模式表明在递交PBRER的一个或多个国家或地区的产品应用超出了当地的说明书，MAH应在PBRER的第5章中指出超说明书使用的国家或地区。如果使用模式产生了安全性信号，则MAH应将其纳入信号列表（第15章），并在PBRER的其他相关章节中进行说明。 |

# 7.暴露量数据

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **7.1** | **2014年3月** | 对于已上市多年的产品，MAH 应提供临床试验暴露量的哪些历史数据？ | 指南的第3.5.1节描述了MAH应提供的信息。如果无法获得准确的暴露量数据，MAH应提供其最佳估算值，并说明该估算值的依据和基本假设。 |
| **7.2** | **2014年3月** | 根据指南，PBRER的第5.2节应包括来自上市后用药经验的患者暴露量，并按各种参数列出（例如适应症、性别、年龄、剂量、剂型和地区）。指南还指出，应提供特殊人群用药的详细信息。当MAH无法获取这些亚组中的数据时，应如何遵守该要求？ | MAH应尽一切合理的努力以获得准确和完整的上市后暴露量数据。可能的来源包括但不限于销售数据、注册登记研究和医疗保健数据库。如果可以获得，MAH应在PBRER的第5.2节中提供这些数据，并描述有关数据准确性的任何局限性。如果数据不能获得，MAH应进行说明并阐述原因。 |

# 8.汇总表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **8.1** | **2014年3月** | 指南第3.6.2节中的表格是否仅包括干预性临床试验中收集的严重不良事件(SAE)？该临床试验中的试验药含有与PBRER中所述产品相同的活性成分。 | 指南第3.6.2节中提及的PBRER表格应仅包括MAH申办的干预性临床试验中收集的严重不良事件，其中试验药含有与PBRER中所述产品相同的活性成分。此汇总表应包括MAH申办的所有此类临床试验的数据，且不限于用来研究批准适应症、批准剂量、批准人群以及批准剂型的临床试验数据。表格中还应包括主要目的为识别、描述或量化安全性损害或确认安全性特征的临床试验数据。此外，汇总表应包括以下临床试验中的严重不良事件，即测试试验药未批准的剂量或未批准的适应症或用药人群，如果相关和/或适用。PBRER所述产品活性成分的临床试验中产生的任何安全性信号或其他重要安全性信息应在PBRER的适用章节进行总结，以充分描述上市产品的不断发展的安全性特征。研究未批准适应症、新剂型、未研究人群或剂量的临床实验中的任何发现均应涵盖，如果与上市产品相关。 |
| **8.2** | **2014年3月** | 在某些情况下，PBRER的申报产品（产品A）可能被用作另一种产品（产品B）临床试验的对照药。产品B临床试验中产品A相关严重不良事件需要纳入产品A PBRER中SAE累计表的对照药列中吗？ | 不需要。根据具体情况（取决于MAH是否为产生信息的试验项目的申办方），MAH应在PBRER的第7.1、7.2或9.1节总结产品B临床试验中产生的产品A的任何临床重要的安全性发现。指南第3.6.2节中的对照药名称，是指作为PBRER申报产品临床研发项目中作为对照药的其他药品。同样，产品B的MAH在准备产品B的PBRER时，当产品A为产品B临床试验中的对照药时，应在对照药项下包含产品A的SAE。参见指南附件B的表6，该表提供了临床试验中SAE累计汇总表的示例。 |
| **8.3** | **2014年3月** | MAH应在汇总表中纳入非MAH申办研究（例如研究者发起的试验）中收集的SAE吗？ | 总体而言，MAH应在汇总表中仅纳入MAH申办的临床试验期间报告的SAE，药品在试验中作为试验药或阳性对照。（参见问题 8.1）。MAH应在PBRER的第9.1节中总结非MAH申办的临床试验中的重要安全性信息。如适用，MAH应在PBRER的第15章至第18章中提供进一步的信息和评价意见。为提高透明度，如果MAH收到来自非MAH申办的临床试验中的SAE病例报告，MAH应在PBRER的第6.2节中进行声明，但MAH不应将这些病例报告纳入SAE汇总表中。但是需要注意的是，在某些情况下，MAH可以代表第三方对市场上销售的MAH产品进行临床试验。在这种情况下，这些试验中发生的所有严重不良事件均应纳入PBRER的SAE汇总表中（如适用），并在汇总表中进行描述（PBRER的第6.2节）。 |
| **8.4** | **2014年3月** | 关于上市后数据来源的汇总表，MAH应列出所有事件或可能包括1个以上事件的所有病例报告吗？严重性是反映在病例层面还是事件层面？ | MAH应将病例报告中的非严重和严重药品不良反应 (ADR)纳入上市后来源的ADR列表中，如指南的表7所示。反映在汇总表中的严重性应为事件层面。 |

#

# 9.临床试验

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **9.1** | **2014年3月** | 关于随机临床试验中的发现以及研发合作伙伴提供的或研究者发起的试验中的其他安全性信息应详尽到什么程度？ | 在第9.1节（其他临床试验）中应简要总结除MAH申办临床试验以外的其他来源的信息。如果这些来源中有新的重要的安全性或有效性发现，可能需要提供更多详细信息，例如：以支持报告后面的总体评价意见。 |
| **9.2** | **2014年3月** | PBRER的第7.4节目的是从基于其他治疗应用中进行的临床试验中抓取临床重要安全性信息，还是为了从“MAH按照特定方案开展的征集报告的其他项目”中抓取安全性信息？ | PBRER的第7.4节应包括来自MAH按照特定方案开展的其他项目的临床重要安全性信息（例如，扩大用药项目、同情用药项目、特定患者用药、单一患者新试验药临床试验申请[IND]、治疗 IND以及其他有组织的数据收集）。MAH应总结针对PBRER所述产品的其他治疗应用中进行的临床试验中获得的重要安全性信息（例如，针对新适应症的IIIb期临床研发项目）。这些信息应在PBRER的第7.1、7.2和第9.1节（如适用）中进行总结，这取决于MAH是否是产生这些信息的试验项目的申办方。 |

# 10.非临床数据

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **10.1** | **2014年3月** | PBRER的第10章仅是指MAH申办的非临床研究吗？还是也指其他研究，包括文献中发现的研究？ | PBRER第10章的目的是总结或引用在本报告周期内开展的和/或报告的所有非临床研究的重要的安全性发现，无论由谁申办和/或开展研究。如果这些发现来自其他机构开展的非临床研究并在文献中发表，MAH应在第11章（文献）中对其进行总结，并在第10章（非临床数据）提供适当的交叉引用跳转到第11章。这样，就可以避免不必要的信息重复。 |

# 11.文献

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **11.1** | **2014年3月** | 指南的第3.11节指出，“本节应总结MAH在报告周期内获知的与批准药品相关的新的重大的安全性发现，包括任何发表在同行评议的科学文献或提供的未发表的手稿”。短语“与批准药品相关”指的是活性成分还是特定商品名称？ | PBRER的第11章应总结与PBRER中所述产品相关的所有新的和重大的安全性发现。这可能包括与产品的相同活性成分相关的安全性发现，但不一定是MAH销售的品牌。因此，指南指出，针对PBRER进行的文献检索应比个例不良反应病例的更广泛（即用于快速报告目的），如果相关，则PBRER应讨论同类活性成分的相关信息。 |
| **11.2** | **2014年3月** | 指南的第3.11节指出，“PBRER的文献检索应比个例不良反应病例的检索更广泛。”在更广泛的检索中，MAH应包括哪些内容？ | PBRER的第11章应总结与PBRER中所述产品相关的所有新的和重大的安全性发现。这可能包括与产品的相同活性成分相关的安全性发现，但不一定是MAH销售的品牌。因此，指南指出，针对PBRER进行的文献检索应比个例不良反应病例的更广泛（即用于快速报告目的），如果相关，则PBRER应讨论同类活性成分的相关信息。 |

# 12.缺乏疗效

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **12.1** | **2014年3月** | PBRER第13章的范围是否仅包括对照临床试验？ | 否。尽管指南的第13章的标题为“对照临床试验中缺乏疗效”，但本章节的目的是纳入本报告周期内开展的或已完成的所有类型临床试验中的缺乏疗效的数据。 |
| **12.2** | **2014年3月** | 临床试验中缺乏疗效应在PBRER第13章“用于治疗或预防严重或危及生命疾病的产品”中进行讨论，不危及生命疾病的则在第7章讨论。应使用哪些参数来定义药品是治疗危及生命的疾病还是治疗不危及生命的疾病？ | 确定是否是危及生命的疾病是一个医学判断。主要考虑的是发病率和死亡率的程度，这是疾病的潜在后果。指南的第3.13节举了一个示例，称为急性冠状动脉综合征，来说明什么何种疾病可以视为严重或危及生命的疾病，此处的考虑重点是缺乏疗效可能会给接受该产品治疗的人群带来重大风险。 |

#

# 13.信号和风险评估

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **13.1** | **2014年3月** | 指南的一些章节提及了讨论“重要的安全性信息”；基于对词语“重要”的解释，可能会有很大的差异。PBRER框架下重要的安全性信息的指南含义是什么？ | 重要的安全性信息尚未定义，因为这是一个判断问题。例如：它可以包括通过评估可能影响对产品安全性特征的理解或需要通过产品说明书进行沟通的信息。它可以包括有助于识别新信号的数据。它还可以提供支持或驳回信号的信息。 |
| **13.2** | **2014年3月** | 指南指出，PBRER应在第6章至第14章描述安全性相关数据和发现。MAH如何能a）避免第15章和第16章中的重复数据以及b）提供足够详细的信息来证实结论？ | 1. **PBRER中避免重复的考虑要点**

尽管信息重复在PBRER的不同章节中不能完全避免，甚至有时是必要的，MAH可以考虑在其内部模板/指南文件中向其工作人员提供指导以减少此类重复。这些指导可推荐交叉引用PBRER的先前章节，数据最初在这些章节已进行了描述。但是，MAH不应过度使用交叉引用，因为这可能妨碍将清晰信息传递给读者。PBRER的第6章至第14章旨在仅提供这些章节所涵盖的各种来源的数据或发现。相对而言，第15章和第16章旨在提供第6章至第14章中重要数据和发现的相关解释和评价。例如：如果MAH根据本报告周期内发表的文献识别了一个新的且正在评价的信号，则MAH应在第11章（文献）中总结文献报告，识别的安全性信号应纳入第15章（信号概述）的汇总表中。如果MAH基于在本报告周期内完成的随机临床试验结果驳回了正在评价的安全性信号，则MAH应在第7.1节（已完成的临床试验）中简要总结相关研究发现。此外，MAH应更新第15章信号列表的信号状态，并对第16.2节（信号评价）中的新数据和累积 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | 数据进行评论分析。此综合分析应包含MAH驳回该信号的理由和结论。第16.2节讨论的对驳回信号的分析不应完全重复第7.1节中包括的发现，而应提供重点关于这些发现的评价和解释的高度概括的总结。同样，PBRER第16.2节和第16.3节中包括的总结分析不应在第16.4节（风险特征）重复。指南附件C提供了信号列表的格式，包括两个示例；附件F提供了将信号和风险对应到相应PBRER章节的进一步指导。1. **在PBRER的第15章和第16章中提供足够详细的信息的考虑要点**

**一般考虑：**如指南第2.5节所述，MAH应基于上述发现的临床意义调整其结果描述（第6章至第14章）和评价部分（第15章和第16章）的详尽程度；这涉及医学和科学方面的判断。详尽程度应足以证实MAH的结论以及已采取或建议采取的任何措施。在这些章节中，MAH应更详细地讨论所有具有实质性医学影响或需要对关联性进行更深入评价的发现。**具体章节的考虑：****第15章：信号概述**MAH应在汇总表中提供本报告周期内正在评价的和已关闭的信号概述。指南附件C提供了一个示例汇总表，其中包含了高度概括的信息，而不是详细数据。对于本报告周期内关闭的信号，MAH应在第16.2节中对现有数据进行总结评价，以补充列表中的信息。当某监管机构要求在PBRER中监测并报告特定主题（不视为信号）时，如果不是信号，MAH应在本章节中总结分析结果。**16.1节：安全性问题总结**关于这个问题的讨论，请参考问题13.4 的解答。**16.2和16.3节：信号评价和风险及新信息评估** |
|  |  |  | 在PBRER的第16.2节和第16.3节中，MAH应包括充分的信息和对现有数据的解释，以使审评员能够理解MAH的结论和措施（如果已采取或已提出）的依据。MAH应在第16.2节中对支持或否认可能的因果关系的现有证据进行清晰的评价。本节分析的重点应是支持MAH如何得出的结论：* 根据现有证据驳回了一个与无因果关系的信号。
* 信号成为已知风险（关联性的充分证据）。
* 信号成为潜在风险（有一些根据质疑其关联性，但关联性尚未证实）。

第16.3节应包括第16.2节中未包括的与先前已确认风险相关的新信息，即当新信息本身不构成信号时。这应包括重要风险信息和重要缺失信息的更新，以及未归类为重要风险的更新。新信息可能是针对监管机构的要求对已确认风险的回应。尽管MAH应提供简明信息，但应确保总结中包含足够详细的信息，以使监管机构审评员确定该信息是否会影响对风险和/或其特征的认知。**16.4节：风险特征**在PBRER第16.4节的风险特征中，MAH应考虑风险是否为重要的。如果风险是罕见的、非严重、可逆且易于管理的，对个体患者或公众健康无显著影响，则风险可能是不重要的。即使是常见的ADR，如果与临床严重不良后果无关，也可能不构成重要风险。与涵盖所有信号和风险的第15章、16.2节和16.3节不同，第16.4节仅包含重要风险。在第16.4节中，MAH应提供指南中概述的相关参数的更详细的信息，以说明该风险为何视为重要风险。 |
| **13.3** | **2014年3月** | 当监管机构要求在PBRER中监测并报告特定主题时，MAH应在PBRER中哪个章节总结分析的结果？ | 如果MAH确定特定主题构成了信号，MAH应将其纳入信号列表，并作为信号进行评价，并按照PBRER中总结信号的常用方式进行处理。如果MAH认为特定主题不构成信号，MAH应在PBRER的第15章中总结其对所要求监测主题的分析。 |
| **13.4** | **2014年3月** | 指南的第3.16.1节指出，PBRER应包括本报告周期开始时已知的重要风险和缺失信息的总结。然而，对于存在安全性特殊要求的产品递交给不同国家时，不同国家或地区的特殊安全问题有所不同的情况并不少见。例如，当地监管机构可能要求说明某些额外的安全性问题。此外，被一个当地监管机构认为重要潜在风险可能被另一个当地监管机构视为重要已知风险。PBRER第16.4节（风险特征）可能受到同样的影响。MAH该如何处理这种情况？ | MAH应根据额外问题的数量或不同地区或国家的不同监管机构要求的范围来调整处理这种情况的方式。下文列出了一种方式，但此方式不可能在任何情况下都是最优的。如果MAH不能确定哪种方式最适合其产品，MAH应寻求相关监管机构的指导，尤其是在安全性特殊要求方面存在显著地区差异的情况下。处理这种情况的一种方式描述如下：* 当PBRER递交给监管机构时，对风险应如何分类（潜在的或已知的）或应在风险管理计划中记录为缺失信息的信息范围有与既往不同的评估结论时，MAH可在安全性问题总结中纳入所有风险和缺失信息，并使用脚注阐明仅是针对一个国家或地区的特殊要求，以说明此额外安全性问题适用的国家或地区。
* 如果一个安全性问题在一个地区认为是重要已知风险，在另一个地区是重要潜在风险，则该风险应在PBRER此章节的两个类别下都进行描述（参见下面的示例）。
* 除不同监管机构的分类外，MAH也可根据需要阐明公司对各类风险的主要观点。
* 可以采用其他的描述方式，如在本节中对每个地区使用单独的表格，指导原则是应确保信息描述清晰和透明。
* 示例如下：

**安全性问题总结**

|  |  |
| --- | --- |
| **重要已知风险** | * 重要风险A1
* 重要风险B
* 重要风险C2
 |
| **重要潜在风险** | * 重要风险A1
* 重要风险D
* 重要风险E
* 重要风险F3
 |
| **重要缺失信息** | * 重要缺失信息G4
 |

1 欧盟和瑞士的重要已知风险；加拿大的重要潜在风险。2 日本、韩国和瑞士的重要已知风险。3 仅欧盟。4 仅限美国、加拿大和澳大利亚。如果使用该方式，则应在PBRER的第16.4节表述第16.1节中列出所有安全性问题，包括重要缺失信息的描述。从实践角度来看，如果采用建议的此种方式，则PBRER的第16.1节在同时递交给不同监管机构的多个PBRER中应是一样的。同样，该方法提高了透明度，避免了在PBRER的主报告中创建不同章节以满足不同监管要求的需求，这些要求可能只是区域性的。 |
| **13.5** | **2014年3月** | 在ICH E2C (R2)指南的第3.16.4节（风险特征）中，“公众健康影响”被列为重要风险特征中可包括的要点之一。为PBRER第16.4节提供该信息时，MAH应考虑哪些因素？ | 为如何进行公众健康影响的评估提供建议不是指南和本Q&A的范围，因为，实际上，这是一项权衡多种因素和考量的复杂工作。在PBRER的第16.4节中，MAH应描述其风险对公众健康影响的评价，作为PBRER重要风险特征的一部分。在评估具体风险的公众健康影响时，MAH应考虑以下要点，这些要点目的是进行说明而不是包罗万象：产品应用的范围（治疗人群的规模）、频率和健康后果（包括严重性、可预防性和可逆性的考虑）。风险特征应包括对个体患者以及总体人群的影响的考虑。 |

# 14.风险和获益章节

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **14.1** | **2014年3月** | 关于第3.16.5节（风险最小化措施的有效性），指南的措辞是指，MAH应包括与报告周期内可获得的特定风险最小化措施的有效性和/或局限性相关的信息。如果在报告周期内MAH通过致医务人员沟通信（或当地类似措施）沟通了该风险，MAH应在PBRER中说明该风险沟通的有效性吗？ | 此类活动的有效性的报告应遵循风险管理计划的标准或与监管机构达成一致。如果结果适用于不同的地区，MAH应在PBRER的第16.5节中纳入有关此类风险最小化措施的有效性的信息；否则，这些信息则应纳入适当的地区附件中。 |

# 15.获益评价

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **#** | **批准日期** | **问题** | **解答** |
| **15.1** | **2014年3月** | 术语有效性和疗效指的是什么？ | 由于这些词在不同地区之间的使用不一致，因此指南中使用了 “有效性/疗效”短语，以阐明临床试验中以及日常医疗实践中的信息均应包括在PBRER的获益信息范围内。在某些地区，有效性是指对照临床试验中的获益证据，而疗效是指在日常医疗实践中的获益证据。然而，其他地区没有这种区分。就PBRER而言，应纳入临床试验和日常医疗实践中的任何相关的有效性/疗效信息。 |
| **15.2** | **2014年3月** | 应在PBRER的第17.1节（重要的基线有效性/疗效信息）中列出哪些有效性/疗效信息？ | 除指南第3.17.1节中提供的指导外，在PBRER第17.1节中提供有效性/疗效信息时，MAH不妨考虑以下几点。MAH应提供与批准适应症相关的且支持PBRER第17.3节所述的获益特征的任何有效性/疗效信息。内容应聚焦支持产品获益的重要证据。MAH可以使用表格、图形和/或叙述性描述来沟通该信息。以下是可能包括在PBRER的17.1章节中的考虑要点的信息示例：* + - 关于产品在治疗人群中的预期目的和对每个批准适应症结局影响的声明，包括获益性质（诊断性、预防性、症状或疾病缓解性治疗）。
		- 证据包括（但不限于）临床试验数据、系统综述、荟萃分析、临床药理学、相关结局研究。
		- 在指南附件E中描述的信息（准备PBRER时可能使用的信息来源示例），MAH还应考虑：
 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | * + - * 获益适用于亚组人群的证据，例如，儿童、老年人、孕妇和弱势群体。
			* 关于支持有效性/疗效的多个有效性终点的信息。
			* 各种来源的有效性/疗效证据（如，安慰剂对照试验、阳性对照试验、荟萃分析、观察性研究）。
			* 重要亚组中获益或缺乏获益的趋势、模式和/或证据。
 |
| **15.3** | **2014年3月** | PBRER的第17.2节（重要的基准有效性/疗效信息）应包含哪些有效性/疗效信息？ | 在PBRER的第17.2节中，MAH应提供基于数据和科学的信息。构成新信息的要素是可能改变产品在批准适应症中的已知获益特征的有效性/疗效信息。因此，MAH不应仅包括确认产品已知信息的那些新的有效性/疗效信息。该原则也适用于PBRER的其他章节，MAH在这些章节中提供了PBRER报告周期内可获得的新的、临床重要的有效性/疗效信息的总结。如果临床试验中的新的临床重要有效性/疗效信息已经包括在PBRER的先前章节中，例如：在第7章、9.1节或13章中，MAH应包括相关章节的交叉引用，因为无需重复文件中其他章节已描述的信息。因此，很可能前面的章节已包含临床试验中的新信息，第17.2节将重点关注实际使用条件下的有效性/疗效的新信息。此外，MAH应在第17.2节中纳入报告周期内批准的新适应症的简明信息。MAH应在PBRER的第17.3节中提供足以支持获益特征的详细信息。 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **15.4** | **2014年3月** | 指南第3.17.2节指出，“不应纳入批准适应症以外的其他应用的有效性/疗效的新信息，除非与已批准适应症的获益-风险评估相关”。请提供“相关”的定义。 | 无法对“相关”进行定义，因为这是一个判断问题。MAH应考虑与未批准适应症相关的新的有效性/疗效信息是否会对批准适应症的获益-风险特征产生影响，如果会，则应对新信息进行相应的总结。 |
| **15.5** | **2014年3月** | PBRER上下文中的关键风险和关键获益是什么意思？ | 如指南第3.18.2节所述，关键风险和关键获益是对总体获益-风险评估有重要贡献的获益和风险，可能不一定包括PBRER中所包含的所有重要获益和风险。MAH将特定风险和获益视为关键是一个医学判断的问题。 |
| **15.6** | **2014年3月** | 是否有特定方法对获益-风险进行正式定量或半定量评估？ | 提供关于开展正式定量或半定量分析具体方法的清晰建议不在指南范围内。如果MAH提供了获益-风险的正式定量或半定量评估，则应包括所用分析方法的总结。 |
| **15.7** | **2014年3月** | PBRER能包括基于当地说明书的获益-风险评估吗？ | 总体而言，MAH应根据PBRER的适用产品参考信息进行获益-风险评估。指南对MAH使用地区产品信息作为参考文件做出了规定。因此，指南并不排除在当地说明书范围内进行获益-风险评估的可能性，这很可能发生在某监管机构针对特定产品提出要求的情况下。MAH可在PBRER的适当子章节或作为附件提供评估信息。 |