

《以患者为中心创新药研发统计方法学技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

为了完善和细化近年来中心已发布的以患者为中心药物研发指导原则中提出的研发策略，解决研发过程中的实际问题，如采用何种实施路径，如何使用临床结局评估(COA)工具进行有效性评估，从而支持获益-风险评价，逐步建立合理使用 COA 作为有效性证据支持药品上市申请的技术评价体系，本指导原则从总体实施路径的角度出发，提出以患者为中心创新药物研发的概念化与测量及关键问题考虑，指导申办者在药物注册研究中合理选择、开发、应用、解读 COA 终点，为开展以患者为中心的创新药物研发提供统计方法学技术参考。

二、起草过程

本指导原则自 2024 年 11 月正式启动，成立起草小组。

2024 年 12 月至 2025 年 1 月，起草小组与业界专家就 PFDD 统计方法学相关内容进行了专题研讨及调研。

2025 年 5 月，起草小组召开专家讨论会，确定稿件框架及主要内容。

2025 年 6 月，围绕确定的框架，结合前期调研报告和专家讨论情况完成初稿。

2025年7-9月，征求中心相关专业、核心专家意见，根据意见进一步修订稿件。

2025年9月，召开专家讨论会，根据意见进一步修订稿件。

2025年10月-2026年2月，再次根据核心专家意见、定向意见进一步修订稿件。

2026年3月，召开线上专家讨论会，根据意见修改稿件。

2026年4-5月，经药审中心内部征求意见与审核，完成稿件修改，最终形成《指导原则》征求意见稿。

三、起草思路

指导原则强调以患者为中心理念应贯穿药物研发全流程，鼓励从多维度评价药品的风险获益，按照实施路径的顺序依次阐述患者体验的概念化与测量、COA工具的选择开发验证、使用COA作为临床试验终点、统计分析的考虑等内容。深入讨论在关键性临床研究中合理使用COA终点作为关键疗效终点（包括主要终点，（关键）次要终点，或者是与患者疗效有较强相关性的需要纳入说明书的其他终点）支持药品的获益-风险评估COA的适用性及合理性、最小临床意义个体内变化等关键指标的统计方法。

四、主要内容

本指导原则分为七个章节，参考文献和中英文词汇对照表，按照概述、实施路径、患者体验的概念化与测量、COA

工具的选择开发验证、使用 COA 作为临床试验终点、统计分析的考虑、与监管机构的沟通分开阐述。主要内容包括：

第一章为“概述”，主要阐述了本指导原则的起草目的，同时明确适用范围。

第二章为“实施路径”，主要描述 PFDD 理念下如何从疾病背景调查开始，经过提炼核心构念和使用场景概念化临床获益和风险，辅助选择、改良、开发测量工具，从而获得“符合预期”的 COA 工具，并在此基础上评估患者获益的整体路径。

第三章为“患者体验数据的概念化与测量”，内容包含如何构建可靠的总体性概念框架，包括患者疾病体验概念模型和患者疾病体验测量模型两部分，阐述了在特定的使用场景中，如何将对患者重要的测量概念与选定的 COA 相联系，其中包括与疾病相关的核心构念及其对应的测量方法和评分。

第四章为“COA 工具的选择、开发、验证”，介绍了 COA 的适用性和合理性。从直接采用成熟 COA 工具，改良现有 COA 工具和构建新的 COA 工具三个方面阐述如何完成对工具的转换和验证，以充分评估计划使用的 COA 与构建的总体性概念框架的适配程度。

第五章为“使用 COA 作为临床试验终点”，介绍了特定情境下使用单一或多个 COA 评分构建终点的考虑，讨论常

见终点类型的关键问题，如指标类型和终点评价时间点，并阐述了支持 COA 终点可解释性的证据收集方法。

第六章为“统计分析的考虑”，介绍了终点分析方面的一般考虑，并且结合 PFDD 特点介绍了缺失数据处理和多重性问题处理。本章还终点对评估治疗相关的获益-风险时，统计学意义和临床意义的解读提供了建议。

第七章为“与审评机构的沟通”，鼓励申办方在整个研究过程中与审评机构进行多次沟通，逐步确定最终纳入关键研究的 COA 终点，并提供相关验证证据，以确保其既符合研究目标，又能满足监管要求。

五、其他需要说明事项

无。