患者偏好信息在美国医疗产品上市前决策中的应用及启示Δ

任晓悦*，颜建周，丁瑞琳，邵　蓉#（中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心，南京　211198）

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）19-2321-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.01

摘　要　目的　通过研究患者偏好信息在美国医疗产品上市前决策中的应用，为我国患者偏好信息的应用提供借鉴。**方法**　采用文献研究法探究美国患者偏好信息收集与应用的概况、法律依据和参与主体，详细分析患者偏好信息在医疗产品上市前决策中的应用情况，分析我国患者偏好信息的应用现状与挑战，并提出建议。**结果与结论**　美国通过开展多项患者参与项目以及立法推动多主体进行患者偏好信息的收集和应用，将患者偏好信息用于为医疗产品上市前决策提供参考：在研发环节为医疗产品研发和设计提供信息、辅助临床试验设计；在上市审批环节作为FDA上市审批决策的证据之一，用于识别获益大于风险的患者群体，并纳入医疗产品说明书。我国患者偏好信息的应用缺乏更高层级法律文件的指导，尚无针对性的指南文件。建议我国借鉴美国经验，在更高层级的法律文件中明确鼓励患者偏好的研究与应用；针对患者偏好信息的收集与应用制定专门的指导文件；根据我国国情确定监管决策中患者偏好信息纳入的权重和形式。

关键词　患者偏好；药品；医疗器械；上市前决策

Application of patient preference information in premarketing decision of medical products in the United States and its implications

REN Xiaoyue, YAN Jianzhou, DING Ruilin, SHAO Rong (Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for the application of patient preference information in China by studying the application of patient preference information in the premarketing decision-making of medical products in the United States. **METHODS** The literature research method was used to explore the general situation, legal basis, and participants of the collection and application of patient preference information in the United States, analyze the application of patient preference information in premarketing decision-making of medical products in detail, and analyze the application status and challenges of patient preference information in China, so as to put forward suggestions. **RESULTS & CONCLUSIONS** United States has promoted the collection and application of patient preference information through several patient participation projects and legislation. The patient preference information is used to support premarketing decision-making of medical products: providing information for medical product development and design, and assisting clinical trial design in the research and development process; helping to support FDA's marketing approval decisions, identifying patient groups whose benefits outweigh risks, and included in medical product descriptions in the marketing approval process. The application of patient preference information in China lacks the guidance of higher-level legal documents, and there are no targeted guidance documents. It is suggested that China should learn from the experience of the United States and clearly encourage the research and application of patient preference in higher-level legal documents; develop specific guidance documents for the collection and application of patient preference information; determine the weight and form of patient preference information to be considered in regulatory decision-making according to national conditions.

KEYWORDS　patient preference; drug; medical device; premarketing decision

近年来，患者参与药品和医疗器械（以下统称为“医疗产品”）的全生命周期决策受到各国医疗卫生机构和学者的广泛关注。患者对疾病和相关治疗的经验、观点、需求和偏好等信息统称为患者体验数据（patient experience data，PED）[1]，是患者参与决策的重要载体。其中，患者偏好信息（patient preference information，PPI）是指患者针对特定治疗的不同临床结局或其他特性的选择意愿和接受程度的定性或定量评估结果，是对治疗方案的获益和风险权衡结果的表现[1-2]。具体而言，不同

Δ **基金项目**　教育部人文社会科学研究规划基金项目（No. 22YJAZH126）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：医药政策与法规。E-mail：18852079330@163.com

通信作者　教授，博士生导师，博士。研究方向：医药政策与法规。电话：025-86185193。E-mail：shaorong118@163.com

治疗方案在安全性、有效性、经济性等方面存在差异，患者权衡后会基于自身考虑做出效用最大化的选择。患者作为疾病的亲历者、治疗结果的承担者与受益者，对疾病的感受和对治疗方案的需求是最直接、最明确的[3]。在相关决策中考虑患者偏好既符合医学伦理的要求，也是提高医疗服务质量、提升患者依从性和满意度的重要措施[4]。

PPI可作为重要的证据支持医疗产品全生命周期的决策，且只有符合患者偏好研究相关的质量要求并能够为决策提供有效、科学信息的PPI才能作为证据为相关决策提供参考[2]。在医疗产品全生命周期的决策过程中，PPI在医疗产品上市前决策（包括研发和上市审批环节）中的应用至关重要，决定了患者能否获得更符合其需求且有利于提高医疗服务质量的产品。美国和欧盟国家等已关注到PPI在医疗产品上市前决策中的重要性，并开展了PPI收集与证据应用的探索，其中美国在PPI收集及证据的应用方面发布了较为系统的指南，具有较多的实践经验[5]。目前，我国PPI应用于医疗产品全生命周期决策的研究集中在上市前阶段，且正处于初步阶段，美国的经验对我国具有一定的借鉴意义。因此，本文介绍了美国PPI的收集与应用概况、法律依据和参与主体以及PPI在医疗产品上市前决策中的应用等内容，并分析了PPI在我国的应用现状和挑战，以期为我国PPI在医疗产品上市前决策中的应用提供借鉴。

1　美国PPI收集与应用概况

美国早在20世纪80年代就认识到患者参与医疗产品监管决策具有积极意义，但一直未建立起患者参与的科学方法和系统组织[6]。直到2012年美国FDA开展了以患者为中心的药物开发计划（patient-focused drug development，PFDD），自此患者参与医疗产品监管决策更加科学化、系统化，PPI的收集与应用也不断发展。

继PFDD项目后，FDA各部门开展了多项患者参与项目，同时还与外部机构共同合作开展相关项目，旨在促进与患者的交流，将患者观点纳入决策。例如FDA医疗器械和放射健康中心（Center for Devices and Radiological Health，CDRH）针对医疗器械开展了患者偏好计划等患者参与项目[7]；FDA生物制品评价和研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research，CBER）针对生物制品开展了患者参与计划，包括患者输入科学计划（Science of Patient Input，SPI）和罕见病计划[8]。另外，FDA还与临床试验转化倡议合作组织（Clinical Trials Transformation Initiative，CTTI）、Reagan-Udall基金会以及欧洲药品管理局等外部机构开展合作项目，共同促进患者参与医疗产品监管决策[9]。

美国的各项患者参与项目旨在促进PED的科学收集和应用，其中PPI收集和应用的方法学研究及工具探索是关注的重点之一。譬如PFDD收集患者的经验、观点、需求和优先事项，并将有意义的信息纳入药物开发和评估，其目标之一是加强对PPI收集方法的理解与合理使用[10]；CBER也非常重视使用PPI为监管决策提供信息，SPI支持PPI收集方法和工具的研究及数据的监管审查[11]；CDRH更是在2013年就启动了患者偏好计划，其主要目的是开发可用于评估患者对特定医疗器械和疾病的获益和风险偏好的方法，为医疗器械的上市审批决策提供信息[12]。

2　美国PPI收集与应用的法律依据和参与主体

2.1　法律依据

美国通过立法明确将患者的经验、观点等纳入医疗产品研发和上市监管决策，在国家层面上推动了患者参与医疗产品研发和上市监管决策，并明确由FDA负责采取具体措施，发布相应的指南文件，对PPI的收集与应用予以指导。PPI收集与应用相关的法律法规及指南详见表1。

2012年《美国食品药品监督管理局安全和创新法案》（*Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*，FDASIA）第1 137条指出，FDA应当制定措施在医疗产品研发和监管过程中征求并考虑患者的意见[2]；同时FDASIA对《处方药使用者付费法案（*Prescription Drug User Fee Act*，PDUFA）》进行了重新授权（PDUFA每5年由国会重新授权1次，本次为第5次授权，即PDUFA Ⅴ），使得FDA可获得稳定的资金支持患者参与项目的开展，并在2017年的PDUFA Ⅵ（PDUFA第6次授权）和2022年的PDUFA Ⅶ（PDUFA第7次授权）中均提出要加强患者在药物研发和决策中的发言权，其中PDUFA Ⅶ要求FDA在2026年9月30日前发布关于使用和提交PPI的指南草案以支持药物的监管决策。2016年，美国国会通过了《21世纪治愈法案》[13]，其中第3 002节和第3 004节明确了美国卫生与公众服务部（United States Department of Health and Human Services，HHS）、FDA等机构的职责，要求HHS通过FDA发布新的指南文件，内容包括PPI相关的方法学研究及应用。2017年，针对医疗器械的监管，《医疗器械用户收费和现代化法案》Ⅳ（《医疗器械用户收费和现代化法案》第4次授权）提出要鼓励将PPI作为医疗器械申报证据，为监管决策提供信息[14]。此外，CBER也在《CBER 2021－2025战略计划》中提出继续推动收集和评估PPI的科学研究，为监管决策提供信息[11]。

应上述法律法规的要求，FDA发布了一系列指南文件[2,15－16]。其中《患者偏好信息——上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和De Novo分类请求审查自愿提交并纳入决策摘要和器械标签（行业、FDA工作人员和其他利益相关者指南）》（以下简称《患者偏好信息指

表1　美国PPI收集与应用相关的法律法规及指南

发布时间	类别	名称
2012年	法律法规	《美国食品药品监督管理局安全和创新法案》(*Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*)
2012年	法律法规	《处方药使用者付费法案》第5次授权(*Prescription Drug User Fee Act V*)
2016年	法律法规	《21世纪治愈法案》(*21st Century Cures Act*)
2017年	法律法规	《处方药使用者付费法案》第6次授权(*Prescription Drug User Fee Act VI*)
2017年	法律法规	《医疗器械用户收费和现代化法案》第4次授权(*Medical Device User Fee and Modernization Act IV*)
2022年	法律法规	《处方药使用者付费法案》第7次授权(*Prescription Drug User Fee Act VII*)
2021年	部门规划	《CBER 2021—2025战略计划》(*CBER 2021-2025 Strategic Plan*)
2012年	指南	《在医疗器械上市前批准和De Novo分类申请中确定获益-风险时需要考虑的因素(行业和FDA工作人员指南)》(*Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*)
2016年	指南	《患者偏好信息——上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和De Novo分类请求审查自愿提交并纳入决策摘要和器械标签(行业、FDA工作人员和其他利益相关者指南)》(*Patient Preference Information-Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders*)
2020年	指南	PFDD指南1:《以患者为中心的药物开发:收集全面且有代表性的意见(行业、FDA工作人员和其他利益相关者指南)》(*Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders*)
2022年	指南	PFDD指南2:《以患者为中心的药物开发:识别对患者重要内容的方法(行业、FDA工作人员和其他利益相关者指南)》(*Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders*)
2022年	指南	PFDD指南3:《以患者为中心的药物开发:选择、开发或修改符合目的的临床结局评估(行业、FDA工作人员和其他利益相关者指南)》(草案)(*Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders*)(draft guidance)
2023年	指南	PFDD指南4:《以患者为中心的药物开发:将临床结局评估纳入监管决策的终点(行业、FDA工作人员和其他利益相关者指南)》(草案)(*Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments into Endpoints for Regulatory Decision-Making. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders*)(draft guidance)

南》)阐述了用于医疗器械上市前批准申请、人道主义器械豁免、De Novo分类请求(即产品等级的重新分类)的PPI的质量判断、信息收集与提交以及在决策中的应用方式,对PPI的收集与应用具有重要的指导意义。

2.2　参与主体

FDA、医疗产品研发生产企业、患者群体、医疗服务提供者(如医疗机构)、公私合作伙伴(如CTTI)以及高校、研究机构、专业协会等各利益相关方都可以进行患者偏好研究[17]。PPI可以通过多种定性或定量方式直接从患者方获得,当患者无法提供准确、有效的信息,或患者直接经验有限、无法提供全面的信息时,也可以从护理人员、临床医生等处获得[2,10]。FDA可以自行或与高校、研究机构等合作进行患者偏好研究以收集PPI,为上市审批决策提供参考,并会加强与企业的沟通交流,及时向企业反馈信息,为产品研发或临床试验设计提供支持;企业也可以自主或与其他机构合作进行患者偏好研究,将PPI作为产品研发、临床试验设计的依据,并作为产品申请上市的证据提交给FDA。FDA也鼓励企业在患者偏好研究早期加强与监管部门的沟通,从而保证研究质量及结果符合监管目的。PPI收集与应用的参与主体见图1。

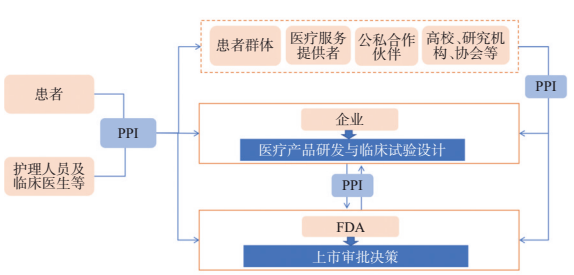


图1　PPI收集与应用的参与主体

3　PPI在美国医疗产品上市前决策中的应用

在美国各项法律法规的支持和FDA的推动下,经过多年探索,PPI已经从研究阶段进入到实践应用阶段。当患者偏好研究符合相关的质量要求并且收集的信息能够为决策提供有效的科学证据时,所得的PPI可为决策提供参考。目前,PPI已被广泛应用到医疗产品研发和上市审批决策中,形成了较为完善的证据应用路径(图2)。将PPI纳入医疗产品上市前决策提高了决策的透明度和合理性,产生了更多以患者为中心的决策,有利于增进公众健康福祉[18]。

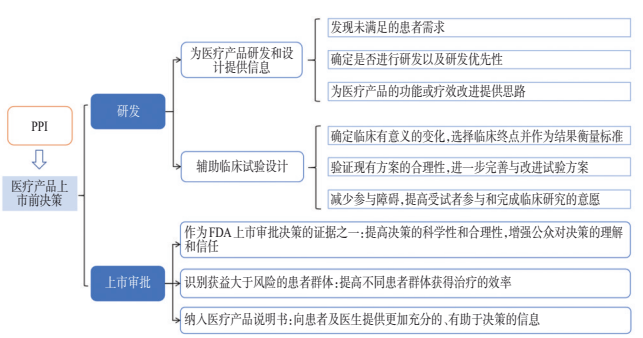


图2　PPI在医疗产品上市前决策中的应用

3.1　研发环节

3.1.1　为医疗产品研发和设计提供信息

PPI可以从患者角度确定某疾病或治疗方案最重要的获益和风险因素,以及不同患者对获益和风险的权衡结果,包括有效性、安全性、给药方式、用药便利性等。首先,通过PPI可以发现未满足的患者需求,确定研发领域及目标群体,为研发功能或疗效满足患者需求的医疗产品提供思路;其次,在是否进行研发以及研发优先性的决策中,PPI的应用有助于提升研发决策与患者需求的一致性,提高医疗产品在使用中的接受度和依从性,

同时可以提高资源配置效率，集中进行更有价值的产品研发[18]；最后，对于已有产品，可以根据PPI改进其功能或疗效，从而更大程度地满足患者需求[17,19]。

例如一项在儿科人群中使用胰岛素泵（胰岛素输入装置）的偏好研究为产品设计提供了改进思路[12]。FDA采用定性方法收集了患者、护理人员等对儿科人群使用胰岛素泵的偏好，发现儿童使用胰岛素泵时意外推注的风险受到普遍关注，因此FDA向胰岛素泵生产企业反馈了相关信息，指导其对儿童用胰岛素泵进行设计改进。对此，相关企业增加了防止儿童使用胰岛素泵时意外推注的锁定功能，提高了胰岛素泵在儿科人群中使用的安全性，满足了儿童患者对产品更高的安全性需求。

3.1.2　辅助临床试验设计

在医疗产品研发过程中，临床终点是评估疗效和安全性的核心要素。定性的患者偏好研究可以确定对患者有价值的属性，定量的患者偏好研究可以提供不同患者可接受的最大风险、最小获益以及为获得一定的收益能够承受的风险增加程度等前置证据。首先，这些证据有助于确定临床有意义的变化情况，为临床终点的选择提供信息，并可作为结果衡量标准[18]，辅助临床试验方案设计；其次，对于已有的临床试验方案，这些证据可以提供验证信息，纳入所有对患者重要的因素，并帮助以研发企业为主的试验设计者选择有意义的临床终点，改进、完善试验方案；最后，在临床试验设计中考虑上述证据还可能减少参与障碍，提高受试者参与和完成临床研究的意愿。

例如美国FDA与医疗器械创新联盟和Michael J. Fox基金会等合作开展了一项帕金森病患者偏好研究项目，该项目可为帕金森治疗产品的临床试验设计提供证据。鉴于帕金森病在临床试验中确定的疗效标准可能过于保守，无法反映患者对治疗方案获益和风险的权衡结果，这使得某些对患者而言获益大于风险的创新治疗方法无法获得批准。而该项目可将PPI作为明确的工具，消除由于临床试验疗效标准过于保守而导致患者无法接受创新治疗的障碍[20]。其中一项研究发现，帕金森病患者最重视的疾病因素为运动症状，其次是心理和认知症状，并确定了跌倒、运动障碍等患者最重视的9个属性，其结果将用于支持相应治疗产品的临床试验设计[21]。

3.2　上市审批环节

3.2.1　作为FDA上市审批决策的证据之一

患者对治疗方案的观点可能与高校学者、医疗机构、监管机构等其他利益相关者的观点存在差异。因此，有必要通过患者偏好研究揭示患者对某一治疗方案的获益和风险的偏好，并将其作为有效的科学证据之一，为FDA的上市审批决策提供参考，从而提高决策的科学性和合理性，增强公众对决策的理解和信任[22]。

例如，PPI为FDA对家用血液透析机扩展适应证的批准提供了决策参考[12]。透析机是肾病患者定期治疗需要用到的仪器，家用透析机可以使患者在家中进行治疗。但由于可能会发生罕见、严重的不良事件，故FDA要求治疗期间须有护理人员陪同。在2015年举办的与肾脏健康相关的研讨会上，多名患者代表认为配备护理人员的要求实际上排除了独居或无力聘请护理人员的患者居家治疗的可能性，为此FDA与相关企业合作进行了一项患者偏好研究，量化分析了患者为进行居家血液透析治疗愿意接受的风险水平，并基于评估结果批准了其适应证的扩展，即允许在没有护理人员陪护的情况下使用家用透析机。PPI的应用提高了FDA决策的合理性，使得独居或无力配备护理人员的肾病患者也能进行居家血液透析治疗，更加符合患者的利益。

但并不是所有的PPI都会被采纳，FDA会结合其他证据综合评估治疗方案的获益和风险情况从而做出决策。例如一种永久植入式美容装置与市场上销售的替代产品相比，虽然对患者身体外观的改善效果相似，且手术恢复更快，但由于设备耐用性差，再次手术切除、更换装置的风险较高。尽管患者偏好研究表明，部分患者为了该设备提供的身体外观改善功能愿意接受更高的风险，但FDA经过综合判断认为该设备存在不合理的疾病伤害风险且该风险可以通过改进设计、提高产品质量来解决。因此，FDA认为不应根据PPI批准该设备上市，而是建议企业改进产品设计和制造工艺，提高设备的耐用性，从而避免不必要的风险[2]。由此可见，FDA虽然在决策中纳入了PPI，但并非完全采纳患者的意见，而是将临床试验结果、质量控制结果及PPI等相结合，在综合评价后做出最符合患者利益的决策。

3.2.2　识别获益大于风险的患者群体

由于患者在健康状况、个人体验、经济水平等方面存在区别，故不同患者对同一治疗方案的获益和风险的偏好可能存在差异，同一治疗方案可能对某些患者而言获益高于风险，但对于其他患者来说可能是风险大于获益，无法满足所有患者的需求。为此，可通过研究不同患者群体对治疗方案的偏好异质性，识别获益大于风险的患者群体。FDA通过在上市审批决策中限定适用人群，从而既能避免给风险大于获益的患者群体带来超出可接受程度的治疗风险，又能保障获益大于风险的患者群体及时得到治疗，使其不必因等待适合所有患者群体的治疗方案而放弃当前治疗方案所带来的获益，提高了其获得治疗的效率。

例如某一治疗膝关节疼痛、改善膝关节功能的永久植入式装置对患者疾病症状的总体改善情况低于预期，但一项患者偏好研究显示，该装置对疼痛和功能受限程度高的患者的改善效果良好，且不良事件发生率没有提高，即对于该类患者来说获益大于风险。基于此，FDA

认为可批准该设备的适应证仅限于疼痛和功能受限程度较高的患者，并通过上市后研究来确认该装置的长期安全性和有效性。这既能使重症患者及时通过该设备获得治疗，又避免了轻症患者的无效治疗[2]。

3.2.3　纳入医疗产品说明书

在上市审批环节，PPI除了可以作为审批决策的证据，还被纳入了医疗产品说明书，从而为上市后医疗产品的使用提供了更多参考信息。《患者偏好信息指南》第七章专门提出，经FDA审查且为FDA上市审批决策提供参考的PPI应纳入医疗器械说明书，并需符合FDA对说明书监管的要求。医疗产品说明书是监管部门批准的指导临床合理用药及医疗器械合理使用的重要依据，纳入PPI可进一步提高其合理性和全面性，向患者及医生提供更加充分的临床决策信息。

例如FDA在批准利妥昔单抗皮下注射剂上市时就将PPI纳入了说明书[23]。利妥昔单抗是主要用于治疗非霍奇金淋巴瘤的靶向药物，利妥昔单抗静脉注射剂最早于1997年被FDA批准上市，使用时需要缓慢输注1.5～6 h；后欧盟又于2014年批准了利妥昔单抗皮下注射剂上市，使用时需皮下注射5～7 min。2017年一项关于既往未经治疗的CD20+弥漫性大B细胞淋巴瘤或滤泡性淋巴瘤患者对利妥昔单抗静脉注射和皮下注射的偏好研究结果显示，77%的患者偏好于皮下注射，主要原因是注射所需时间短；11%的患者偏好于静脉注射，主要原因是用药过程感觉更舒适；7.7%的患者对给药途径没有偏好；另外小部分患者未完成研究[24]。2017年FDA在批准利妥昔单抗皮下注射剂（Rituxan Hycela）上市时，将这一PPI纳入了药品说明书。

PPI纳入利妥昔单抗皮下注射剂药品说明书并不是孤例，同样将PPI纳入药品说明书的还有帕妥珠曲妥珠单抗皮下注射液（Phesgo）、曲妥珠单抗皮下注射液（Herceptin Hylecta）等。随着FDA对PPI的重视，预计未来将有更多PPI被纳入药品说明书，为患者和医生提供临床决策参考信息。

4　我国PPI应用现状与挑战

自2021年起，我国国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）相继发布了《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）》等多项指导原则，从药物研发、实施和评价的不同阶段系统阐述了如何在研发早期充分考量患者需求，纳入PED进行临床试验设计。一系列文件的发布标志着我国“以患者为中心”的药物研发策略从理念探索上升到实践落地层面，进入了新的发展阶段[25]。其中《以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则（试行）》专门对PPI进行了阐述，提出PPI可能在治疗背景、终点选择和动态的获益-风险评估等方面都有一定的指导作用，并对PPI的定义以及其在获益-风险评估和药品研发中的作用等做了简要说明[1]。

但目前我国PPI的应用尚处于初步阶段，存在诸多挑战。首先，我国在患者参与医疗产品全生命周期的决策方面缺乏更高层级法律文件的推动和指导：一方面，尽管CDE针对“以患者为中心”的药物研发已发布多项指导文件，但这些指导文件并不具有强制性的法律约束力，申请人对组织患者参与药物研发仍缺乏动力，患者偏好、观点等的研究及其在药物研发环节的应用仍有待加强；另一方面，患者参与医疗产品全生命周期的决策缺乏统筹规划和指导，在上市审批等其他环节，患者偏好、观点等的应用工作尚未开展。其次，我国对PPI的重视程度不够，在PPI的收集与证据的应用方面缺乏专门的指导文件：在PPI收集方面，尽管我国已有部分指导文件对PPI进行了基本的阐述，但在患者偏好研究规范及质量评价方面缺乏统一的标准，患者偏好研究的开展相对较少，研究质量有待评估；在PPI的应用方面，同样缺乏有效指导，尚未形成较为明确且完善的证据应用路径。尽管指导文件提到PPI可纳入获益-风险评估体系，为符合患者需求的有价值的药物研发和上市提供科学证据，但由于PPI质量参差不齐、证据应用路径不够明确，故目前患者偏好的研究多停留在研究阶段，其结果尚未真正被应用到实践中。如何提高PPI的数量和质量，PPI作为证据如何为企业及政府部门的研发和监管决策提供参考，仍需进一步探索。

5　启示与建议

5.1　在更高层级的法律文件中明确鼓励患者偏好的研究与应用

美国患者偏好的研究与应用有国会立法支持，支持文件的法律层级较高；同时，FDA相关部门在战略规划中将PPI支持决策列为战略目标。这不仅为PPI纳入医疗产品上市前决策提供了强有力的法律保障，还明确了相关机构的工作目标，确保了患者偏好研究与证据应用的有序推进。而目前我国患者偏好的研究与应用主要由CDE通过制定技术指导原则进行推动，缺乏更高层级的法律支持。借鉴美国的经验，建议我国将患者偏好的研究与应用写入更高层级的法律文件，由国家药品监督管理部门以部门规章或规范性文件的形式明确推动“以患者为中心”的药物研发，鼓励患者偏好的方法学和应用研究，从而增强利益相关者对患者偏好研究的重视程度，加快患者偏好研究及应用的高质量发展。

5.2　针对PPI的收集与应用制定专门的指导文件

通过科学、规范的研究方法获得的PPI可作为患者视角的有效证据，为医疗产品研发和上市决策提供参

考，因此有必要针对PPI的收集和应用制定专门的指导文件，规范其研究方法和应用路径，增强其科学性和实用性。例如FDA针对PPI在医疗器械中的应用发布了《患者偏好信息指南》，使大量PPI应用于医疗器械的研发和上市审批决策，提高了决策的合理性和科学性；另外，针对药品的监管，PDUFA Ⅶ也要求FDA于2026年9月前发布关于使用和提交PPI的指南草案。建议我国借鉴美国的做法，由CDE针对PPI的收集和应用制定专门的技术指导原则，对PPI收集的定性和定量方法、PPI的适用范围和质量评估、研究者与监管部门的前期沟通、研发和上市环节的应用路径等内容进行详细阐述，细化操作流程，指导企业将PPI作为有效的科学证据应用于医疗产品研发，并鼓励在提交上市申请材料时提交PPI，以便监管部门在上市审批时可将PPI纳入考虑范围。

5.3 根据国情确定监管决策中PPI纳入的权重和形式

并不是所有PPI都可以被纳入监管决策中，证据的质量至关重要。美国《患者偏好信息指南》建议对患者偏好的研究质量进行评价，只有经FDA评估认为科学、有效的证据才能为上市审批决策提供参考并纳入药品说明书。我国的患者偏好研究尚处于初步阶段，国内研究相对较少，未形成统一的研究规范，质量参差不齐。因此，在应用PPI时，其纳入决策的权重和应用形式需要符合我国当下的国情。在PPI应用于决策的初期，建议我国药品监督管理部门重点关注PPI的质量，对纳入决策的PPI进行严格筛选，并在上市审批评估中给予PPI较低的权重。在应用形式方面，建议监管部门通过质量较高的PPI来了解患者对获益和风险的偏好，识别患者群体的异质性，从而为医疗产品上市审批决策提供患者视角的参考信息。由于我国并没有将PPI纳入药品说明书的先例，且PPI的应用尚不成熟，因此，笔者建议暂不将PPI纳入药品说明书，等到患者偏好研究质量提高、应用程序较为成熟时，再考虑将其纳入药品说明书，从而为患者、医生的医疗决策提供更多可靠信息。

6 结语

在医疗产品上市前决策中考虑患者偏好可以提高决策的科学性和合理性，提供更多符合患者价值的医疗产品。目前我国PPI的收集与应用正处于初步阶段，政府部门、企业等对PPI的重视程度不够，医疗产品研发与上市审批决策缺乏PPI的支持。结合国外经验来看，更高层级的法律支持能够有效推动患者偏好研究与证据应用；针对性的指南文件可为患者偏好研究与证据应用提供科学规范的指导，从而提高患者偏好研究的数量和证据质量；同时，在将PPI作为医疗产品上市前决策的证据时还要考虑我国国情，探索最适合我国医药产业发展与监管现状的应用方式，充分发挥PPI的价值。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）》的通告：2023年第44号[EB/OL].（2023-07-27）[2024-03-03]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b7394-9142380bd.

Center for Drug Evaluation, NMPA. Notice of the Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration on the issuance of *The Technical Guidelines for Patient-Centered Drug Clinical Trial Design (Trial)*, *The Technical Guidelines for Patient-Centered Drug Clinical Trial Implementation (Trial)*, and *The Technical Guidelines for Patient-Centered Drug Benefit-Risk Assessment (Trial)*: No. 44, 2023[EB/OL].(2023-07-27)[2024-03-03]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f700-4cd19b73949142380bd.

[2] FDA. Patient preference information: voluntary submission, review in premarket approval applications, humanitarian device exemption applications, and De Novo requests, and inclusion in decision summaries and device labeling: guidance for industry, Food and Drug Administration staff, and other stakeholders[EB/OL].(2016-08-24)[2024-03-03]. https://www.fda.gov/media/92593/download?attachment.

[3] 吴晓蕾，史梦龙，张晨瑶，等. 以患者为中心药物研发相关概念介绍[J]. 中国循证医学杂志，2023，23(12)：1472-1477.

WU X L, SHI M L, ZHANG C Y, et al. Introduction of patient-focused drug development-related concepts[J]. Chin J Evid Based Med, 2023, 23(12): 1472-1477.

[4] 张渊. 患者偏好与医患共同决策[J]. 协和医学杂志，2019，10(6)：679-684.

ZHANG Y. Patient preference and shared decision making[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2019, 10(6): 679-684.

[5] CHACHOUA L, DABBOUS M, FRANÇOIS C, et al. Use of patient preference information in benefit-risk assessment, health technology assessment, and pricing and reimbursement decisions: a systematic literature review of attempts and initiatives[J]. Front Med, 2020, 7: 543046.

[6] HO M P, GONZALEZ J M, LERNER H P, et al. Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making[J]. Surg Endosc, 2015, 29(10): 2984-2993.

[7] FDA. Division of patient-centered development[EB/OL].(2024-01-24)[2024-05-05]. https://www.fda.gov/about-fda/center-devices-and-radiological-health/division-patient-

centered-development.
[8] FDA. Center for Biologics Evaluation and Research patient engagement program[EB/OL].(2023-09-08)[2024-05-05].https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/center-biologics-evaluation-and-research-patient-engagement-program.
[9] FDA. FDA patient engagement partnerships[EB/OL].(2022-05-16)[2024-05-05].https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/fda-patient-engagement-partnerships.
[10] FDA. CDER patient-focused drug development[EB/OL].(2024-02-14)[2024-03-14].https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/cder-patient-focused-drug-development.
[11] FDA. Center for biologics evaluation and research (CBER) 2021-2025 strategic plan[EB/OL].(2021-03-19)[2024-04-21].https://www.fda.gov/media/81152/download?attachment.
[12] FDA. How patient preferences contribute to regulatory decisions for medical devices[EB/OL].(2017-09-25)[2024-03-20].https://wayback.archive-it.org/8521/20180724174811/https:/blogs.fda.gov/fdavoice/index.php/2017/09/how-patient-preferences-contribute-to-regulatory-decisions-for-medical-devices/.
[13] FDA. Public law 114-255:Dec.13,2016[EB/OL].(2016-12-13)[2024-04-21].https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf.
[14] FDA. Patient preference-sensitive areas:using patient preference information in medical device evaluation[EB/OL].(2020-09-29)[2024-06-14].https://www.fda.gov/about-fda/division-patient-centered-development/patient-preference-sensitive-areas-using-patient-preference-information-medical-device-evaluation.
[15] FDA. FDA patient-focused drug development guidance series for enhancing the incorporation of the patient's voice in medical product development and regulatory decision making[EB/OL].(2024-02-14)[2024-03-14].https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical.
[16] FDA. Factors to consider when making benefit-risk determinations in medical device premarket approval and De Novo classifications:guidance for industry and Food and Drug Administration staff[EB/OL].(2019-08-29)[2024-04-10].https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de.
[17] FDA. Patient preference information (PPI) in medical device decision making[EB/OL].(2023-03-07)[2024-04-24].https://www.fda.gov/about-fda/division-patient-centered-development/patient-preference-information-ppi-medical-device-decision-making.
[18] WHICHELLO C, BYWALL K S, MAUER J, et al. An overview of critical decision-points in the medical product lifecycle:where to include patient preference information in the decision-making process?[J]. Health Policy, 2020, 124(12):1325-1332.
[19] EMA. CHMP & EUnetHTA parallel scientific advice:qualification of a framework and "points to consider" for method selection along with five methods for performing patient preference studies to inform regulatory and HTA body medical product decision-making[EB/OL].(2021-10-18)[2024-04-14].https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/chmp-eunethta-parallel-scientific-advice-qualification-framework-points-consider-method-selection-methods-performing-patient-preference-studies-inform-regulatory-htabody-medical-product-decision_en.pdf.
[20] Medical Device Innovation Consortium. Patient centered outcomes research[EB/OL].(2019-10-28)[2024-04-08].https://mdic.org/project/patient-centered-outcomes-research.
[21] BENZ H L, CALDWELL B, RUIZ J P, et al. Patient-centered identification of meaningful regulatory endpoints for medical devices to treat Parkinson's disease[J]. MDM Policy Pract, 2021, 6(1):23814683211021380.
[22] JANSSENS R, HUYS I, VAN OVERBEEKE E, et al. Opportunities and challenges for the inclusion of patient preferences in the medical product life cycle:a systematic review[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2019, 19(1):189.
[23] FDA. Patient experience in oncology[EB/OL].(2017-11-13)[2024-04-26].https://www.fda.gov/media/109731/download.
[24] RUMMEL M, KIM T M, AVERSA F, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma:results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4):836-842.
[25] 中国医药创新促进会."以患者为中心"引领药物研发新方向:全球进展与趋势展望[EB/OL].(2022-11-03)[2024-04-28].http://www.phirda.com/artilce_29455.html.
China Pharmaceutical Innovation and Research Development Association."Patient-centered" leads the new direction of drug research and development:global progress and trend prospects[EB/OL].(2022-11-03)[2024-04-28].http://www.phirda.com/artilce_29455.html.

(收稿日期:2024-05-18 修回日期:2024-08-26)
(编辑:林 静)