E2C（R2）专家工作组

ICH E2C（R2）指导原则：

定期获益-风险评估报告疑问与解答

问答

E2C（R2）问答

采纳于 2014 年 03 月 31 日

国际人用药品注册技术协调会

瑞士日内瓦，Route P.O Box 1894，1215

电话： +41 (22) 710 7480- *admin@ich.org, http://www.ich.org*

为了促进 E2C（R2）指南的执行，ICH 专家开发了一系列疑问与解答：

E2C（R2）疑问与解答

文件历史

编码	历史	日期
E2C（R2）疑问与解答	由 ICH 指导委员会在流程第 4 步批准	2014 年 3 月 31 日

参考

ICH E2C（R2）　　定期利益-风险评估报告　　2012 年 12 月

法律声明：本文档受版权保护，只要 ICH 的版权始终得到承认，在公众许可协议下可以随时使用、转载、并入其他作品、改编、修订、翻译或分发。如果对原始文件作任何改编、修订或翻译，必须采取合理步骤，明确标注、界定或以其他方式识别对原始文件作出的更改。必须避免 ICH 认可或赞助对原始文件的改编、修订或翻译的印象。

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、损害赔偿或其他责任概不负责。

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. 介绍 4
2. 一般指南 5
3. 模块格式 7
4. 国际诞生日 11
5. 成熟产品 12
6. 参考信息 12

1. 介绍

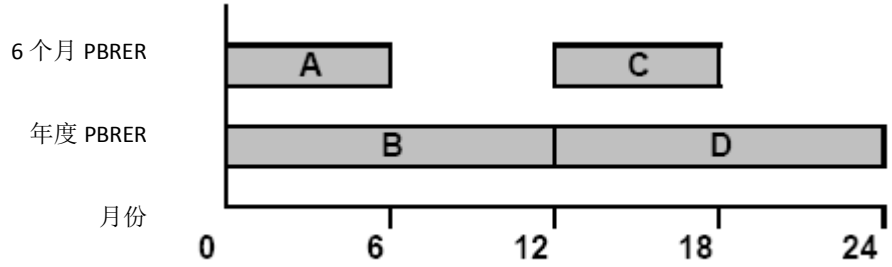
ICH E2C（R2）指南：定期利益-风险评估报告（PBRER）旨在成为 ICH 区域中已上市产品的定期利益-风险评估报告的通用标准。ICH E2C（R2）指南[1]引入了与传统的定期安全性更新报告（PSUR）的进展相关的新概念，从一个时间段的安全性报告发展为累积的利益-风险报告。它的重点从个例安全性报告转变为累积的数据评估。此外，扩大范围增加了在报告中整合信息的需要。

统一技术要求的好处只有在 ICH 区域以一致的方式执行和解释指南时才能实现。2012 年 11 月，ICH 指导委员会赞同设立一个关于 E2C（R2）的执行工作组（IWG），以协助本指南的执行。ICH E2C（R2）IWG 已经起草了这个疑问与解答（Q&A）文件，以支持本指南在实践中的执行。它旨在促进 PBRER 在实践中的执行，包括在处理新的定期安全性报告的一些更新颖方面时要考虑的几点。

[1] ICH E2C（R2）指南可在 http://www.ich.org/home.html 上获取。

E2C（R2）疑问和解答

2. 一般指南

#	批准日期	疑问	解答
2.1	2014 年 3 月	如果多个国家或区域的报告时间段不同，上市许可证持有者（MAH）如何处理 PBRER 的提交？	在 MAH 正在向不同监管机构以 6 个月和一年的时间段准备 PBRER 的情况下，可能会将 6 个月周期的 PBRER 提交为含有 12 个月时间段数据的最新 PBRER（以满足年度周期的第二个 6 个月时间段）（参见指南下文的图 2）。如果产品在一个区域为 6 个月的周期，而在另一个区域为 3 年的周期则也是如此。然而，MAH 应该始终与相关监管机构讨论这种方法的可接受性，并指出这种方法不是尝试修改当地的报告周期，而是一个使用 12 个月的文件来实现较短报告期的机会。 图 2：6 个月和年度 PBRER 的提交  区域 1 要求提交 6 个月的 PBRER，接收 PBRER A、B、C 和 D（假设与相关监管机构已达到一致一意见）。

			区域 2 要求提交年度 PBRER，接收 PBRER B 和 D。
2.2	2014 年 3 月	总结性桥接报告与补遗报告仍能提交吗？	如果遵循 ICH E2C（R2），将不再提交总结性桥接报告与补遗报告。每个报告是独立的，不依赖于报告所覆盖的时间段，而是反映 MAH 目前获取的新的累积信息。
2.3	2014 年 3 月	PBRER 中何处可以展示关于产品的标签外使用的信息？	PBRER 应根据药品的所有用途，包括参考产品信息之外的用途（通常称为非标签使用）报告安全性信息的评估。虽然利益-风险评估应在批准的适应症上进行，但风险评估考虑到产品的所有用途至关重要。 指南的章节 1.3（PBRER 的范围）表明，关于来自于与批准适用症之外的用途相关的数据得出的药品安全性知识，在已获得、相关并且适当时，应在风险评估的讨论中反映。在批准适应症之外的使用的潜在信息来源的举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、药物利用数据/研究和已发表的文献。 关于标签外使用的特定信息可以在 PBRER 的以下章节中包括： ● 章节 5.2（上市后使用经验中的累积患者暴露和时间段内患者暴露），段落 3（其它批准后使用） MAH 应简要说明与安全性数据的解读有关的使用模式。这可以包括关于标签外使用的信息，包括临床指南是否支持此类使用、是否有临床试验证据、或缺乏已批准的替代治疗。为了鉴别使用模式是否超出参考产品信息的条款，MAH 应使用在 PBRER 的数据锁定点（DLP）时有效的参考产品信息的适当章节（例如，已批准的适应症，禁忌证）。有关参考产品信息文件选择的要点，请参阅疑问 6.1。 ● 章节 15（信号概述：新出现的、正在进行中的或已关闭的）和 16（信号和风险评估）。

			MAH 应该在这一章节中包括关于在产品的所有使用中发现的信号和风险。 ● 章节 8.2（利益-风险分析评估） 尽管利益评估仅限于已批准的使用（见指南的章节 17），但总体利益-风险评估应考虑到与该产品的所有使用相关的风险。
2.4	2014 年 3 月	在准备 PBRER 时什么样的信息来源可被使用？	

3. 模块格式

#	批准日期	疑问	解答
3.1	2014 年 3 月	PBRER 的模块化格式有助于使用其他法规文件中的信息。当其它文件的 DLP 不同时，如何重复使用信息？	如果法规文件是在不同时间撰写的，则可能并不总是可以重复使用章节，因为不同时间段的信息可能会变化。例如，当 PBRER 是 6 个月周期而“开发安全性更新报告”（DSUR）是年度周期时，可能会出现这种情况。来自 6 个月的 PBRER 的一些信息可以作为填写年度 DSUR 中的相应时间段信息章节的基础。指南的附录 D 列出了可与其它法规文件共享的 PBRER 章节。
3.2	2014 年 3 月	MAH 在协调准备 DSUR 和 PBRER 时应考虑哪些现实要点？	根据撰写时可获得的信息的性质，MAH 或许能使用多个文档中的信息。MAH 应首先确定 MAH 计划产生的每种类型报告的时间段和周期。 MAH 应评估其它最近提交的报告（例如 DSUR）可以用作数据源的程度。 根据国际诞生日（IBD），MAH 可以通过同步不同文件的 DLP 来促进 PBRER 及其它文件的规划和产生。MAH 必须获得相关监管机构的同意才能同步 DLP，这样可

			以使 MAH 重复使用其它文件中的信息。 如果确定没有新的重要信息，MAH 可以考虑重新使用最近提交的文件中的一些章节，几乎不用修改。 如果有新的重要信息，MAH 应该检查最近提交的文件中的章节，并提供源信息的更新、轻微修订或全部修订。 读者还可以参考本指南的章节 2.8.1（IBD 和 DLP）和附录 D。表 1 提供了进一步阐述。

表 1　PBRER 与 DSUR 之间共享的内容

该表旨在补充附录 D（可能与其它监管文件共享的 PBRER 章节列表），并列出了提出的共享章节。要包括在这些章节中的信息用于在诞生日与 DLP 一致时，在 PBRER 和 DSUR 之间共享内容。此外，该表还标识了可被视为 PBRER 中相应章节的信息源的其它 DSUR 章节，反之亦然。内容共享有助于模块化方法，确保文档的一致性，并尽可能避免重复的工作。MAH 应审查被分享或用作数据来源的信息，以确保它是最新和准确的，并反映其使用报告的监管需求。

DSUR中的章节号	**DSUR中的章节抬头（E2F）**	**PBRER中的章节号**	**PBRER中的章节号（E2C(R2)）**
2*	全球上市批准状态	2*	全球上市批准状态
3*	在报告期内因安全性原因而采取的措施	3*	在报告期内因安全性原因而采取的措施
6.1*	在开发项目中的累积受试者暴露	5.1*	在临床试验中的累积受试者暴露
6.2*	在上市后使用经验中的患者暴露	5.2*	在上市后使用经验中的累积患者暴露和时间段内患者暴露（注意：PBRER中的累积暴露在DSUR章节6.2中可考虑）
7.1	参考信息	6.1**	参考信息
7.3*	严重不良事件的累积总结表	6.2*	临床试验中的严重不良事件的累积总结表
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*	试验药物的其它治疗性使用	7.4*	试验药物的其它治疗性使用
8.5*	与联合治疗有关的新安全性数据	7.5*	与固定联合治疗有关的新安全性数据
9*	非干预性研究的安全性发现	8*	非干预性研究的安全性发现
10*	其它临床试验/研究的安全性信息	9.1*	其它临床试验
11	上市后使用经验中的安全性发现	15**	信号概述：新出现的，正在进行中的，或已关闭的
9.2**		用药错误	
5.2 (段落3)**		其它批准后使用	
12*	非临床数据	10*	非临床数据
13*	文献	11*	文献
14***	其它DSUR	12	其它定期报告
15*	缺乏有效性	13*	对照临床试验中缺乏有效性
17*	最新信息	14*	最新信息
18.1	风险评估	16.2**	信号评估
16.3**		风险和新信息的评估	

16.4**		风险的表征	
18.2	利益-风险的考虑事项	18.2**	利益-风险分析评估
19	重要风险的总结	16.1**	安全性问题的总结
20*	结论	19*	结论和行动

* ICH E2C（R2）附录D中列出的章节可以与其它法规文件共享。

** 可以用作DSUR的信息来源的PBRER章节。

*** 可以用作PBRER的数据来源的DSUR章节。

4. 国际诞生日

#	批准日期	疑问	解答
4.1	2014 年 3 月	当过渡到 PBRER 时，MAH 如何处理当前 DLP 与 IBD 的新定义不同步的药品？	指南中 IBD 的定义是指任何含有活性物质的任何产品在世界任何国家/区域任何公司的首次上市批准的日期。许多国家都有规定，无论是通过正式法规还是非正式的指南，MAH 都能将 PBRER DLP 与 IBD 同步。MAH 应咨询相关的当地/区域法规以获取更多信息。还应联系相应的监管机构，并根据需要向 IBD 要求将 PBRER DLP 调整为 IBD。是否批准这些要求由每个监管机构酌情决定；经验表明，大多数监管机构愿意这么做以便国际范围内统一。
4.2	2014 年 3 月	MAH 如何基于指南中 IBD 的定义确定产品的 IBD？	准则中 IBD 的定义是指任何含有活性物质的任何产品在世界任何国家/区域任何公司的首次营销批准的日期。如果 MAH 没有关于产品的实际 IBD 的信息，MAH 应首先参考一些区域开发和上市销售的诞生日列表。如果产品未被包括在任何列表中，MAH 应向监管机构提出基于该物质的最早已知上市批准的出生日期，然后获得监管机构的同意。

4.3	2014 年 3 月	如何将 DSUR 的药物开发国际诞生日与用于 PBRER 的 IBD 统一？	如 ICH E2F 指南（DSUR – 章节 2.2）所述，如果需要，MAH 可以根据 PBRER IBD 提交 DSUR。在同步 DSUR 和 PBRER 的 DLP 时，下一个 DSUR 所覆盖的时间段不得超过一年。MAH 必须获得相关监管机构的同意才能同步 DLP。

5. 成熟产品

#	批准日期	疑问	解答
5.1	2014 年 3 月	有些产品的历史信息缺乏可能会带来挑战。在准备这些产品的 PBRER 时，MAH 应如何准备应包括累积信息的章节？	MAH 应提供准备 PBRER 时可获得的所有信息。MAH 应指明哪些信息未能获得，并充分解释原因。例如，如果未能获得精确的累积临床试验暴露数据，则 MAH 应该从累积数据中解释任何数据遗漏的数据。当一个已上市多年的产品的原始临床研究报告无法访问时，建议 MAH 根据从公开的数据来源获得的信息，例如已发表的文献，介绍其有效性/效力。
5.2	2014 年 3 月	仿制药的 PBRER 是否应包括关于活性物质的信息？	该指南适用于国家/区域法律法规要求提供仿制药的 PBRER 的仿制药。为仿制药准备的 PBRER 应遵循指南中所述的相同格式和内容。信息来源可以包括可用于活性物质的信息（可用信息来源是 MAH 可能合理获得的信息，并且与评估安全性或利益-风险概况相关[另见附录 E 可能信息来源的示例，可用于准备 PBRER 的信息]）。另请参阅 ICH E2C（R2）章节 1.3（PBRER 的范围）。

6. 参考信息

#	批准日期	疑问	解答
6.1	2014 年 3 月	MAH 应选择哪些参考产品信息来制备	指南章节 2.4 提供了关于参考信息的指南，包括各国或区域的适应症不同的情况。

		具有相同活性物质但适用症不同的不同产品的 PBRER？	PBRER 应涉及所有含有该活性物质的产品的共同方面，其中涉及具体配方和适应症的亚章节。例如，考虑一种正在为可用于治疗哮喘和慢性阻塞性气道疾病（吸入器），鼻炎（鼻内喷雾），克罗恩病（口服）和溃疡性结肠炎（栓剂））的皮质类固醇制备 PBRER 的情况下，MAH 应指定单一参考产品信息文件，实际上通常是公司核心数据表（CCDS）。然而，如果产品没有 CCDS，则 MAH 应使用最全面的本地处方文本。
6.2	2014 年 3 月	在准备 PBRER 时，MAH 应在何处包括关于超出当地标签中已批准的适应症的使用模式的信息，包括参考产品信息覆盖所有已批准适应症的情况?	如果使用模式表明产品目前的使用模式超出了正在提交其 PBRER 的一个或多个国家或区域的当地标签，MAH 应在 PBRER 的章节 5 中注明被视为标签外使用的那些国家或区域。如果使用模式产生安全信号，MAH 应将其包含在信号列表（章节 15）中，并在 PBRER 的其它相关章节中说明。

7. 暴露数据

#	批准日期	疑问	解答
7.1	2014 年 3 月	对于已上市销售多年的产品，MAH 应提供什么样的历史临床试验的暴露数据？	指南的章节 3.5.1 描述了 MAH 应提供的信息。如果无法获得准确的暴露，MAH 应提供其最佳估计，表明其依据以及这一估计值的基础假设。
7.2	2014 年 3 月	根据指南，PBRER 的章节 5.2 应包括通过各种参数（如适应症，性别，年龄，剂量，配方和区域）呈现的上市后使用经验中的患者暴露情况。该指南还指出，应提供有关特殊人群使用的详细资料。当 MAH 无法获取这些分组中的数	MAH 应该做出合理的努力，以获得准确和完整的上市后暴露数据。潜在来源包括但不限于销售数据、注册和健康数据库。 如果可获得，MAH 应在 PBRER 的章节 5.2 中提供这些数据，并描述有关数据准确性的任何限制。如果无法获得数据，MAH 应该说明这一点，并指出原因。

		据时，MAH 应如何遵守此要求？	

8. 总结表

#	批准日期	疑问	解答
8.1	2014 年 3 月	指南章节 3.6.2 中参考的表格应该仅包括含有与 PBRER 中展示的产品中所含的活性物质相同的试验药物的干预性临床试验期间采集的严重不良事件（SAE）吗？	指南章节 3.6.2 参考的 PBRER 表格应仅包括由 MAH 申办的、含有与 PBRER 中展示的产品中所含的活性物质相同的试验药物的干预性临床试验期间采集的 SAE。该表格应包括由 MAH 申办的所有此类临床试验的数据，不限于研究批准适应症、批准剂量、批准人群和批准配方的临床试验数据。表格还应包括其主要目的是确定、表征或量化安全性风险，或确认安全性特征的临床试验得出的数据。此外，如果相关和/或适当，表格应包括来自研究未经批准的剂量，或者用于未经批准的适应症或未曾研究的人群的临床试验的 SAE。 采用与 PBRER 中展示的产品相同的活性物质的试验药物的临床试验产生的任何安全性信号或其它重要的安全信息应在 PBRER 的适用章节中进行总结，以便充分表征已上市产品的持续安全性特征。如果与已上市产品有关，研究未经批准的适应症、新配方、未曾研究的人群或剂量的临床试验的任何发现应被纳入。
8.2	2014 年 3 月	在某些情况下，作为 PBRER（产品 A）主题的产品可能已被用作对于另一种产品（产品 B）的临床试验的参比产品。对于产品 B 进行的临床试验中，与产品 A 相关的 SAE 是否应包含在产品 A PBRER 中的 SAE 累积表的比较列中？	不行。最适当的是 MAH 应总结出产品 A 的任何临床重要的安全性发现，这些发现来自于 PBRER 章节 7.1、7.2 或 9.1 中产品 B 的临床试验（取决于 MAH 是否为试验项目的申办方提供信息）。“指南”章节 3.6.2 中的术语“参比品”是指在作为 PBRER 主题的产品的临床开发计划中用作参比品的其它药物。 同样，产品 B 的 MAH 在准备产品 B 的 PBRER 时，应在比较列中包含在产品 B 的临床试验中用作参比品的产品 A 的 SAE。参见指南附录 B 的表 6，其提供了来自临床试验的 SAE 的累积列表的示例。

8.3	2014 年 3 月	MAH 在 SAE 总结表中是否应包任在不由 MAH 申办的研究（例如研究者发起的试验）中采集的 SAE?	一般来说，MAH 在 SAE 总结表中仅包括由 MAH 申办的、并且该药作为试验药物或活性参比药物的临床试验期间报告的 SAE（另见疑问 8.1）。 MAH 应在 PBRER 章节 9.1 中概述不由 MAH 申办的临床试验的重要安全性信息。如果适用，MAH 应在 PBRER 的第 15 至 18 章节中提供进一步的信息和评估。 为了透明度，如果 MAH 从不由自己申办的临床试验中收到 SAE 病例报告，MAH 应在 PBRER 章节 6.2 中提供声明，但 MAH 不应将这些报告纳入 SAE 总结表。 然而，重要的是要注意，在某些情况下，MAH 可以代表执行使用了 MAH 的已上市产品的临床试验的第三方，承担申办方的职责。在这种情况下，由这些试验产生的任何 SAE 都应包括在适用的 PBRER 的 SAE 总结表中，并在表格背景中描述（PBRER 章节 6.2）。
8.4	2014 年 3 月	关于上市后数据来源的总结表，MAH 应列出可能包括多起事件的所有事件或所有病例报告吗？应在病例水平或事件水平反映严重性吗？	MAH 应包括来自上市后来源的 ADR 列表中的病例的非严重和严重药物不良反应（ADR），如指南中的表 7 举例。 在总结表中应该按事件水平反映严重性。

9. 临床试验

#	批准日期	疑问	解答
9.1	2014 年 3 月	应从随机临床试验和联合开发合作伙伴提供的其它安全性信息或研究者发起的试验中收集哪些细节？	从来自 MAH 申办的临床试验以外的来源获得的信息应在章节 9.1（其它临床试验）中简要总结。如果有来自这些来源的新的重大安全性或有效性发现，提供更多的细节可能是适当的，例如，为了支持以后在报告中作更全面的评估。

9.2	2014 年 3 月	PBRER 的章节 7.4 是否旨在从其它治疗用途的临床试验中获取临床上重要的安全性信息，还是旨在从“遵循特定方案且进行征求报告的、由 MAH 执行的其他项目”中获取安全性信息？	PBRER 的章节 7.4 应包括 MAH 根据特定方案进行的其它项目（例如，扩展用药项目，同情使用项目，特殊患者使用，单例患者试验性新药[IND]应用，治疗 IND 和其它有组织的数据采集）的临床重要安全性信息。MAH 应该总结从 PBRER 中展示的产品的其它治疗用途进行的临床试验产生的重要安全性信息（例如，用于新适应症的 IIIb 期临床开发项目）。这些信息应根据适用的情况归纳在 PBRER 的章节 7.1、7.2 和 9.1 中，具体取决于 MAH 是否是提供信息的试验项目的申办方。

10. 非临床数据

#	批准日期	疑问	解答
10.1	2014 年 3 月	PBRER 章节 10 仅参考 MAH 申办的非临床研究，或是还参考其它研究，包括那些文献中发现的研究？	目的是 PBRER 章节 10 应总结或参考在报告期内执行和/或报告的所有非临床研究产生的重要安全性发现，无论是由谁申办和/或进行的研究。如果这种发现来自于由其他组织进行并发表在文献中的非临床研究，则 MAH 应在章节 11（文献）中总结，并在章节 10（非临床数据）中提供适当的交叉参考，链接到章节 11。以这种方式，可以避免不必要的重复信息。

11. 文献

#	批准日期	疑问	解答
11.1	2014 年 3 月	指南的章节 3.11 指出“本节应总结新出现的重要安全性发现，无论是在同行评审的科学文献中发表，还是作为未发	PBRER 章节 11 应总结与 PBRER 中展示的产品相关的所有新的重大安全性发现。这可能包括与该产品的相同活性物质有关的安全性发现，但不一定是 MAH 销售的品牌。因此，指南表明，由于 PBRER 而进行的文献检索的范围应该大于个例不良反应

		表的手稿提供，只要与报告期内 MAH 获悉的批准药品相关。”此处的短语，“与批准药品相关”是指活性物质还是具体的商品名？	病例（例如由于加速报告的目的），并且如果相关，PBRER 应该阐述关于同类活性物质的信息。
11.2	2014 年 3 月	指南的章节 3.11 指出“由于 PBRER 而进行的文献检索的范围应该大于个例不良反应病例”，MAH 应在这一更广泛的检索中包括什么？	PBRER 章节 11 应总结与 PBRER 中展示的产品相关的所有新的重大安全性发现。这可能包括与该产品的相同活性物质有关的安全性发现，但不一定是 MAH 销售的品牌。因此，指南表明，由于 PBRER 而进行的文献检索的范围应该大于个例不良反应病例（例如由于加速报告的目的），并且如果相关，PBRER 应该阐述关于同类活性物质的信息。

12. 缺乏有效性

#	批准日期	疑问	解答
12.1	2014 年 3 月	PBRER 章节 13 的范围是否仅包括对照临床试验？	不是的。尽管指南章节 13 的标题是“对照临床试验中的缺乏有效性”，但这一章节的目的是应包括在报告期内执行或完成的、来自所有类型的临床试验的缺乏有效性的数据。
12.2	2014 年 3 月	临床试验中缺乏有效性应在 PBRER 章节 13“旨在治疗或预防严重或危及生命的疾病的产品”并在关于非危及生命的疾病的章节 7 中加以阐述。应该使用哪些参数来确定药物治疗的是危及生命或非危及生命的疾病？	确定什么是不是危及生命的疾病或病症是医学判断的问题。主要考虑因素是发病率和死亡率，这是疾病的潜在后果。指南的章节 3.13 提供了一个例子，即急性冠状动脉综合征，以说明可能被认为是严重或危及生命的病症，这里的关键考虑是缺乏有效性可能会对接受该产品治疗的人群造成重大风险。

13. 信号和风险评估

#	批准日期	疑问	解答
13.1	2014 年 3 月	指南的部分章节参见讨论“重要安全性信息”；这可能会根据对重要词的解释而有很大差异。指南对 PBRER 背景下的重要安全性信息的预期意图是什么？	重要的安全性信息尚未定义，因为这是一个判断的问题。例如，它可能包括在评估时可能会影响对产品安全性的了解或通过产品标签呼吁沟通的信息。它可能包括有助于识别新信号的数据。它还可以提供支持或驳斥信号的信息。
13.2	2014 年 3 月	该指南指出，PBRER 应在章节 6 至 14 中提供与安全性相关的数据和发现。MAH 如何避免在章节 15 和 16 中重复数据，以及在 b）提供足够的细节来证实结论？	**a） 在 PBRER 中避免重复的考虑要点** 虽然在 PBRER 的不同章节不能完全避免重复信息，并且有时重复是适当的，MAH 可以考虑在其内部模板/指导文件中向其工作人员提供指示，以尽量减少这种重复。这些说明可能建议交叉参考最初提交数据的 PBRER 的早期章节。然而，MAH 不应该过度使用交叉引用，因为这可能会妨碍向读者传达明确的信息。 PBRER 的章节 6 至 14 旨在仅提供这些章节涵盖的各种来源的数据或发现。相比之下，章节 15 和 16 旨在对章节 6 至 14 的重要数据和结果作出相关的解释和评估。 例如，如果 MAH 根据在报告期内发表的文献报告来确定新的和正在进行的信号，则 MAH 应该在章节 11（文献）中总结文献报告，并且所识别的安全性信号应包含在章节 15（信号概述）中的总结表中。如果 MAH 根据报告期内已完成的随机临床试验结果驳回正在进行的安全性信号，则 MAH 应简要总结章节 7.1（已完成的临床试验）中的相关研究发现。此外，MAH 应更新章节 15 信号列表中信号的状态，并对章节 16.2（信号评估）中的新增和累积数据进行严格分析。这种

			综合分析应包括 MAH 关于驳回信号的理由和结论。对章节 16.2 中讨论的驳回信号的分析不应该完全重复章节 7.1 中的发现，而应提供一个侧重于评估和解释这些发现的高级别总结。类似地，章节 16.2 和 16.3 中的总结分析不应在 PBRER 的章节 16.4（风险表征）中重复。 指南附录 C 提供了信号制表的格式，包括两个举例；附录 F 提供了有关将信号和风险映射到适当的 PBRER 章节的进一步指南。 **b）在 PBRER 的章节 15 和 16 中提供充分细节的考虑要点** **一般考虑事项：** 如指南章节 2.5 所述，MAH 应根据所提出的发现的临床意义来定制其提供的结果（章节 6 至 14）和评估章节（章节 15 和 16）的详细程度；这涉及到医学和科学的判断。详细程度应足以证实 MAH 的结论和采取或提出的任何行动。在这些章节中，MAH 应更详细地讨论具有重大医疗影响或要求更深入地评估因果关系的研究结果。 **特定章节的考虑事项：** **章节 15：信号概述** MAH 应在汇总表中提供在报告期内正在进行和关闭的信号的概述。指南的附录 C 提供了一个包含高级别信息的示例汇总表，而不是详细的数据。对于在报告期内关闭的信号，MAH 应对表中出现的信息进行补充，并对章节 16.2 中的已获得数据进行总结评估。当监管机构要求在 PBRER 中监测和报告某一特定课题（不被视为信号）时，如果是阴性的，MAH 应在这一章节中总结分析结果。 **章节 16.1：安全性问题的总结** 对于这一课题的讨论，请参见疑问 13.4 的解答。

			在 PBRER 的章节 16.2 和 16.3 中，MAH 应包括足够的信息和对已获得数据的解读，使审查人员能够了解 MAH 作出结论和行动（如果采取或提出）的理由。 在章节 16.2 中，MAH 应该对支持或反对可能的因果关系的现有证据作出明确的评估。所提出的分析的重点应该支持 MAH 如何得出以下结论： ● 根据反对因果关系的现有证据驳回信号。 ● 信号已成为一个已确定风险（有足够的关联证据）。 ● 信号成为一个潜在风险（有一些依据怀疑有关联，但这一关联还没有得到确认）。 章节 16.3 应包含与之前已认识到的但尚未被包含在章节 16.2 中的风险（即当新信息本身不构成信号时）相关的新信息。这应包括关于重要风险的信息、重要缺失信息的更新、以及未被归类为重要风险的信息更新。新信息可能是对之前已认识到的风险的监管要求作出回应。虽然 MAH 应提供简明扼要的信息，但应确保摘要中包含足够的细节，以允许监管机构审查人员确定信息是否对了解风险和/或其特征有影响。 **章节 16.4：风险的表征** 在 PBRER 章节 16.4 的风险表征中，MAH 应考虑风险是否属于重要风险。如果不频繁、非严重、可逆、易于管理并且对个体患者或公众健康没有重大影响，则风险可能不属于重要风险。即使是常见的 ADR，如果它与临床显著不良后遗症无关，则不属于重要风险。 与章节 15、16.2 和 16.3 不同的是，章节 16.4 仅涵盖重要的风险。在章节 16.4 中，MAH 应提供在指南中概述的参数的更详细信息，以说明为什么风险应被视为重要风险。

13.3	2014 年 3 月	当监管机构要求在 PBRER 中监测和报告某一特定课题时，如果 MAH 总结了分析结果，那么应放在 PBRER 中的何处？	如果 MAH 确定特定课题构成信号，则 MAH 应将其包括在信号列表中，对其进行评估，并按照通常的方法对 PBRER 中的信号进行总结处理。 如果 MAH 不考虑特定课题构成信号，则 MAH 应总结其对 PBRER 章节 15 中所要求的监测课题的分析。
13.4	2014 年 3 月	指南的章节 3.16.1 规定，PBRER 应包括对该报告期开始时已知的重要风险和缺失信息的总结。但是，对于其现有安全性规范已被提交给不同国家的产品，特定的安全性问题在不同国家或区域有差异也是常见的。 例如，当地的监管机构可能会要求解决某些额外的安全性问题。另外，一个风险被某个区域的监管机构认为是一个重要的潜在风险，也可能被其他区域的监管机构认为是重要的已确定风险。 PBRER（风险表征）的章节 16.4 可能受到同样的影响。MAH 应该如何处理这种情况？	MAH 应根据其它问题的数量或不同区域或国家的监管机构的不同要求来处理这种情况。下面详细介绍一种方法，但在各种情况下可能并不是最佳的。如果 MAH 不确定哪种方法最适合其产品，MAH 应寻求相关监管机构的指导，特别是如果安全性规范方面存在重大区域差异的情况。 处理这种情况的一种方法如下： ● 当 PBRER 将向监管机构提交与之前不同的评估结论，将风险应如何归类（潜在或已确定）或本应在风险管理计划中记录的信息范围为缺失信息时，MAH 可以在安全性问题总结中包括所有风险和缺失信息，并通过脚注澄清仅针对一个国家或区域的注意事项，表明该附加安全性问题适用的国家或地区。 ● 如果某个安全性问题在一个区域被认为是重要的已确定风险，而在另一个地区被认为是重要的潜在风险，那么该风险应该出现在 PBRER 这一章节中的两个类别之下（见下面的样本表）。 ● 除了来自不同监管机构的分类外，MAH 也许希望指出公司在分类各种风险方面的核心地位。 ● 可以使用其他介绍方式，例如在这一章节内，每个区域使用单独的表格，指导原则应是确保清晰透明地提供信息。 ● 下面给出了一个例子：

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>
安全性问题的总结
<table>
<tr><td>重要的已确定风险</td><td>● 重要风险 A [1]
● 重要的风险 B
● 重要的风险 C [2]</td></tr>
<tr><td>重要的潜在风险</td><td>● 重要风险 A [1]
● 重要的风险 D
● 重要的风险 E
● 重要的风险 F [3]</td></tr>
<tr><td>重要的缺失信息</td><td>● 重要的缺失信息 G [4]</td></tr>
</table>
[1] 在欧盟和瑞士被认为是重要的已确定风险；在加拿大被认为是重要的潜在风险。
2. 在日本、韩国和瑞士被认为是重要的已确定风险。
3. 仅欧盟。
4. 仅美国、加拿大和澳大利亚。

如果使用这一方法，在章节 16.1 中列出的所有安全性问题应在 PBRER 章节 16.4 中表征，包括对重要缺失信息进行描述。

从实践的角度来看，如果采用这种建议的方法，PBRER 的章节 16.1 应该在同时提交给不同监管机构的多个 PBRER 中保持通用。因此，这种方法提高了透明度，并避免了在 PBRER 的正文中创建不同的章节以满足不同的监管要求，这可能是区域性的。
</td>
</tr>
<tr>
<td>13.5</td>
<td>2014 年 3 月</td>
<td>在 ICH E2C（R2）指南的章节 3.16.4（风险表征）中，“公众健康影响”被列为可以是表征重要风险时需考虑的一个要点。在为 PBRER 章节 16.4 的目的提供此信息时，MAH 应考虑哪些因素？</td>
<td>这超出了指南和本“疑问及解答”就如何进行公众健康影响评估提供咨询意见的范围，因为实际上这是一项考虑到多重因素和考虑因素的复杂任务。

在 PBRER 的章节 16.4 中，MAH 应对风险的公众健康影响进行评估，作为对 PBRER 目的的重要风险的表征的一部分。在评估个体风险的公众健康影响时，MAH 应考虑以下要点（其目的只是说明而不是综合性的）：产品使用的程度（治疗人群的大小），</td>
</tr>
</table>

			频率和健康后果（包括严重性、可预防性和可逆性的考虑）。 风险的表征应包括考虑对个体患者以及总人群的影响。

14. 风险和获益章节

#	批准日期	疑问	解答
14.1	2014 年 3 月	关于章节 3.16.5（风险最小化措施的有效性），指南的措辞意味着，MAH 应包括与报告期内可用的具体风险最小化措施的效用和/或限制相关的信息。 如果 MAH 在报告期内通过致卫生保健专业人员沟通（或当地等同措施）传达风险，MAH 应该如何处理该风险沟通在 PBRER 中的效用？	报告这些措施的效用是由风险管理计划的标准驱动的，或者是经监管机构同意的。如果结果适用于不同区域，MAH 应在 PBRER 章节 16.5 中包括关于风险最小化措施的效用的信息；否则这些信息应该列入适当的区域附录。

15. 获益评估

#	批准日期	疑问	解答
15.1	2014 年 3 月	术语有效性和效用是什么意思？	由于这些词语的使用在各个区域之间并不统一，所以在指南中使用“有效性/效用”这一短语来澄清临床试验和日常医疗实践中的信息处于 PBRER 中应包括的获益信息的范围。在一些区域，有效性指的是从对照临床试验中获益的证据，而效用是指在日常医疗实践中使用该产品。然而，在其它区域，这个区别是没有的。

			为了 PBRER 的目的，应包括来自临床试验和日常医疗实践的任何相关有效性/效用信息。
15.2	2014 年 3 月	PBRER 章节 17.1（重要的基线有效性/效用信息）应提供哪些有效性/效用信息？	除了指南章节 3.17.1 所提供的指导外，在提交 PBRER 章节 17.1 提出有效性/效用信息时，MAH 不妨考虑以下几点。 MAH 应提供关于批准适应症的相关并且支持 PBRER 章节 17.3 所述的利益表征的任何有效性/效用信息。内容应着重于支持产品利益的重要证据。MAH 可以使用表格、图形和/或叙述性描述来传达此信息。 以下是可能包含在 PBRER 章节 17.1 中的信息的考虑要点的示例： ● 关于产品预期目的和对所治疗人群中每个批准适应症的结局的影响的说明，包括获益的性质（诊断，预防，症状，或改变疾病的治疗）。 ● 包括（但不限于）临床试验数据、系统评价、荟萃分析、临床药理学、相关结局研究的证据。 ● 指南的附录 E 中描述的信息（在准备 PBRER 时可能使用的信息可能来源的示例），MAH 还应考虑以下内容： o 适用于亚人群（例如儿科，老年人，孕妇，易受损人群）的获益证据。 o 关于支持有效性/效用的多个有效性终点的信息。 o 来自各种来源（例如安慰剂对照试验，活性对照试验，荟萃分析，观察性研究）的有效性/效用的证据。 o 重要亚组的趋势、模式和/或获益或无获益的证据。
15.3	2014 年 3 月	章节 17.2（新确定的关于有效性/效用	在 PBRER 章节 17.2 中，MAH 应提供由数据驱动和基于科学的信息。

		的信息）应包括哪些新信息？	构成新信息的是可能会改变已批准适应症中产品的已知利益特征的有效性/效用信息。因此，MAH 不应包括仅确认产品已知的新有效性/效用信息。同样的原则也适用于其中 MAH 提供了在 PBRER 所涵盖的时间段内已获得的新的、临床上重要的有效性/效用信息的摘要的其它 PBRER 章节。 如果来自临床试验的新临床重要有效性/效用信息已被包括在 PBRER 的前几章中，例如在章节 7、9.1 或 13 中，MAH 应包括相关章节的交叉索引，因为它不一定是在其它章节中提供的重复信息。因此，较早的章节可能会包括临床试验设置的新信息，章节 17.2 将重点关注在实际使用条件下的关于有效性/效用的新信息。 此外，MAH 应在章节 17.2 中列出在报告期内批准的新适应症的简明信息。MAH 应提供足够详细的内容以支持 PBRER 章节 17.3 中的利益表征。
15.4	2014 年 3 月	指南章节 3.17.2 规定“除非与已批准适应症的利益-风险评估相关，否则不应包括除已批准适应症之外的其它用途的有效性/效用的新信息。”请提供相关的定义。	关于“相关”难以定义，因为这是一个需要判断的问题。MAH 应考虑与未经批准的适应症相关的新有效性/效用信息是否可能对已批准适应症的利益-风险特征产生影响，如果是，则应相应地总结新信息。
15.5	2014 年 3 月	在 PBRER 的背景下，关键风险和关键利益是什么意思？	关键风险和关键利益是属于整体利益-风险评估的重要内容的利益和风险，可能不一定包括在指南章节 3.18.2 中所述的在 PBRER 中包含的所有重要利益和风险。MAH 应视为关键的特殊风险和利益是一个医学判断问题。
15.6	2014 年 3 月	有没有具体的方法来对利益-风险进行正式的定量或半定量评估？	关于提供关于进行正式定量或半定量分析的具体方法的明确建议超出了指南的范围。如果 MAH 对利益-风险进行了正式的定量或半定量评估，则 MAH 应包括所用分析方法的总结。
15.7	2014 年 3 月	PBRER 可以在当地标签的背景下包括	一般来说，MAH 应在 PBRER 的适用参考产品信息的背景下进行利益-风险评估。本

		利益-风险评估吗？	指南对 MAH 使用区域产品信息作为参考文件作了规定。因此，本指南并不排除在当地标签的背景下进行利益-风险评估的可能性，这很可能是根据特定产品的特定监管机构的要求而发生的。MAH 可以在 PBRER 的适当亚章节内提供评估或作为附录提供。