国际人用药品注册技术协调会

ICH三方协调指导原则

**定期获益-风险评估报告（PBRER）**

**E2C（R2）**

ICH进程第四阶段推荐采纳

2012年12月17日

该指导原则由相应的ICH专家工作组制定，按照ICH进程，已通过药品监管机构讨论。在ICH进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

**E2C(R2)**

**文件历史**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 首次编码 | 历史 | 日期 | 新编码**2005.11** |

**母版指导原则：临床安全性数据管理：上市药品的定期安全性更新报告**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| E2C | 在第二阶段经指导委员会批准并公开征求意见。 | 1995年  11月30日 | E2C |
| E2C | 在第四阶段经指导委员会批准推荐供ICH的3个监管机构采用 | 1996年  11月6日 | E2C |

**母版指导原则附件**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| V1 | 在第二阶段经指导委员会批准的附件并公开征求意见。 | 2002年  9月11日 | 在E2C（R1）中 |
| E2C附件 | 根据第四阶段经指导委员会批准的附件推荐供ICH的3个监管机构采用  指导委员会同意将本文件（暂时称为V1）作为E2C的附件。 | 2003年  2月6日 | 在E2C（R1）中 |
| E2C (R1) | 主要指导原则更名为E2C (R1)，因为附件已被纳入主要指导原则中。 | 2005年11月 | E2C (R1) |
| E2C (R2) | 在第二阶段经指导委员会批准并公开征求意见。 | 2012年  2月20日 | E2C (R2) |

**当前第四阶段的版本**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| E2C (R2) | 在第四阶段经指导委员会批准并推荐ICH三方的监管机构采纳 | 2012年  11月15日 | E2C (R2) |
| E2C (R2) | 第5页章节 1.4 最后一个项目符号作了勘误表，删除了不必要的参考文献 | 2012年  12月17日 | E2C (R2) |

***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。*

**ICH E2C 定期获益-风险评估报告**

**ICH三方协调指导原则**

2012年11月15日进入ICH进程第四阶段，本指导原则已推荐给ICH三方的监管机构进行采纳。

**目 录**

[1.简介 1](#_Toc26348476)

[1.1背景 1](#_Toc26348477)

[1.2目的 4](#_Toc26348478)

[1.3 PBRER的范围 5](#_Toc26348479)

[1.4 PBRER与其他ICH文件的关系 6](#_Toc26348480)

[2.一般原则 8](#_Toc26348481)

[2.1针对同一活性成分的单个PBRER 8](#_Toc26348482)

[2.2固定剂量复方制剂的PBRER 8](#_Toc26348483)

[2.3由多家企业生产和/或销售的药品 8](#_Toc26348484)

[2.4参考信息 8](#_Toc26348485)

[2.5 PBRER内容的详尽程度 10](#_Toc26348486)

[2.6有效性/疗效 11](#_Toc26348487)

[2.7获益-风险评估 11](#_Toc26348488)

[2.8报告周期和PBRER数据锁定点 11](#_Toc26348489)

[2.8.1国际诞生日和数据锁定点 12](#_Toc26348490)

[2.8.2管理不同递交频率的PBRER 12](#_Toc26348491)

[2.8.3数据锁定点和递交之间的时限 14](#_Toc26348492)

[2.9 PBRER的格式和内容 16](#_Toc26348493)

[2.9.1格式 16](#_Toc26348494)

[2.9.2内容 16](#_Toc26348495)

[3. PBRER内容指导 18](#_Toc26348496)

[3.1前言 19](#_Toc26348497)

[3.2全球上市批准情况 20](#_Toc26348498)

[3.3报告周期内因安全性原因采取的措施 20](#_Toc26348499)

[3.4安全性参考信息的变更 21](#_Toc26348500)

[3.5估计的暴露量及用药模式 22](#_Toc26348501)

[3.5.1临床试验中受试者的累计暴露量 22](#_Toc26348502)

[3.5.2 上市后用药经验中的累计和报告周期内的患者暴露量 23](#_Toc26348503)

[3.6汇总表中的数据 25](#_Toc26348504)

[3.6.1参考信息 25](#_Toc26348505)

[3.6.2临床试验中的严重不良事件的累计汇总表 25](#_Toc26348506)

[3.6.3上市后数据来源的累计和报告周期内的汇总表 27](#_Toc26348507)

[3.7报告周期内临床试验中重大安全性发现的总结 27](#_Toc26348508)

[3.7.1已完成的临床试验 29](#_Toc26348509)

[3.7.2正在进行的临床试验 29](#_Toc26348510)

[3.7.3长期随访 29](#_Toc26348511)

[3.7.4药品的其他治疗应用 29](#_Toc26348512)

[3.7.5与固定联合治疗相关的新的安全性数据 30](#_Toc26348513)

[3.8 非干预性研究的发现 30](#_Toc26348514)

[3.9其他临床试验和来源的信息 31](#_Toc26348515)

[3.9.1其他临床试验 31](#_Toc26348516)

[3.9.2用药错误 31](#_Toc26348517)

[3.10非临床数据 32](#_Toc26348518)

[3.11文献 32](#_Toc26348519)

[3.12其他定期报告 32](#_Toc26348520)

[3.13对照临床试验中缺乏疗效 32](#_Toc26348521)

[3.14最新披露的信息 33](#_Toc26348522)

[3.15新的，正在评价的或已关闭的信号概述 33](#_Toc26348523)

[3.16信号及风险评估 35](#_Toc26348524)

[3.16.1安全性问题总结 36](#_Toc26348525)

[3.16.2信号评价 37](#_Toc26348526)

[3.16.3风险及新信息的评估 39](#_Toc26348527)

[3.16.4风险特征 40](#_Toc26348528)

[3.16.5风险最小化措施的有效性（如适用） 42](#_Toc26348529)

[3.17获益评估 42](#_Toc26348530)

[3.17.1重要的基线有效性/疗效信息 42](#_Toc26348531)

[3.17.2新确认的有效性/疗效信息 43](#_Toc26348532)

[3.18批准适应症的获益-风险综合分析 44](#_Toc26348533)

[3.18.1获益-风险背景—医疗需求和重要的替代方案 45](#_Toc26348534)

[3.18.2获益-风险分析评价 45](#_Toc26348535)

[3.19结论和措施 47](#_Toc26348536)

[3.20 PBRER附件 47](#_Toc26348537)

[4. 指南附件 48](#_Toc26348538)

[附件A-术语集 49](#_Toc26348539)

[附件B -汇总表示例 53](#_Toc26348540)

[附件C-报告周期内正在评价的或已关闭的安全性信号汇总表示例 56](#_Toc26348541)

[附件D -可与其他监管文件共享的PBRER章节列表 58](#_Toc26348542)

[附件E –准备PBRER可能用到的信息来源示例 60](#_Toc26348543)

[附件F - 信号和风险在PBRER章节中的对应 61](#_Toc26348544)

**定期获益-风险评估报告（PBRER）**

**1.简介**

本指南中描述的定期获益-风险评估报告（PBRER）旨在为ICH地区上市药品（包括正在进一步研究的批准药品）的定期获益-风险评估报告提供通用标准。

本指南定义了PBRER中推荐使用的格式和内容，并提供了准备和递交PBRER过程中需要考虑的要点。

指南中使用的术语的定义请见术语集（附件A）；指南中首次提到的术语用星号（\*）标示。

**1.1背景**

新药批准上市时，证明安全性和有效性的数据一般是基于少量患者的，许多研究是在受控的随机对照试验条件下进行的。通常，需要使用其他药品的高风险亚组和伴随疾病的患者被排除在临床试验之外，并且长期治疗的数据有限。此外，在临床试验中，对患者进行密切监测，目的是发现不良事件的证据。在临床实践中，监测强度小，可以观察到更大范围的患者（年龄、并发症、药品、基因异常）接受了治疗，并且可能会观察到临床试验中罕见的事件（例如严重肝损伤）。这些因素构成了在药品整个生命周期中需要持续分析相关安全性、有效性1和疗效信息[[1]](#footnote-1)，应及时（当有重要发现时）且定期地对累积数据进行全面评估。尽管大多数新信息会与安全性相关，但疗效、使用限制、替代治疗方法以及药品治疗中其他方面相关的新信息可能与其获益-风险评估有关。

ICH E2C指南《临床安全性数据管理：上市后药品定期安全性更新报告》于1996年完成了第四阶段，目的是将定期报告要求与监管机构要求协调一致，并在药品批准后规定的时间内以通用的格式为药品提供规定时间内的全球安全性经验。当时，定期安全性更新报告（PSUR）的重点是关于患者暴露背景下的相关新的安全性信息，以确定是否需要修订安全性参考信息\*（RSI），从而优化药品的持续安全使用的论证。指南于2003年修订，满足了说明性、指导性和灵活性的需求。

此后，药品警戒环境逐渐演变，促使重新评估PSUR在递交给监管部门的安全性文件中的作用。重新评估突出了就导致修订和重新调整“指南”达成共识的若干因素，以便根据该领域的进展来提高实用性：

* 在药品警戒技术和科学方面取得重大进展，包括向监管部门电子递交个例安全性病例报告（ICSR）、自动化数据挖掘技术以及对获益-风险评估的更多关注；
* 更加强调前瞻性和文档化的风险管理计划；
* 逐渐认识到应在药品获益背景下对重要的新风险信息进行有意义的评估；
* 药品警戒文件相关的ICH指南内容的重叠。

如上所述，PSUR的主要目的是全面了解批准药品的安全性。要认识到在获益背景下对药品的风险评估才是最有意义的，所提议的报告将更加强调药品的获益，而不仅仅是PSUR，特别是当预估风险会发生重大变化时。在这种情况下，需要对获益-风险进行全面清晰的评估。因此，提议报告的名称改为“定期获益-风险评估报告”（PBRER）。PBRER还将更加强调关于药品的累积知识，同时保持对新信息的关注。

对获益进行正式评估是PBRER的一个新特征；但是，通常对获益的简要讨论就已足够，除非在报告周期内安全性或获益-风险情况有重大变化。因此，PBRER的某些章节提供的详尽程度（例如安全性和有效性数据评估，安全性信号评价\*和获益-风险评估）应与药品已知或新出现的重大风险成正比，并与新出现的重大获益成正比。

由于PBRER的范围已经扩展到包括获益和安全性，报告的参考信息也需要考虑到这个新因素。通常情况下，上市许可持有人（MAH）不太可能只有一个参考信息来源：

* 囊括有助于获益-风险评估的所有参数（即获益、有效性/疗效、适应症和安全性信息）；
* 在所有ICH地区是相同的；
* 应对所有情况（例如仿制药、仅在一个国家获得批准的药品）。

因此，本指南提出了更多实用的选择，以便MAH可以考虑为PBRER选择最适合的药品参考信息。这些提议包括最初的ICH E2C安全性参考信息的概念，例如企业核心安全性信息\* [CCSI]），并增加了药品批准的适应症。该药品参考信息可能是企业核心数据表\*（CCDS）或MAH提议的另一个文件（见第2.4节）。

PBRER第17.1节总结的重要基线有效性和疗效信息将作为获益评估的基础（或“参考”），不考虑MAH使用的产品参考信息。

向监管部门递交报告的频率要遵守国家或地区的法规要求，并可能会因许多因素而有所不同。该指南包括了管理不同地区PBRER递交频率不同的建议。

推动ICH E2C（R1）指南修订的原因之一是希望通过减少重复准备各种法规文件来提高效率。因此，本指南的制定使PBRER、研发期间安全性更新报告（DSUR，ICH E2F）和风险管理计划（ICH E2E）中安全性说明的相应章节内容一致。（另见第1.4节，PBRER与其他ICH文件的关系）。

**1.2目的**

PBRER的主要目的是对药品风险和批准适应症的获益中新的或新出现的信息进行全面、简明和重点分析，以便对该药品的整体获益-风险情况进行评估。在报告周期内，PBRER应在累积信息的背景下包括对MAH相关新信息的评估：

* 总结可能对药品的获益-风险状况产生影响的相关新安全性信息；
* 总结在报告周期内可获得的任何重大的新的有效性/疗效信息；
* 检查报告周期内MAH获得的信息是否与既往对药品获益和风险特征的认知一致；
* 出现重大的新的安全性信息后，对批准适应症进行整体获益-风险评估。

如适用，PBRER应把提议的措施包括在内，以完善获益-风险特征。

应通过恰当的机制报告紧急安全性信息；PBRER不应作为新的重要安全性信息的初始报告途径，也不应作为新的安全性问题\*的检出途径。。

**1.3 PBRER的范围**

每个PBRER的主要关注点是评估现有数据来源的新的安全性信息，**[[2]](#footnote-2)**依据背景是国际诞生日\*（IBD）或国际研发诞生日（DIBD）后可获得的任何关于有效性/疗效的信息，IBD是在全球任何国家首次批准上市的日期，DIBD是在全球任何国家首次获得干预性临床试验实施的许可日期。[[3]](#footnote-3)报告周期内发现的所有有关新的安全性和有效性/疗效的信息应在PBRER的相应章节进行讨论。

对于本指南的目的，可用信息来源是指相关MAH可合理预期获得的药品或药品所包含活性成分的数据，并且该信息与安全性或获益-风险状况评估相关（另见附件E，撰写PBRER可能用到的信息来源示例）。例如，与产品的MAH是创新药MAH相比，仿制药MAH可获得的信息可能更少，对于非MAH申办的临床试验仅可以获得已发表的报告。另一方面，对于MAH申办的临床试验，MAH将可以获得患者层面的数据来评估产品的获益-风险。MAH可根据自己的需求在PBRER报告的附件里提供准备PBRER的信息来源。

PBRER应包括对药品的累积认知，同时保持对新信息的关注，即总体安全性评估和获益-风险综合评估将考虑累积信息。由于在药品批准上市之后通常会继续进行临床研发，上市后研究或未批准适应症或使用人群的临床试验的相关信息也应包含在PBRER中。同样，由于对药品安全性的认知可能来源于批准适应症以外应用的数据的评估，如相关或适用，这些认知应在风险评估中进行描述。

**1.4 PBRER与其他ICH文件的关系**

目前，一些ICH国家和地区接受递交不同类型的定期报告以符合批准国家和地区的要求：PSUR（ICH指南E2C（R1））用于定期报告批准药品的安全性，DSUR（ICH指南E2F）用于定期报告临床研发期间药品的安全性，以及在上市申请和/或PSUR递交时可能递交的ICH E2E指南的安全性说明章节，以协助计划药品警戒活动。由于这些文件具有不同的监管目的、不同的周期，并可能在同一监管机构内由不同部门进行审查，每一份文件都需要独立完成，即一份独立的综合性文件。

然而，DSUR、PSUR和安全性说明之间内容的重叠和不一致可能会导致MAH准备文件的效率低下。

**模块化方法**

本指南旨在通过鼓励使用多个报告共有的章节来促进灵活性— “模块”可用于不同监管机构和不同目的。因此，PBRER各章节内容也可用于其他文件章节的准备，这是模块化方法的基础。例如，如果一个药品DSUR的DIBD对齐到ICH E2F建议的同一药品PBRER的IBD时，当数据锁定点（DLPs）相同时，即当每个报告基于IBD是1年的报告周期时，DSUR的多个章节内容也可以用于PBRER。

本指南的附件D列出了可与DSUR（ICH E2F）和风险管理计划（ICH E2E）的安全性说明章节通用的PBRER章节（如适用）。

在PBRER、DSUR和安全性说明中使用通用章节的模块化方法有以下几个优点:

* 最大限度地提高在多个法规要求文件中模块的实用性；
* 加强PBRER、DSUR和安全性说明的一致性；
* 避免不必要的重复工作；
* 预期会提高MAH准备上述文件的效率；
* 可以灵活使用现有章节（模块），例如，PBRER涵盖不同报告周期或需要在不同时间向多个不同机构递交时。在这种情况下，只有包含新信息或新评估的模块才需要在递交PBRER时更新。

虽然目前不在ICH E2C（R2）的范围之内，但可以设想，基于各种文件中的共同章节提出的模块化方法最终将促进电子模块的开发，供将来法规要求文件递交时使用。

**2.一般原则**

**2.1针对同一活性成分的单个PBRER**

PBRER应提供基于一个DLP的关于活性成分所有批准适应症、剂型和给药方案的信息。某些情况下，可在PBRER的相关章节呈现适应症、剂型、给药方案或人群（如，儿童与成年人）的数据。特殊情况下，也可递交单独的PBRER，例如，一个活性成分的全身和局部给药的两种制剂用于完全不同的适应症时。在这种情况下，最好在批准时告知监管部门并征得监管部门同意。

**2.2固定剂量复方制剂的PBRER**

对于活性成分也单独上市的复方制剂，固定复方制剂的信息可以在其他PBRER中单独报告，也可作为独立章节包括在其中一个活性成分的报告中，视情况而定。列出相关的PBRER是非常重要的。

**2.3由多家企业生产和/或销售的药品**

每个MAH负责递交自己产品的PBRER。

当公司涉及到合同关系时（例如，许可人—许可证授权持有者），应在书面协议中明确规定准备和向监管机构递交PBRER的各方职责。

从合作单位收到的数据可能有助于安全性、获益和/或获益-风险分析并影响所报告公司的产品信息时，在PBRER中应包含上述数据并进行讨论。

**2.4参考信息**

PBRER的目的是评估在报告周期内获得的信息是否符合之前关于药品获益和风险特征的认知，并说明是否应对药品参考信息进行更改。具有适用于三个ICH地区的同一参考信息来源将有助于采用切实、有效和一致的方法评估获益-风险，并使PBRER成为所有国家和地区可接受的唯一报告。

PBRER的药品参考信息将包括“核心安全性”和“批准适应症”部分。为便于在PBRER评价章节中按适应症来评估获益和获益-风险，药品参考信息文件应列出ICH国家或地区的所有批准适应症，这些适应症很可能也适用于其他国家或地区。但是，当PBRER也递交到其他具有当地批准适应症的国家时，这些适应症可以添加到药品参考信息中，也可以作为地区附件处理，MAH可选择最适合自己的情况。获益评估的基础应为总结在PBRER第17.1节中的重要有效性/疗效基线信息。

MAH为PBRER挑选最恰当的药品参考信息时，可以考虑以下选项：

* 公司核心数据表

根据ICH E2C（R1）的推荐，MAH准备自己的CCDS是常见做法，CCDS包括的部分涉及有关药品的安全性、适应症、剂量、药理学以及其他信息。CCDS中包含的核心安全性信息称为CCSI。对于MAH来说，一个可行的选择是使用在报告周期结束时生效的最新CCDS作为PBRER风险章节以及用于评估获益的批准主适应症的药品参考信息。

当药品CCDS不包含批准适应症信息时，MAH应明确指定哪份文件用作PBRER中批准适应症的参考信息。

* 药品参考信息的其他选择

如果药品没有CCDS或CCSI，例如药品仅在一个国家或地区批准，或已在市场上销售多年的/仿制的产品，MAH应明确说明所使用的参考信息。这可能包括国家或地区的产品信息，如美国药品说明书（USPI）或欧洲药品特征概要（SmPC）或日本药品说明书（如适用）。获益评估的基础应为总结在PBRER第17.1节中的重要有效性/疗效基线信息。

如果批准适用症的参考信息相对RSI是单独文件，那么附件1中应包括本期PBRER的DLP时的版本。

当在整个报告周期内获得新的安全性信息时，MAH应持续评估是否需要修订药品参考信息/安全性参考信息。在该报告周期内的药品参考信息/ RSI的重大变更应在PBRER的第4节（“安全性参考信息的变更”）中进行描述，并包括：

* RSI的禁忌症、警告/注意事项章节的变更；
* 药品不良反应（ADR）和相互作用的增加；
* 关于药品过量使用的重要新信息的增加；
* 因安全性或缺乏有效性的原因删除适应症或其他限制。

报告的第14节（最新披露的信息）应包括发生在DLP之后且在递交PBRER之前做出的RSI的重大变更（如果可行）。

如果适用的地区要求有规定，MAH应在地区附件中提供关于国家或当地批准药品信息的任何最终的、正在进行的或提议的变更。

**2.5 PBRER内容的详尽程度**

PBRER某些章节的详尽程度应取决于药品已知的或新出现的重要获益和风险。该方法适用于那些评估安全性数据、有效性/疗效数据、安全性信号和获益-风险的PBRER章节。因此，这些PBRER章节中的信息详尽程度在每个PBRER中会有所不同。

例如，当有新的重要的安全性信息时，应包含该信息的详细描述，以及相关的获益信息，以便进行有效的获益-风险分析。相反，当在报告周期内几乎没有获得新的重要安全性信息时，基线获益信息的简要总结应充分，而获益风险评估主要包括对更新周期安全性数据的评估。

**2.6有效性/疗效**

就本指南而言，应报告临床试验和日常医疗实践中的获益证据。由于各个地区之间术语存在差异，本指南使用“有效性/疗效”术语来说明包含在PBRER获益信息范围内的临床试验和日常医疗实践中的信息。在某些地区，有效性指的是对照临床试验获益的证据，而疗效意味着用于日常医疗实践。与之相反，在其他地区则没有这种区别。

**2.7获益-风险评估**

当一个药品批准上市时，得出的结论为当按照批准的产品信息使用时，其获益大于风险。在上市用药经验中出现了关于药品的新信息，应进行获益-风险评估，以确定获益是否持续大于风险，并考虑是否需要采取措施，通过风险最小化措施来改善获益-风险平衡，例如，说明书修订、与医生沟通或其他方式。

**2.8报告周期和PBRER数据锁定点**

**2.8.1国际诞生日和数据锁定点**

每种药品应具有IBD：IBD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。当一个报告中包括涉及不同剂量、剂型或用途（适应症、给药途径和/或使用人群）的信息时，任何授权的首次批准上市日期应视为IBD，由此确定PBRER的DLP。DLP是指定的包含在PBRER中数据的截止日期。通过基于相同IBD准备的相同DLP的PBRER，相同的更新的安全性和获益-风险信息可由不同的监管机构在全球进行审查。

当为固定剂量复方制剂起草单独的PBRER（参见第2.2节）时，该PBRER的DLP可以是基于其中一个活性成分的最早IBD，或是全球任何地方首次批准固定剂量复方制剂的IBD。

当药品批准上市后继续进行临床研发，如果申办者/MAH需要，DSUR报告周期的起始可以与基于IBD的报告周期同步，这样DSUR和PBRER可以在相同时间、使用相同DLP进行准备。该方法将有助于每年递交PBRER和DSUR时使用提议的共同章节/模块（见附件D）。

**2.8.2管理不同递交频率的PBRER**

向监管机构递交PBRER的要求和递交报告的频率需要遵守国家或地区的法规，通常取决于批准日期、药品上市时间长短以及对药品的获益-风险状况的了解程度等因素。PBRER格式和内容旨在适用于报告周期为6个月或更长的定期报告。一旦药品上市多年，国家或地区的法规可能允许递交的频率延长到更长的周期，例如，认为已建立了且具有可接受的产品特征或认为是低风险药品的递交周期可超过1年；然而，其他地区可能需要继续递交更频繁的PBRER。因此，MAH可能遇到以下情况：

* 可能要求PBRER在6个月、1年和更低频率的递交时间表上跨不同地区同时递交。
* 报告频率的改变可能也适用于临床的其他应用或授权的改变（例如：新适应症和/或新使用人群）。在这种情况下，即使之前减少PBRER递交频率的老药，报告周期也可能会缩短。
* 监管机构可能会要求特定的PBRER（见本指南第2.8.2.1节）。

**报告涵盖的独立报告周期**

* 每个PBRER应是独立的，并反映当前MAH可获得的新的和累积的信息。
* 监管机构通常会接受使用IBD来确定PBRER的DLP。如果国家或地区法规的要求与此不同，MAH可与相应监管机构进行讨论。对每个产品使用一个统一的IBD和DLP是非常重要的，这样可以减少准备PBRER的工作量，并尊重PBRER的初衷：可以向不同监管机构递交一个关于产品的全球性总结。
* 对于新批准的药品，许多地区适用6个月的报告周期，至少在批准后的前2年。
* 对于常规/定期递交的PBRER，报告应基于累积数据，数据周期为6个月或其倍数。
* 提供报告周期内信息的章节可能需要为每个PBRER进行更新，对于自上次PBRER准备以来没有出现新信息的章节，可以审查和重复使用上一个PBRER中的内容（如适用）。审查之后，如果可以确定内容与当前信息是最新的，则提供累积数据评估的章节可能不需要更新。参见图1。
* 在MAH正在为不同监管机构准备6个月和1年PBRER的情况下，需要6个月报告周期PBRER的监管机构可以接受含有12个月周期数据的PBRER。参见图2。MAH应与相应监管机构讨论这种方式的可接受性。

**2.8.2.1特定（“原因”）PBRER**

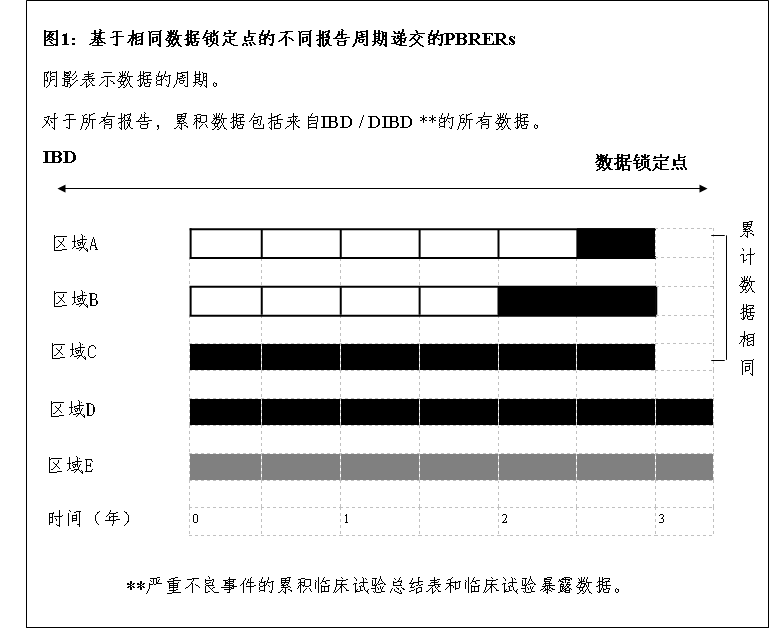
特定PBRER是除常规报告要求之外的报告，可能是某些监管机构的要求。如果要求递交特定报告，且多年来未准备过PBRER，MAH很可能需要准备一份全新的报告。

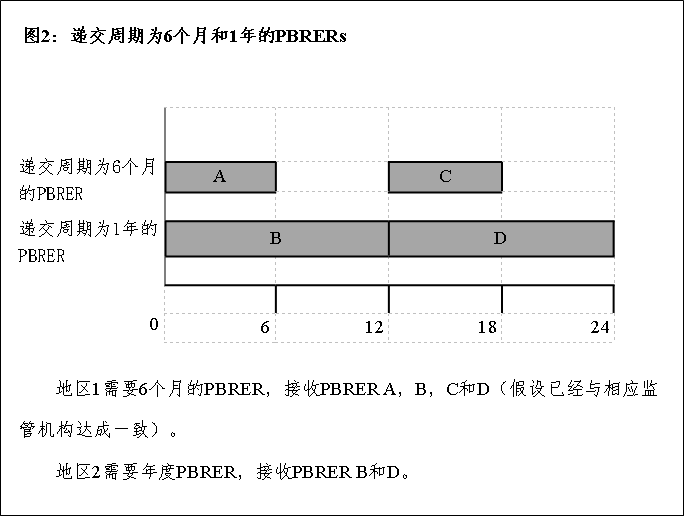
**2.8.3数据锁定点后递交的时限**

由于PBRER的范围扩大，DLP后递交PBRER的时限应为：

* 报告周期为6个月或12个月的PBRER：70日历日内;
* 报告周期为12个月以上的PBRER：90日历日内;
* 特定PBRER：90日历日，除非特定要求中另有说明。

DLP的日期是DLP和报告递交时限70天或90天的第0天。如果国家或地区要求与上述不同，则MAH应与相应监管部门讨论递交的时间表。





**2.9 PBRER的格式和内容**

**2.9.1格式**

推荐的PBRER格式和内容概述如下，包括目录、章节编号和章节内容。

所有PBRER应使用完整的ICH指南E2C（R2）格式。当没有相关信息或者PBRER章节不适用时，应予以说明。PBRER的特定章节可以与其他监管报告共享内容，如ICH E2E和E2F中描述的文件。MAH可利用PBRER模块化方法的优势（即，章节可以拆分以便可单独递交或与其他文件合并递交）来满足此类监管需求，最大限度地使用报告内容，减少重复工作。

**2.9.2 内容**

PBRER的推荐目录，包括章节编号，如下所示：

封面

执行概要

目录

1. 前言

2. 全球批准上市情况

3. 报告周期内因安全性原因采取的措施

4. 安全性参考信息的变更

5. 估计的暴露量和用药模式

  5.1临床试验中受试者的累计暴露量

  5.2上市后用药经验中的累计和报告周期内的患者暴露量

6. 数据汇总表

  6.1参考信息

  6.2临床试验中严重不良事件的累计汇总表

  6.3上市后数据来源的累计和报告周期汇总表

7. 报告周期内临床试验中的重要结果总结

  7.1已完成的临床试验

  7.2正在进行的临床试验

  7.3长期随访

  7.4药品的其他治疗应用

  7.5与固定联合治疗相关的新安全性数据

8. 非干预性研究的发现

9. 其他临床试验和来源的信息

10. 非临床资料

11. 文献

12. 其他定期报告

13. 对照临床试验中的缺乏疗效

14. 最新披露的信息

15. 信号概述：新的、正在评价的或已关闭的

16. 信号和风险评估

  16.1安全性问题总结

  16.2信号评价

  16.3风险和新信息评估

  16.4风险特征

  16.5风险最小化措施的有效性（如适用）

17. 获益评估

  17.1重要的基线有效性/疗效信息

  17.2新发现的有效性/疗效信息

  17.3获益特征

18.批准适应症的获益-风险综合分析

  18.1获益-风险背景——医疗需求和重要替代方案

  18.2获益-风险分析评价

19. 结论和措施

20. 附件

**3. PBRER内容指导**

所有章节内容均需完成，如无相关信息，请加以说明。请注意，本指南的“3.N”章对PBRER中第“N”章的内容进行了指导。例如，本指南第3.6.1节所述的“参考信息”对应于PBRER第6.1节。

**封面**

PBRER的封面应包含以下信息：

* 报告日期；
* 药品名称；
* IBD；
* 报告周期；
* MAH的名称和地址；
* PBRER中信息的保密声明。

**执行概要**

本节应提供报告中最重要信息的简要总结。

以下信息应包括在执行概要中：

* 简介；
* 报告周期；
* 药品—作用机制、治疗分类、适应症、剂量、给药途径、剂型；
* 临床试验受试者的累计暴露量、上市批准后报告周期内和累计的暴露量；
* 药品批准的国家数量；
* 总体获益风险评估的总结（基于PBRER第18.2节）；
* 因安全性原因采取的或提出的措施，例如，产品参考信息的重大修订，其他风险最小化措施；
* 结论。

**目录**

**3.1前言**

PBRER第1章应包括：

* IBD；
* 报告周期；
* 药品—作用机制、治疗分类、剂量、给药途径及剂型；
* 简要说明批准的适应症和使用人群；
* 简要说明并解释PBRER中未包含的信息；
* 药品递交多个PBRER的理由（如适用）。

**3.2全球上市批准情况**

PBRER第2章应简要总结以下信息，包括首次批准日期、适应症、批准的剂量和批准国家/地区（如适用）。

**3.3报告周期内因安全性原因采取的措施**

PBRER的第3章应对报告周期内采取与安全性有关的重大措施进行说明，MAH的使用调查或、临床试验申办者、监管机构、数据监查委员会或伦理委员会存在以下情况：

* 对批准药品的风险-获益状况有重大影响；
* 影响特定临床试验开展或总体临床研发计划。

应提供采取每项措施的原因（如已知），并在适当时间提供其他相关信息。本章还应总结先前措施的相关更新。因安全性原因而采取的重大措施举例如下：

**与试验药相关的措施：\***

* 由于伦理或安全性原因而驳回临床试验许可；
* 由于安全性发现或缺乏疗效，部分[[4]](#footnote-4)或完全暂停临床试验，或提前终止正在进行的临床试验\*；
* 试验药或对照药的召回；
* 未获得试验适应症的上市批准，包括主动撤回上市申请；
* 风险管理措施，包括：
* 因安全性或有效性问题而进行的试验方案修订（例如：调整剂量、修订试验的入选/排除标准、加强受试者监测、对临床试验期间的限制）；
* 对研究人群或适应症的限制；
* 知情同意书中关于安全性问题的变更；
* 剂型变更；
* 监管机构增加了特定/特殊的安全性相关的报告要求；
* 向研究者或医务人员发布的沟通信；
* 针对安全性问题的新的研究计划。

**与上市药品相关的措施：**

* 上市后再注册未获得批准；
* 撤销或暂停上市批准；
* MAH暂停供应；
* 风险管理措施，包括
* 对分销进行严格限制或引入其他风险最小化措施；
* 可能影响研发计划的说明书的重大安全性变更，包括使用限制和治疗人群限制；
* 与医务人员的沟通信；
* 监管机构强制要求进行的新的上市后研究。

**3.4安全性参考信息的变更**

PBRER的第4章应列出在报告周期内安全性参考信息的所有重大变更。这些变更可包括与禁忌症、警告、注意事项、不良反应、药品过量和相互作用有关的信息；正在进行和已完成临床试验的重要发现\*；以及重要的非临床研究发现（例如：致癌性研究）。在PBRER适当章节中应提供此类变更相关的具体信息。

在当前PBRER DLP时的参考信息的干净版本应包括在附件1中。不需要提供参考信息的花脸稿版本。

**3.5估计的暴露量及用药模式**

PBRER第5.1和5.2节应提供暴露于药品的人群规模和性质的估计。 PBRER第5.1节应提供有关临床试验中累计暴露量的信息。第5.2节应提供在上市期间累计的和报告周期内的暴露量信息。此外，还应提供用于计算受试者/患者暴露量方法的简要描述，包括局限性。在同一产品的PBRER中应使用相同的方法计算患者暴露量。如果计算方法的变更是适当的，则应在引入变更的PBRER中提供计算方法和公式。

**3.5.1临床试验中受试者的累计暴露量**

如适用，PBRER的第5.1节应以表格形式提供以下信息（示例参见附件B，表1-3）：

* 自DIBD起，正在进行和已完成临床试验中的暴露于试验药、安慰剂和/或活性试验药的累计受试者数量；对于较老的产品，同时也承认可能无法获得精确的数据。
* 应尽可能提供更详细的临床试验中受试者累计暴露情况，例如：整个研发计划按照年龄范围、性别和种族/民族进行分组。
* 如果试验的剂量、给药途径或患者人群方面存在重要差异，应在表格中说明这些差异，亦可单独列表说明。
* 如果在特殊人群（如孕妇、肝脏、肾脏或心脏功能损伤患者或具有相关基因多态性的患者）中已经或正在开展临床试验，则应酌情提供暴露量数据。
* 如果随机接受试验药和对照药受试者的暴露时间存在显著差异，或者不同临床试验间的暴露时间长短不同，则推荐使用受试者－时间的形式来描述暴露量数据（受试者-天，-月，或-年）。
* 健康志愿者中的试验药暴露可能与整体安全性特征相关性较弱，尤其是当志愿者仅暴露于单剂量药品时。这种数据可以单独提供并附以解释（如适用）。
* 如果按适应症呈现临床试验中的严重不良事件（SAE）汇总表，也应尽可能按适应症呈现患者暴露量。
* 对于特别重要的试验，应单独提供人口学特征。

**3.5.2 上市后用药经验中的累计和报告周期内的患者暴露量**

应提供单独估算的报告周期内的暴露量（自上个PBRER的DLP起），也应尽可能提供累计的暴露量（自IBD起），示例参见附件B，表4和5。应尽可能提供暴露患者的估算数量，并说明确定该估算值的方法。如果不能估算患者的数量，应尽可能提供替代的暴露量估算方法以及推导方法。替代估算暴露量的方法示例包括暴露的患者-天和处方量。只有当上述方法不适用时，才可以使用药品销售单位，如吨或剂量单位。定义日剂量也可用于估计患者暴露量。

应按照以下目录来提供数据：

1．上市后（非临床试验）的暴露量：

应提供患者暴露量的总体估算值。

此外，数据应按照适应症、性别、年龄、剂量、剂型和地区进行常规描述（如适用）。

根据产品的不同，其他变量也可能相关，比如疫苗接种次数、给药途径和治疗持续时间。

当报告模式提示安全性信号时，应尽可能提供相关亚组的暴露数据。

2．上市后特殊人群使用情况：

在上市后用于特殊人群时，应提供累计的患者暴露人数和计算方法的信息。这些数据的来源包括为获取此类信息设计的非干预性研究，包括注册登记研究。要考虑讨论的人群包括但不限于：

* 儿童；
* 老年人；
* 妊娠或哺乳期妇女；
* 肝和/或肾损害患者；
* 伴有其他相关并发症的患者；
* 疾病严重程度不同于临床试验研究的患者；
* 存在相关基因多态性的亚群；
* 不同种族和/或民族患者。

3．其他上市后应用：

如果MAH发现与解释安全性数据相关的药品的使用模式，请简要说明。这种使用模式的示例可包括药品过量、药品滥用、误用和超产品参考信息使用（例如：抗癫痫药用于神经性疼痛和/或预防偏头痛）。该使用模式可能是区域性的。如果已知，MAH可简要评论超产品参考信息使用是否有临床指南、临床试验证据、或缺乏批准替代疗法等方面的支持。如可能，请提供量化的使用信息。为了识别产品参考信息之外的使用模式，MAH应使用在PBRER的DLP时生效的产品参考信息的相应章节（例如：批准的适应症、禁忌症）。

**3.6汇总表中的数据**

PBRER 6.1至6.3节应列出自DIBD起已向MAH报告的临床试验和上市后数据来源的SAE的累计汇总表。MAH可以自行考虑是否使用图示来展示数据的特定方面，以便增强理解。

**3.6.1参考信息**

PBRER的6.1节应明确用于分析不良反应的编码词典版本。

**3.6.2临床试验中的严重不良事件的累汇总表**

PBRER的第6.2节应为附件提供背景，该附件提供了从DIBD起到当前PBRER DLP时的MAH临床试验中报告的SAE累计汇总表。对于省略的任何数据，MAH应予以解释（例如，因产品已上市多年，可能无法获得临床试验数据；产品是通过并购获得，因而无法获得临床试验数据）。对于试验药和临床研发计划中使用的对照药（阳性对照、安慰剂）应按照系统器官分类（SOC）制作表格。可以将多个研发计划的数据整合在一起。或者，在有用且可行的情况下，可以根据试验方案、适应症、给药途径或其他变量来制作SAE表。不需在本节中提供基于SAE的分析或结论。

本指导原则附件B，表6提供了临床试验中SAE汇总表的示例。应对以下几点加以考虑：

* 通常，SAE表格中应只包括那些用于定义病例为严重的术语；而不应包括非严重不良事件。
* 如果使用国际医学用语词典（MedDRA）术语对不良事件/不良反应术语进行编码，那么汇总表应使用首选术语（PT）和SOC呈现。
* 表格应包括盲态和非盲态临床试验数据。非盲态SAE可能来源于已完成的临床试验和由于安全性原因而揭盲的个例（例如，快速报告）。申办者/ MAH不应为了准备PBRER而揭盲数据。
* 临床试验中的某些不良事件可以从临床试验汇总表中排除，但在报告中需对排除的原因进行解释。例如，试验方案中定义的“免除”特殊收集和录入安全性数据库的不良事件，因为在患者人群中是预期的，以及那些作为研究终点的不良事件可被排除（例如，以全因死亡为主要疗效终点的充血性心力衰竭药品的临床试验中出现的死亡报告，或癌症临床试验中的疾病进展）。
* 因果关系评估通常有助于罕见药品不良反应（ADR）个例的评价。个例因果关系评估在综合数据分析中的价值较低。因此，汇总表中应包括试验药、阳性对照、安慰剂的所有SAE。按剂量给出比率可能是有用的。

**3.6.3上市后数据源中的累计和报告周期内的汇总表**

 PBRER的第6.3节应为附件提供背景，该附件提供了从DIBD起到当前PBRER DLP时的MAH临床试验中报告的SAE累计汇总表。如ICH E2D指南所述，对于已上市的药品，自发报告\*的不良事件通常意味着报告者至少怀疑有因果关系，并应视为满足监管报告目的的不良反应。表格应包括：

* 自发报告的ICSR中的严重和非严重的药品不良反应，包括来自医务人员、消费者、科学文献和监管机构的报告；
* 非干预性研究的严重不良反应；
* 严重不良反应的征集报告\*。

表格应包括并排显示的报告周期内和累计的数据（参见附件B，表7），并按照SOC整理。

对于特殊问题或关注点，可通过其他不良反应表格按适应症、给药途径或其他变量来呈现。不需在本节中提供基于数据的分析或结论。

**3.7报告周期内临床试验中重大安全性发现的总结**

PBRER中的本章应简要总结MAH申办的临床试验中本报告周期内可获得的重要的临床新增的有效性/疗效以及安全性发现。临床试验中产生的安全性信号应在PBRER第15节中列表显示。应在PBRER第16.2节中对报告周期内关闭的信号（无论是否归类为驳回信号或潜在的\*或已知风险\*）进行评价。与任何之前已确认潜在的或已知风险相关又不视为构成新识别信号的新信息，应分别在第16.3节和第16.4节中进行评估和描述。非MAH申办的临床试验发现应在PBRER的相关章节进行总结。

当与获益风险评估相关时，本章还应总结批准适应症的治疗非危及生命疾病的临床试验中缺乏有效性的信息。关于产品在临床试验中治疗或预防严重或危及生命疾病的缺乏有效性的信息，应在PBRER的第13章中进行总结。

当可行且相关时，数据应按照性别和年龄范围（特别是儿童与成年人）、适应症、剂量和地区进行分类呈现。

任何MAH申办的在报告周期内完成的或正在进行的上市后干预性临床试验的清单均应包函在附件中，这些临床试验主要目的是识别、描述或量化安全性损害，或确认药品的安全性特征。每项临床试验的表格中应包含下列信息：

* 研究编号（例如，方案编号或其他研究识别码）；
* 研究题目（研究标题的缩写，如适用）；
* 研究类型（例如，随机临床试验、队列研究、病例对照研究）；
* 研究人群（包括国家和其他相关的人群描述，例如儿童人群或肾功能损害的试验受试者）；
* 研究开始日期（由MAH确定）和预计完成日期；
* 研究状态：
* 正在进行（临床试验已经开始）；
* 已完成（临床研究报告已定稿）。

**3.7.1已完成的临床试验**

在 PBRER的7.1节中，简要说明在报告周期内已完成临床试验中获得的新增重要临床有效性和安全性发现。可以使用叙述格式或大纲。[[5]](#footnote-5)可以包括支持或否定已知的安全性问题的信息，以及新的安全性信号的证据。

**3.7.2正在进行的临床试验**

本节应简要总结申办者已获知的正在进行的临床试验的重要信

息（例如：通过中期安全性分析或对发生不良事件的受试者进行揭盲而获知的信息）。可以包括支持或驳回先前识别的安全性问题的信息，以及新的安全性信号的证据。

**3.7.3长期随访**

如适用，本节应提供试验药的临床试验受试者的长期随访信息，尤其是先进治疗产品。

**3.7.4药品的其他治疗应用**

PBRER的本节应简要说明申办者按照具体方案实施并按照ICH E2D进行征集报告（Solicited Reporting）的其他项目中具有临床重要性的安全性信息（例如：扩展用药项目、同情用药项目、特殊患者用药、单个患者新药临床试验申请（IND）、治疗IND以及其他有组织的数据收集）。

**3.7.5与固定联合治疗相关的新的安全性数据**

除非国家或地区法规另有规定，可采用以下方式提供联合治疗的数据：

* 如果PBRER所针对的产品是已批准或正在进行研发的某一个固定复方制剂或多药联合治疗中的一个组分，本节应对使用联合治疗的重要安全性发现进行总结。
* 如果本PBRER是固定复方制剂的，则本节应对从单个组份获得的重要安全性信息进行总结。

联合治疗的特定信息可以包含在针对联合治疗的一个或全部组分的PBRER的单个或多个章节中。

**3.8 非干预性研究的发现**

本节应对报告周期内MAH申办的非干预性研究中获得的相关安全性信息或对获益或风险评估有潜在影响的信息进行总结（例如：观察性研究、流行病学研究、注册登记研究和主动监测项目）。也应包括适用于多个地区的药品使用研究的相关信息。

任何MAH申办的报告周期内完成的或正在进行的上市后干预性临床试验的清单均应包含在附件中，这些临床试验主要目的是识别、描述或量化安全性损害，确认药品的安全性特征的或测量风险管理措施的有效性（有关清单中应包含的信息，参见本指南第3.7节）。

如果当地有要求，上述段落所述研究的报告周期内已完成的最终研究报告也应包括在报告的地区附件中。

**3.9其他临床试验和来源的信息**

**3.9.1其他临床试验**

本节应对申办者在报告周期内以合理和适当的方式获得的其他临床试验/研究来源的信息进行总结，包括随机临床试验的合并分析或荟萃分析的结果、共同研发合作者或研究者发起试验的安全性信息。

**3.9.2用药错误**

本节应对用药错误和潜在用药错误模式的相关信息进行总结，即使与不良后果不相关。潜在用药错误是识别可能导致用药错误的情况，可能涉及患者，也可能不涉及患者。这些信息可能与安全性数据的解释或药品的总体获益风险评估有关。药品使用过程中的任何阶段都可能出现用药错误，可能涉及患者、消费者或医务人员。

用药错误的信息可能通过自发报告系统、医学信息问询、客户投诉、数字媒体搜索、患者支持项目或其他可获得的信息来源被MAH获知。

任何信息来源和/或报告类别中发现的信号或风险都应在PBRER的相关章节进行描述和评估。

**3.10非临床数据**

本章应对报告周期内正在进行的或已完成的非临床体内和体外研究（例如：致癌性、生殖或免疫毒性研究）的主要安全性发现进行总结。PBRER中应包括旨在解决特定安全性问题的研究结果，不管结果如何。PBRER第10章包括的这些发现的意义应在报告的相关评价章节中进行讨论。

**3.11文献**

本章应对MAH在报告周期内获得的发表的科学文献或未发表的科学文稿中与批准药品相关的新的且有意义的安全性发现进行总结。为PBRER进行的文献检索应比为个例不良反应病例检索的范围更广，包括报告受试者的安全性结果的研究。如相关，也应考虑同类活性成分的信息。

**3.12其他定期报告**

除国家或地区监管法规另有规定外，MAH对单一活性成分只需准备一份PBRER。但是，如果MAH对单一活性成分准备了多份PBRER（例如，为了不同的适应症或剂型），则应在本章总结其他PBRER中有意义的发现（如果本报告中其他章节没有提及）。

在可行的情况下，MAH应根据合同协议对报告周期内其他方（例如，申办者、MAH、其他合同方）提供的定期报告中的重大发现进行总结。

**3.13对照临床试验中缺乏疗效**

对于治疗严重或危及生命疾病的产品，临床试验数据表明缺乏疗效，或相对于现有治疗缺乏疗效（例如：在新抗血小板药品治疗急性冠状动脉综合征的试验中，心血管不良事件增加）的数据，可能反映了对治疗人群具有重大的风险，应在本章予以总结。

**3.14最新披露的信息**

本章应对数据锁定点之后、但仍在本PBRER准备期间出现的潜在的重要安全性和有效性/疗效发现进行总结。例如：包括有临床意义的新发表文献、重要的随访数据、临床相关的毒理学发现，以及MAH、数据监查委员会或监管机构因安全性原因所采取的任何措施。不应包括新的个例病例报告，除非认为其是重要的指示病例（即：重要事件的首例报告）、重要的安全性信号或可为PBRER中已描述安全性问题的评价增加新信息的个例报告（例如，已知可发生骨髓副作用药品的记录完整的再生障碍性贫血的病例报告）。

在可行的情况下，本章也应包括在报告的DLP之后但在递交之前发生的产品参考信息的任何重大变更。此变更可能包括新的禁忌症、警告/注意事项或新的药品不良反应。

风险和新信息的评估（参考本指南的第3.16.3节）也应纳入本章的数据。

**3.15信号概述：新的，正在评价的或已关闭的**

本指南附件F标明了PBRER中通常描述信号和风险信息的位置。PBRER第15章旨在对报告周期内关闭（即已完成评价）的安全性信号以及报告周期结束时正在评价的信号\*进行高度概括。基于PBRER的目的，一旦一个信号进入最初的筛选或澄清步骤并由MAH决定要开展进一步评价时就应纳入PBRER。需要注意的是，安全性信号并不等同于特定药品/事件组合的不相称性评分的统计，因为需要进行验证。信号可能是定性的（例如，关键的个体安全性病例报告、病例系列）或定量的（例如，不相称性评分、临床试验或流行病学研究中的发现）。信号也可能以监管机构对安全性问题信息的要求或问询的形式出现。

关于这些信号的后续分类和评价结论的决策涉及医学判断和可用数据的科学解释，该内容应在PBRER的第16章中进行描述。

新信号是指MAH在报告周期内发现的信号。在PBRER的报告周期之前已关闭信号的新临床重要信息也将构成新信号（即已驳回的信号的新信息或可能需要进一步措施来证实的已识别风险）。根据PBRER在DLP时信号的评价状态，新信号可分为已关闭的或正在评价。示例将包括针对下列信号的新信息：

* 已关闭和驳回的信号，这将导致信号被重新打开；
* 风险严重程度显示存在临床显著差异的已知风险，例如：肝酶一过性升高为已知风险，收到了新信息显示有更严重结果如肝功能衰竭；中性粒细胞减少是已知风险，收到了记录完整的粒细胞缺乏症的病例报告；
* 新发现有更高发生频率的已知风险，例如在一个亚组人群中；
* 潜在风险\*，如果得到确认，则需要新的警告、注意事项、新的禁忌证或限制适应症或使用人群或其他风险最小化措施。

在本章或附件中，包括了PBRER的DLP时正在评价或已关闭的所有信号列表。该表格应包括以下信息（示例见附录C）：

* 对信号的简要描述；
* MAH获知信号的日期；
* 信号的状态（DLP时已关闭或正在评价）；
* 信号关闭的日期（如适用）；
* 信号的来源；
* 关键数据的简要概述；
* 进一步评价的计划；
* 已采取或计划采取的措施

已关闭信号的信号评价详情不应包括在本章中，而应在PBRER的第16.2节（信号评价）中描述。关于涉及任何以前的已知和潜在风险而不视为构成新识别信号的新信息的评价应在PBRER第16.3节（风险评估和新信息）中进行描述。

当监管部门要求一个特定主题（不视为信号）在PBRER中进行监测和报告时，如果结果为阴性，MAH应在PBRER第15章中对分析的结果进行总结。如果特定主题成为信号，而应将其包括在信号列表中，并在PBRER第16.2节中进行讨论。

**3.16信号及风险评估**

PBRER第16章旨在提供：

* 对本报告周期开始时重要已知和潜在风险以及重要缺失信息\*进行简要总结（16.1节）；
* 对所有在报告周期内关闭的信号进行评价（16.2节）；
* 对关于先前确认的已知和潜在风险的新信息进行评估（16.3节）；
* 对重要潜在和已知风险的特征进行更新（16.4节）（如适用）；
* 对任何国家或地区风险最小化措施的有效性进行总结，其可能也适用于其他国家或地区（16.5节）。

本指南的附件F提供了流程图，说明了信号和风险和PBRER特定章节的对应关系。

评估章节不应总结或重复PBRER先前各章中介绍的信息，而应提供对信息的解读，以期确定评估为重要风险的特征。一般来说，没有必要在PBRER的评估章节中包括个例病例的描述。但是，当对信号或风险的科学分析不可或缺时，应对关键的或说明性病例（例如，一个活性成分的首例疑似粒细胞缺乏症，该类活性成分已知与此不良反应相关）进行临床评价。

**3.16.1安全性问题总结**

本节的目的是提供报告周期开始时的安全性问题的总结，以此作为新信息判断和评估的基础。这些包括：

* 重要已知风险\*；
* 重要潜在风险\*；
* 重要缺失信息。

在确定风险是否为重要风险时应考虑以下因素：

* 风险的医学严重性，包括对个体患者的影响；
* 频率、可预测性、可预防性和可逆性；
* 对公众健康的潜在影响（频率、治疗人群的规模）；
* 由于公众对风险的认知，有可能避免使用具有预防作用的医疗产品。

对于具有安全性说明的产品，本节可与当前PBRER报告周期开始时的安全性说明总结（根据指南ICH E2E）相同或来源于E2E。对于没有安全性说明的产品，本节应根据上市前后的经验，提供与使用产品相关的重要已知和潜在风险以及重要缺失信息。重要已知和潜在风险可能包括，例如：

* 重要不良反应；
* 与其他药品的相互作用；
* 与食品和其他成分的相互作用；
* 用药错误；
* 职业暴露的影响；
* 药理学类效应。

关于重要缺失信息的总结应考虑到针对特定安全性问题或使用药品的人群的认知是否存在重要缺失。

**3.16.2信号评价**

PBRER的第16.2节应总结在报告周期内关闭的所有安全性信号（无论是否分类为重要））的评价结果。一个安全性信号可以因驳回被关闭，也可以因评价后确定其为潜在或已知风险被关闭。因此，本节包括的两类信号为：

1. 基于医学判断和对当前可用信息的科学评估，那些经评价后认为是“虚假”的信号。

2. 经评价后，那些归类为潜在或已知风险的信号，包括疗效缺乏。

对于这两类已关闭的信号，应包括对每个信号评价的简明描述，以便向监管机构提供信号被驳回或MAH认为是潜在或已知风险的依据。

建议信号评价描述中的详尽程度与信号的医学意义、公众健康重要性和现有证据的程度成正比。当两类已关闭的信号都包括多项评价时，可以按以下顺序呈现：

* 已关闭和驳回的信号；
* 重要潜在风险的已关闭信号；
* 重要已知风险的已关闭信号；
* 非重要潜在风险的已关闭信号；
* 非重要已知风险的已关闭信号。

如适用，已关闭信号的评价可以通过适应症或使用人群来描述。

关于信号评价的详述可以包括在PBRER的本节或附件中。每项信号评价应适当包括以下信息：

* 信号来源；
* 评价相关的背景；
* 评价方法，包括数据来源、检索标准（适用时，特定的MedDRA术语[例如PT、HLT、SOC等]或审查的标准MedDRA查询[SMQ]）以及分析方法；
* 结果—信号评价中考虑的数据总结和重点分析；作为评价的一部分，这可能包括病例系列或单个ICSR的描述，例如记录完整的粒细胞缺乏症或史蒂文·约翰逊综合征的指示病例；
* 讨论；
* 结论。

**3.16.3风险及新信息的评估**

本节应对PBRER第16.2节（信号评价）中未包含的已知风险的新信息进行评估。

针对已确认风险或已驳回信号重新生成信号的新信息应通过表格呈现在附件C中，并在PBRER第16.2节中进行评价，如果信号也在PBRER的报告周期内关闭。

本节中应包括已确认风险的尚不构成信号的的信息更新。示例包括将潜在风险确认为已知风险的信息，或允许进一步描述已确认风险的信息。

新信息可以按以下方式整理：

1.   重要潜在风险的新信息；

2.   重要已知风险的新信息；

3.   其他未归类为重要潜在风险的新信息；

4.   其他未归类为重要已知风险的新信息；

5.   重要缺失信息的更新。

评估的重点是PBRER报告周期内的新增信息。评估应简洁明了，并解释对理解和描述风险特征的影响（如有）。评估将作为报告第16.4节对重要的潜在和已知风险特征更新的基础（如适用）。建议本节中评估的详尽程度应与风险及其医学意义和公众健康相关性的现有证据成正比。

新信息的评估和缺失信息的更新可包括在PBRER的本节或附件中。每项评估应酌情包括以下信息：

* 新信息的来源；
* 与评价相关的背景；
* 评价方法，包括数据来源、检索标准和分析方法；
* 结果—风险评估中考量的数据总结和重点分析；
* 讨论；
* 结论包括评价是否支持更新PBRER第16.4节中任何重要潜在和已知风险的特征。

任何关于暴露人群的新信息或为阐明先前缺失信息而生成的数据都应在本节中进行严格评估。应承认尚未解决的问题及不确定性。

**3.16.4风险特征**

本节将基于累积数据（即不限于报告周期内）来描述重要已知和重要潜在风险，并描述重要缺失信息。

根据数据来源的性质，风险特征可包括（如适用）：

* 频率；
* 病例数量（分子）；估算精度，要考虑到数据来源；
* 使用范围（分母）呈现为患者数量、患者-时间等，以及估计精度；
* 相对风险估计；估计精度；
* 绝对风险估计；估计精度；
* 对个体患者的影响（对症状、生活质量或寿命的影响）；
* 公众健康影响；
* 与风险相关的患者特征（例如，年龄、孕期/哺乳期、疾病严重程度、肝/肾损伤、相关并发病、基因多态性）
* 剂量、给药途径；
* 疗程、风险持续时间；
* 可预防性（即可预测性，监测“哨兵”不良反应或实验室指标的能力）；
* 可逆性；
* 可能的机制；
* 证据强度及其不确定性，包括对矛盾证据的分析（如适用）。

当缺失信息可能构成重要风险时，应将其列为安全性问题。应对安全性数据库的局限性（关于研究的患者人数、累计暴露量或长期使用等）进行讨论。

对于有多种适应症、剂型或给药途径产品的PBRER，其已知风险和潜在风险可能存在显著差异，可以根据适应症、剂型或给药途径来描述风险。可考虑使用以下标题：

* 与活性成分相关的风险；
* 与特定剂型或给药途径（包括职业暴露）相关的风险；
* 与特定人群有关的风险
* 与非处方药使用相关的风险（既有处方药也有非处方药的活性成分适用）。

**3.16.5风险最小化措施的有效性（如适用）**

本节应对报告周期内可获得的针对重要已知风险的特定风险最小化措施的有效性和/或局限性的相关信息进行总结。

应特别关注风险最小化措施在任何国家或地区的有效性情况，这些措施可能在其他国家或地区也适用。信息可以按地区进行总结（如适用及相关）。

当要求在PBRER中报告时，报告周期内获得的仅与一个地区相关的评估结果应在地区附件中。

**3.17获益评估**

PBRER的第17.1及17.2节提供了基线(17.1)和新确认的(17.2)获益信息以支持第17.3节中描述的获益特征，进而支持第18章中的获益-风险评估。

**3.17.1重要的基线有效性/疗效信息**

本节总结了报告周期开始时药品的有效性/疗效的信息，为获益评估提供了基础。该信息应与产品参考信息中列出的药品的批准适应症（见第2.4节）进行关联。

对于具有多个适应症、用药人群和/或给药途径的药品，应对这些因素分别描述其获益（如相关）。

本节的详尽程度应足以支持第17.3节中的获益特征以及第18章中的获益-风险评估。

**3.17.2新确认的有效性/疗效信息**

本节对报告周期内获得的针对批准适应症的有效性/疗效的新信息进行描述。本节还应说明批准的适应症在实际应用中的有效性/疗效的新信息（如有）。不应包括超出批准适应症的其他应用的有效性/疗效的新信息，除非与批准适应症的获益风险评估相关。报告周期内批准的适应症信息也应包括在本节中。本节的详尽程度应足以支持第17.3节中的获益特征以及第18章中的获益风险评估。

关于有效性/疗效的新信息还可能包括治疗环境的变化，这些变化可能随着时间的推移而影响有效性/疗效，例如，疫苗、抗感染药耐药性的出现。

**3.17.3获益特征**

PBRER第17.3节对基线获益信息（见第3.17.1节）和报告周期内获得的与批准适应症相关的任何新的获益信息（见第3.17.2节）进行了整合。

本节应对有效性/疗效证据的强度及其局限性进行简明扼要的评估，可考虑下列情况（如可用）：

* 简要说明获益证据的强度，考虑对照组、疗效大小、统计的严谨性、方法的优势和不足，以及试验/研究结果的一致性；
* 质疑替代终点合理性的新信息，如使用；
* 疗效大小的临床相关性；
* 适应症患者群体治疗反应的普遍性，例如：在亚人群中缺乏疗效的信息；
* 剂量反应特性的充分性；
* 疗效持续时间；
* 相对疗效；
* 确定临床试验中获得的有效性在多大程度上可推广到医疗实践中治疗的患者群体。

第17.3节中内容的详尽程度应足以支持第18章中的获益-风险分析。

当无新的获益相关数据时，本节应提供PBRER的第17.1节中信息的特征。

当本报告周期内有新的积极获益信息，且风险特征没有重大变化时，本节的基线及新信息的整合应简洁明了。

**3.18批准适应症的获益-风险综合分析**

PBRER的第16.4节和第17.3节分别介绍了风险和获益，第18章应对这些章节中的关键信息进行整合并重点分析，如下所述。第18章应提供获益-风险分析，不应简单地复制第16.4节和第17.3节所述的风险和获益特征。

**3.18.1获益-风险背景—医疗需求和重要的替代方案**

本节应简要描述药品在批准适应症中的医疗需求，并总结替代方案（医疗、外科或其他，包括不进行治疗）。

**3.18.2获益-风险分析评价**

获益-风险特征是针对某个适应症和用药人群的。对于批准用于多个适应症的产品，应对每个适应症的获益-风险特征进行单独评价并呈现。如果同一适应症中的用药人群之间的获益-风险特征有重要差异，则获益-风险评价应按用药人群提供（如可能）。关于评价的描述及讨论应便于比较获益和风险，并应考虑以下几点：

* 虽然先前的章节将包括所有重要的获益和风险信息，但并非所有的获益和风险都对整体获益风险评估有重要贡献。因此，评估中需考虑的关键的获益和风险应清晰描述。应将先前获益和风险章节中提供的关键信息整合到获益-风险评估中。
* 考虑使用药品的背景：治疗、预防或诊断的情况；其严重性和严重程度；以及治疗人群。
* 关于主要获益，考虑其性质、临床重要性、持续时间和可推广性，以及对其他治疗和替代疗法无应答的疗效证据。要考虑治疗效果情况。如果存在个别方面获益情况，应考虑整体获益（例如关节炎治疗：减少症状和抑制关节损伤的影像学进展）。
* 就风险而言，要考虑其临床重要性，例如毒性、严重性、频率、可预测性、可预防性、可逆性、对患者的影响，以及是否会有超说明书使用、新的应用或误用。
* 在进行风险获益评估时，应考虑证据的强度、局限性和不确定性。要对获益和风险的不确定性如何影响评估进行描述。应对评估的局限性进行讨论。

对用于开展获益-风险评估的方法和理由进行明确说明：

* 支持获益-风险评估结论的假设、考虑因素、判断或权重应是明确的。
* 如果提供了正式的获益-风险的定量或半定量评估，则应包括方法的摘要。

经济学因素（例如成本获益）不应包括在风险获益评估中。

当有重要的新信息或要求特定PBRER时，需要进行详细的风险获益分析。

相反，如果报告周期内几乎没有获得新信息，获益-风险评估的重点可包括报告周期内更新的安全性数据的评估。

**3.19结论和措施**

本章应就报告周期内出现的任何新信息的含义作出结论，包括对每一个批准适应症以及相关亚组的总体获益-风险评估（如适用）。

基于对累积安全性数据和获益-风险分析的评估，MAH应评估对产品参考信息进行更新的必要性，并酌情提出修订建议。

此外，在适用的情况下，结论应包括优化或进一步评估获益-风险平衡的初步建议，以便与相关监管机构进一步讨论。这可能包括增加风险最小化措施的提议。

还应考虑将这些提议纳入风险管理计划，如E2E药品警戒计划和/或风险最小化计划（如适用）。

如果适用地区的法律和法规有要求，MAH应在地区附件中提供关于国家或地区批准产品信息的任何最终的、正在进行的或提议的变更信息。

**3.20 PBRER附件**

PBRER应附上以下附件（如适用），其编号如下：

1. 参考信息；

2. 临床试验中严重不良事件的累计汇总表和上市后用药经验的报告周期/累计汇总表；

3. 安全性信号的汇总表（如未包括在报告正文中）；

4. 以上市后安全监测为主要目标的干预性和非干预性研究列表；

5.用于准备PBRER的信息来源列表（根据MAH需要）。

根据需要，PERER还可以附有地区附件，以满足国家和地区的要求。

**4. 指南附件**

附件A–术语集

附件B–汇总表示例

附件C–示例a 报告周期内正在评价或已关闭的安全性信号汇总表

附件D–可能与其他法规文件共享的PBRER章节列表

附件E–准备PBRER时可能使用的信息来源示例

附件F–信号和风险在PBRER章节中的对应。

**附件A-术语集**

工作组尽可能使用其他ICH指导原则或既往由国际医学科学组织委员会（CIOMS）工作组使用的术语。一般而言，术语集中不再重复ICH文件中已定义的术语，对PBRER特别重要的术语除外。

| **项目** | **术语** | **定义来源** | **定义／注释** |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 已关闭的信号 | ICH指导原则  E2C (R2) | 在报告周期内已完成评价的信号。 |
|  | 公司核心数据表（CCDS） | ICH指导原则E2C | 由MAH准备的文件，除包含安全性信息外，还包含适应症、给药剂量、药理学以及其他产品信息的资料。 |
|  | 公司核心安全性信息（CCSI） | ICH指导原则E2C | 由MAH准备的包含在CCDS中的所有相关安全性信息，要求列出公司销售该药品的所有国家／地区的MAH，除非地方监管机构有特殊要求。基于上市产品定期报告的目的，根据参考信息确定列出和非列出，而非根据快速报告来确定预期和非预期。 |
|  | 已完成的临床试验 | ICH指导原则E2F | 已完成最终研究报告的临床试验。 |
|  | 已知风险 | ICH指导原则E2F | 有充分证据证实与关注药品有因果关系的不良事件。  已知风险的示例包括：   * 在非临床研究中充分显现并经临 床数据证实的不良反应； * 在充分设计的临床试验或流行病学研究中观察到的不良反应，且与对照组 （安慰剂或阳性对照）相比 ，检测参数的差异程度足以证明因果关系的存在； * 大量记录完整的自发报告中提示的不良反应，在时间相关性和生物合理性方面强烈提示具有因果关系，诸如过敏反应或用药部位反应。 |
|  | 重要已知风险和重要潜在风险 | ICH指导原则  E2C (R2) | 可能会影响产品的获益-风险特征或对公众健康产生影响的已知风险或潜在风险。构成重要风险将取决于几个因素：包括对个体的影响、风险的严重性和对公众健康的影响。通常，任何可能包含在产品说明书的禁忌症或警告和注意事项部分的风险都应视为重要的。 |
|  | 重要缺失信息 | ICH指导原则  E2C (R2) | 对于使用上市产品的特定安全性问题或用药人群的认知存在重要缺失。 |
|  | 国际诞生日（IBD） | ICH指导原则  E2C | 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。 |
|  | 试验药 | ICH指导原则  E2F | 本指导原则中使用的术语“试验药”仅指用于临床试验或处于研发阶段的试验性药品。注释：该术语比“研究用药品”更为具体，因为后者包括了试验药和安慰剂。 |
|  | 新识别的信号 | ICH指导原则  E2C (R2) | 在报告周期内首次识别的信号，提示需要进一步采取措施或进行评价。该术语也适用于报告周期内获得新信息的既往已关闭的信号，提示需要进一步采取措施或评价。 |
|  | 正在进行的临床试验 | ICH指导原则  E2F | 已经开始入组受试者，但最终版临床研究报告未完成的临床试验，无论其是否处于暂停状态或已完成分析。 |
|  | 正在评价的信号 | ICH指导原则  E2C (R2) | 在数据锁定点时仍在评价的信号。 |
|  | 潜在风险 | ICH指导原则  E2F | 存在某些证据怀疑与药品相关但未经证实的不良事件。  潜在风险示例包括：   * 在临床研究中未发现或未解决的非临床安全性问题； * 临床试验或流行病学研究中观察到的不良事件，且与对照组（安慰剂或阳性对照或非暴露组）相比，检测参数的差异程度可怀疑但不足以提示存在因果关系； * 自发不良事件报告系统获得的信号； * 同类其他药品已知的相关不良事件或根据药品特征预期会发生的不良事件。 |
|  | 安全性参考信息（RSI） | ICH指导原则  E2C (R2) | 由MAH准备的包含在产品参考信息（如CCDS）中的所有相关安全性信息，要求列出公司销售该药品的所有国家／地区的MAH，除非当地监管机构有特殊要求。这是PBRER中MAH产品参考信息中包含的一个子集信息。产品参考信息是公司核心数据表（CCDS），参考安全性信息则为公司核心安全性信息（CCSI）。 |
|  | 安全性问题 | ICH指导原则  E2C (R2) | 重要已知风险、重要潜在风险或重要缺失信息。 |
|  | 信号 | ICH指导原则  E2C (R2) | 来自一个或多个来源（包括观察和试验）的报告信息，提示干预与事件或一组相关事件（不良或获益）之间存在新的潜在因果关系或已知关联性的新方面，判定为足以证明有必要采取进一步措施进行验证。基于PBRER第16.2节的目的，信号与不良反应有关。 |
|  | 征集报告 | ICH指导原则  E2D | 征集报告是来自有组织的数据收集系统的报告，其中包括临床试验、 注册登记研究、批准后指定患者使用项目、其他患者支持项目或疾病管理项目、对患者或医护人员的调查、或收集的有效性或患者依从性的信息。 |
|  | 自发报告 | ICH指导原则  E2D | 报给公司、监管机构或其他组织的非征集报告，描述了患者给予一种或多种药品的ADR，而非从研究中或任何有组织的数据收集方案中获得的信息。 |

**附件B -汇总表示例**

注：MAH可以修改这些示例以适应特定情况（如适用）。

**表1 –临床试验中估计的受试者累计暴露量**

基于已完成临床试验的实际暴露量数据以及正在进行的临床试验的入组计划/随机方案，估计的受试者的累计暴露量。

|  |  |
| --- | --- |
| **治疗** | **受试者人数** |
| **药品** |  |
| **试验药** |  |
| **安慰剂** |  |

**表2 -已完成的临床试验中受试者试验药的累计暴露量（按年龄性别分类）\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **受试者例数** | | |
| **年龄范围** | **男性** | **女性** | **总计** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

\*截至[日期]已完成研究获得的数据**表3 -已完成的临床试验中受试者试验药的累计暴露量（按照种族分类）\***

|  |  |
| --- | --- |
| **种族分组** | **受试者例数** |
| **亚裔** |  |
| **黑人** |  |
| **白种人** |  |
| **其他** |  |
| **未知** |  |
| **总计** |  |

\*截至[日期]已完成研究获得的数据

**表4 –上市后用药经验中的累计暴露量**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **适应症** | **性别** | | **年龄（岁）** | | | | **剂量（mg／天）** | | | **剂型** | | **地区** | | | | |
|  | 男  性 | 女性 | 2-16 | ＞16至65 | > 65 | 不详 | <40 | 40 | 不详 | 静脉 | 口服 | 欧盟 | 日本 | 墨西哥 | 美国／加拿大 | 其他 |
| 总计 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 抑郁 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 偏头痛 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

表4包括从年／月／日至年／月／日获得的累积数据。

**表5 –报告周期内的暴露量**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **适应症** | **性别** | | **年龄（岁）** | | | | **剂量（mg／天）** | | | **剂型** | | **地区** | | | | |
|  | 男性 | 女  性 | 2-16 | ＞16至65 | > 65 | 不详 | <40 | 40 | 不详 | 静脉 | 口服 | 欧盟 | 日本 | 墨西哥 | 美国／加拿大 | 其他 |
| 抑郁 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 偏头痛 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

表5包括从年／月／日至年／月／日获得的报告周期内数据（如有）。

**表6 -临床试验中严重不良事件的累计汇总表**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 系统器官分类  首选术语 | 试验药 | 盲态 | 阳性对照 | 安慰剂 |
| 实验室检查 |  |  |  |  |
| 丙氨酸转氨酶升高 |  |  |  |  |
| 天冬氨酸转氨酶升高 |  |  |  |  |
| 神经系统疾病 |  |  |  |  |
| 晕厥 |  |  |  |  |
| 头痛 |  |  |  |  |

**表7 -上市后数据来源的药品不良反应例数（按术语分类）**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 自发报告，包括监管机构和文献报告 | | | | | 非干预性上市后研究报告和其他征集报告\* | |
|  | **严重** | | **非严重** | | **自发报告总计** | **严重** | |
|  | 报告  周期 | 累计 | 报告  周期 | 累计 | 累计 | 报告  周期 | 累计 |
| SOC 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| MedDRA PT |  |  |  |  |  |  |  |
| MedDRA PT |  |  |  |  |  |  |  |
| MedDRA PT |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| SOC 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| MedDRA PT |  |  |  |  |  |  |  |
| MedDRA PT |  |  |  |  |  |  |  |
| MedDRA PT |  |  |  |  |  |  |  |
| MedDRA PT |  |  |  |  |  |  |  |

\*不包括干预性临床试验。

**附件C-报告周期内正在评价或已关闭的安全性信号汇总表示例**

**报告周期： 年月日- 年月日**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 信号术语 | 检测日期 | 状态（正在评价的或已关闭的） | 关闭日期（对于已关闭的信号） | 信号来源 | 评价原因和关键数据汇总 | 信号评价方法 | 已采取或计划采取的措施 |
| 卒中 | 年／月 | 正在评价的 | 年／月 | 荟萃分析（已发表的试验） | 频率显著升高有统计学差异 | 审查荟萃分析和可用数据 | 待定 |
| 史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS） | 年／月 | 已关闭的 | 年／月 | 自发病例报告&1例IV期临床试验中的病例报告 | 皮疹是已知风险  批准前临床试验中未报告史蒂文斯-约翰逊综合征。  批准后6个月内4份无明显混淆因素的报告；合理的发病时间。 | 通过对一家医院的现场访视对报告进行有针对性的随访。由MAH皮肤病专家进行全面病例评估并进行文献检索 | 更新了RSI的警告与注意事项部分。  DHCP发送至肿瘤学专家  DHPC后6个月计划进行有效性调查。  更新RMP。 |

注释

* **信号术语**

信号医学概念的简要描述性名称。随着信号的评估，描述可随信号的评价不断发展和完善。根据信号来源的不同，其概念和范围可以限定也可不限定于特定的MedDRA术语。

* **检测日期（年／月）**

MAH发现信号的年和月。

* **状态**

正在评价的：在PBRER的DLP时仍在评价中。提供预期完成日期（若已知）。

已关闭的：在PBRER的DLP之前完成评价的信号。

注：根据PBRER的DLP时信号评价的状态，MAH在报告周期内发现的新信号可分类为已关闭的或正在评价的。

* **结束日期（年／月）**

完成信号评价的年和月。

* **信号来源**

产生信号的数据或信息来源。示例包括但不限于自发不良事件报告、临床试验数据、科学文献、非临床研究结果或监管机构要求的信息或问询。

* **评价原因**

关键数据的简要总结和进一步评价的原因。

* **已采取或计划采取的措施**

说明是否对所有已分类为潜在或已知风险的已关闭信号采取或计划采取的具体措施。如果计划在数据锁定点时对正在评价的新的或已确认的信号采取任何进一步的措施，则应列出这些措施。否则对于正在评价的信号该栏应留空。

**附件D -可与其他监管文件共享的PBRER章节列表**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | 可能共享的模块 |
| 1 | 引言 |  |
| 2 | 全球上市许可状态 | E2F |
| 3 | 报告周期内因安全性原因采取的措施 | E2E和E2F的通用章节 |
| 4 | 安全性参考信息的变更 |  |
| 5 | 估计暴露量和用药模式 |  |
| 5.1 | 临床试验的受试者累计暴露量 | E2E和E2F |
| 5.2 | 上市后用药经验中的累计和报告周期内患者暴露量 | E2E和E2F（仅限累积数据） |
| 6 | 汇总表中的数据 |  |
| 6.1 | 参考信息 |  |
| 6.2 | 临床试验中的严重不良事件的累计汇总表 | E2F |
| 6.3 | 上市后数据来源的累计及报告周期总结表 |  |
| 7 | 报告周期内临床试验中的重大安全性发现的总结 |  |
| 7.1 | 已完成的临床试验 | E2F |
| 7.2 | 正在进行的临床试验 | E2F |
| 7.3 | 长期随访 | E2F |
| 7.4 | 药品的其他治疗应用 | E2F |
| 7.5 | 与联合治疗相关的新的安全性数据 | E2F |
| 8 | 非干预性研究的结果 | E2F |
| 9 | 其他临床试验和来源信息 | E2F |
| 10 | 非临床数据 | E2F |
| 11 | 文献 | E2F |
| 12 | 其他定期报告 |  |
| 13 | 对照临床试验中缺乏疗效 | E2F |
| 14 | 最新披露的信息 | E2F，如果报告覆盖同一报告周期并同时递交 |
| 15 | 新的、正在评价的或已关闭的信号概述 |  |
| 16 | 信号和风险评估 |  |
| 16.1 | 安全性问题总结 |  |
| 16.2 | 信号评价 |  |
| 16.3 | 风险和新信息的评估 |  |
| 16.4 | 风险特征 |  |
| 16.5 | 风险最小化措施的有效性（如适用） |  |
| 17 | 获益评估 |  |
| 17.1 | 重要的基线有效性／疗效信息 |  |
| 17.2 | 新确认的有效性／疗效信息 |  |
| 17.3 | 获益特征 |  |
| 18 | 批准适应症的获益-风险综合分析 |  |
| 18.1 | 获益-风险背景-医疗需求和重要的替代方案 |  |
| 18.2 | 获益-风险分析评价 |  |
| 19 | 结论和措施 | E2F |
| 20 | PBRER附件 |  |

**附件E –准备PBRER可能用到的信息来源示例**

此列表并非要包括所有信息来信，MAH可使用其他数据来源在PBRER中提供安全性和有效性/疗效数据以对获益-风险概况进行评估，适用于产品及其已知的和重要的新出现的获益和风险（参见简介第1.3节，PBRER的范围中可用信息的来源）。

可在准备PBRER时用于获益-风险（如相关）评估相关的潜在信息来源的示例包括但不限于：

* 非临床研究；
* 临床试验，包括未批准适应证或人群研究；
* 自发报告（例如关于MAH的安全性数据库）；
* MAH主办的网站（更多信息参见ICH E2D指南，上市后安全性数据管理：快速报告的定义和标准）
* 观察性研究，如注册登记研究；
* 产品使用数据和产品使用信息；
* 发表的科学文献或摘要的报告，包括科学会议上提供的信息；
* 未发表的手稿；
* 主动监测系统（如哨点）；
* 系统性审查和荟萃分析；
* 授权合作伙伴、其他申办者或学术机构／研究网络提供的信息；
* 患者支持项目；
* 产品质量调查；
* 来自监管机构的信息。

**附件F -信号和风险在PBRER章节中的对应。**

N

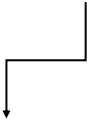
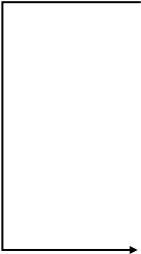
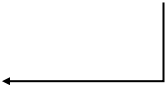
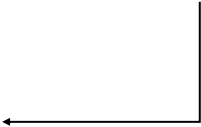
潜在或已识别风险1213

Y

N

PBRER中无需进一步描述

第19章



第19章



现有信息来源的安全性数据

以前确认的风险？

检测到安全性信号？

新信息构

成信号？

PBRER中无需进一步描述

N

Y

Y

安全性信号-第15章5

Y

已关闭的？

N

正在评价的安全

性信号第15章

节15

第16.2节5

第16.3节

关于既往已识别/

潜在的风险或缺失信息的新信息

被驳回信号

重要的？

Y

第16.4节5

对获益-风险评估关键？

Y

第18.2节

提出措施？

N

Y

考虑更新E2E文件（如适用）

酌情更新RSI。

N

N

1. 术语有效性和疗效不是标准化术语，在某些地区具有不同的含义。参见第2.6节。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 根据本文件的目的，术语“授权”和“已授权”是指临床试验，术语“批准”和“批准”是指上市申请。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 本指导原则不应局限在药品获益-风险评估中提供的信息范围。请参考已递交PBRER的国家和地区的适用法律和法规。 [↑](#footnote-ref-3)
4. “部分暂停”可以包括几种情况（例如：暂停重复剂量研究，但继续进行单剂量研究；暂停一种适应症的试验，但继续进行另一种适应症的试验；和/或暂停试验中的特定剂量方案，并继续进行其他给药剂量方案）。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 大纲示例可参见 ICH E3和 CIOMS VII [↑](#footnote-ref-5)