·综 述·

患者报告结局在罕见病临床研究中的应用探讨

朱 琳[1]，胡嘉浩[1]，康 琦[1]，许艺帆[2]，金春林[1]*
（1. 上海市卫生和健康发展研究中心，上海 200040；2. 上海中医药大学公共健康学院，上海 201203）

摘要：患者报告结局（patient-reported outcome，PRO）是指直接来自于患者对自身健康状况、功能状态以及治疗感受的报告，近年来被广泛应用于慢性病生存质量评价、临床研究、不良事件监测以及药物注册审批等。罕见病是一类严重影响患者身体功能、精神和生活质量的疾病。由于缺乏对疾病自然史的了解以及敏感的生物标志物，患者的意见和感受往往是罕见病用药临床决策及干预措施疗效评价的关键及最终目标。目前，国内关于 PRO 的研究刚刚起步，鲜少涉足罕见病领域。该文就国际上 PRO 的定义、政策历程及其在罕见病领域的应用现状作一综述，并进一步探讨 PRO 在罕见病领域应用存在的挑战，展望 PRO 在我国的应用前景。

关键词：患者报告结局；罕见病；疗效评价；临床研究
中图分类号：R73 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）02-0124-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.003

Application and discussion of patient-reported outcome measures in rare diseases clinical research

ZHU Lin[1], HU Jiahao[1], KANG Qi[1], XU Yifan[2], JIN Chunlin[1]*
（*1. Shanghai Health Development Research Center, Shanghai 200040, China;*
2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, School of Public Health, Shanghai 201203, China）

Abstract: Patient-reported outcomes（PROs）refers to reports directly obtained from patients about their health status, physical function and treatment experience, which has been widely used in evaluation of quality of life in chronic diseases, clinical trials, adverse event monitoring and drug registration and approval in recent years. Rare diseases are a kind of diseases that seriously affect the physical function, mental health and quality of life of patients. Due to the lack of understanding of the natural history of rare diseases and the lack of sensitive biomarkers, patients' opinions and feelings are the key and ultimate goal of clinical decision making and intervention efficacy evaluation for rare diseases. At present, domestic research on PROs is just starting, and few involves in rare diseases. Therefore, this article reviewed the international definition, policy history and application status of PRO in rare diseases, and further discussed the existing challenges in the application of PRO in rare diseases, and looked forward to the application prospects of PRO in China.

Key words: patient-reported outcome; rare disease; efficacy evaluation; clinical research

罕见病是指一类发病率极低的疾病统称，但受罕见病影响的患者并不在少数，据估计全球范围内约有 4 亿人罹患 7 000 余种已知罕见病，我国约有 1 680 万例罕见病患者[1-2]。罕见病常累及全身多系统脏器，呈慢性、进行性发展，可能造成残疾甚至危及生命，其中 80% 为遗传性疾病，目前仅有 5% 的罕见病能得到有效治疗，几乎无罕见病可被治愈[1,3]。美国于 20 世纪 80 年代通过了《孤儿药法案》和“孤儿产品临床试验资助计划”以鼓励罕见病药

收稿日期：2021-11-18；**修回日期：**2022-01-18
作者简介：朱琳，博士，助理研究员，研究方向：健康相关生命质量评价、罕见病保障、卫生政策。
通信作者：金春林，研究员，博士生导师，研究方向：卫生经济、卫生管理。
基金项目：上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项（20214Y0304）

物研发，日本、欧盟等也相继出台了相关规范和制度，在政策的推动下，美国 FDA 与欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）批准上市的孤儿药数量快速增长，目前约占到每年审批上市药品的 1/3[4]。孤儿药具有巨大的潜在商业市场价值，已逐渐成为各制药公司产品开发的重点之一[5]。

罕见病药物研发具有重要的临床意义和社会价值，然而对于亟待满足的临床需求，其核心内涵不应仅取决于临床医生和研究者的预设判断，更应贴近患者的实际需求。随着“以患者为中心”医药研发理念和实践的不断发展，研究如何获取患者体验数据，并将其有效融入药物研发与评价日益受到重视。患者报告结局（patient-reported outcome，PRO）作为临床结局评估（clinical outcome assessment，COA）最重要的组成部分之一，已被越来越广泛地纳入临床研究方案中，用于评价药物治疗的获益与风险[6-7]。罕见病往往缺乏评估疾病进展和疾病活动的测量工具及敏感的生物标记物[8]，而 PRO 通过捕捉对患者有意义的变化或改善，可开发作为临床研究的主要或次要疗效指标，提供药物安全性和有效性的证据支持[9-10]。本文介绍了国际上 PRO 的起源、政策、指南以及在罕见病领域中的应用现状，并探讨存在的挑战及应对措施，以期为我国罕见病临床疗效评价体系的构建及药物研发提供参考，促进 PRO 在我国的临床应用。

1 PRO 的定义及政策概述

PRO 是在健康相关生命质量（health-related quality of life，HRQoL）基础上发展起来的一种主观评价指标，涉及范围广，包括症状、机体功能、心理健康状况、社会功能、患者期望及治疗依从性等多方面的内容[11-12]。在临床研究中，PRO 数据常通过标准化量表进行收集，其中通过电子化手段采集的数据称为电子化 PRO。PRO 可为临床决策及干预措施疗效评价提供大量信息，如疾病症状的严重程度与对日常生活的影响，诊疗前后患者生理和心理状态变化，患者对疾病的认知和对诊疗的感受，以及对其他临床客观数据观察不到的信息形成有效补充。

PRO 运用在医学实践中由来已久，但作为术语最早产生于 2000 年 PRO 协调组织会议，而在 2006 年美国 FDA 颁布的《PRO 在医药产品标签申报中应用的行业指南（草案）》[13] 中，将其规范化表述为未经过医生和其他人的解释而直接来自患者的有关自身健康状况的报告。2009 年正式文件发布，意味着 PRO 正式成为评价疗效和药物安全性的重要组成部分，奠定了其在临床研究中的重要地位[14]。2017 年 FDA 在《采用真实世界证据支持医疗器械的法规决策》[15] 中，认定 PRO 为真实世界数据的广泛来源之一，为临床评价提供更多证据选择。

EMA 将 PRO 定义为任何由患者直接评估的基于对疾病和治疗认知的结果，可以是单维或多维的概念，HRQoL 是其中一种特殊类型。2005 年 EMA 发布了 HRQoL 在药品评价中的应用指南，要求在临床方案中根据与其他终点的关系预先设定 PRO 终点，并建议除给定疾病的疗效终点外还应收集 HRQoL[16]。此外，EMA 还鼓励为罕见肿瘤开发新的 PRO 测量工具（patient-reported outcomes measurements，PROMs）[17]。欧洲罕见病组织（European Organization for Rare Diseases，EURORDIS）的立场文件强调了从患者角度评估治疗的必要性，特别是对日常生活和活动功能的影响，为此呼吁开发与验证 PROMs，以期为治疗获益提供证据支持[18]。

2 国际上罕见病领域 PRO 的应用现状

2.1 PROMs 的开发与验证

PROMs 的开发及测量性能的验证是临床应用的前提，可分为普适性和疾病（组）特异性量表。与普适性量表可适用于健康人群和多种疾病人群不同，特异性量表是特定针对某一种疾病、某一种症状或某一功能状况（如行动能力）评价而开发的。美国、法国等发达国家已建立了国家层面的大型网络数据库系统，有多种 PROMs 可供选择[19]，但在无合适工具的情况下，仍需研制新的 PROMs。目前，针对

某些罕见病也已开发了部分疾病特异性 PROMs，并经验证具有良好的群体效度，及对目标人群的健康状况变化更为敏感，如腓骨肌萎缩症健康指数（the Charcot-Marie-Tooth health index，CMTHI）[20]、血友病关节健康评分 2.1 版（hemophilia joint health score v2.1，HJHS v2.1）[21]、多发性硬化患者报告结局指标（patient-reported outcome indices for multiple sclerosis，PRIMUS）[22]、法布雷胃肠道症状评估量表（FABry disease patient-reported outcome-gastrointestinal，FABPRO-GI）[23] 等。这些量表疾病领域的分布与目前罕见病研究的重点和热点基本符合，以神经系统和血液系统的罕见病较多 [24]。PROMs 的发展与罕见病药物的研发息息相关，两者相辅相成，新药研发催生测量工具的研制需求，经验证的 PROMs 则为临床研究的开展提供了有意义的疗效评价指标。

2.2 HRQoL 测量

在罕见病中，HRQoL 测量主要被用于临床研究和评估疾病负担的观察性研究 [25-26]。SF-36、EQ-5D 等是最常用的普适性量表，适用于罕见病人群的 HRQoL 测量，其测量结果可与健康人群及其他慢性病人群进行比较。有的罕见病并不影响预期寿命，但大多数罕见病会对 HRQoL 量表涉及的多个甚至所有维度造成影响，给患者、照护者和整个医疗卫生系统带来沉重的疾病负担，不同维度的影响程度则取决于不同的疾病类型。如低磷性佝偻病患者由于下肢畸形往往存在残疾及日常活动能力受限 [26]，黏多糖患儿由于疾病影响上学而在社会心理方面受损较明显 [27]。由于罕见病患者以儿童居多，通用的儿童生活质量量表也常被用于 HRQoL 的评估 [27-29]。此外，基于偏好的 HRQoL 测量（如 EQ-5D）可转化为健康效用值，并用于计算质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs），从而服务于卫生技术评估模型中健康结果的衡量 [30]。

2.3 药品上市审批

自 2006 年 PRO 行业应用指南发布以来，美国 FDA 批准的带有 PRO 标签声明的孤儿药数量有所增加 [31]。另有研究显示，FDA 在 2012 年至 2016 年批准的 178 种孤儿药中只有 9% 的产品标签临床研究部分涉及 PRO 表述，基本都涉及疾病症状，少数与患者功能表现有关 [32]，且这一比例低于 2006 年至 2010 和 2011 年至 2015 年 FDA 批准的所有新药产品标签中的 PRO 申报率 [33-34]。由此可见，在 FDA 批准的所有药品中，药企专为孤儿药申报 PRO 标签的比例更低，一方面可能是因为罕见病缺乏特异性 PROMs 导致的测量困难，另一方面为加速孤儿药上市而放宽的特批政策可能导致药企缺乏动力及时间去收集更多的信息。EMA 的审批结果也显示类似结论，不同的是比起 FDA 的批准报告症状改善更多，更倾向于批准报告 HRQoL 的药品 [35]。

2.4 新药临床研究

罕见病临床研究的一个重要挑战是证明治疗有临床意义和统计学意义，即须选择最合适和最敏感的疗效终点，但关于临床研究中 PRO 测量工具的选用，目前仍无明确的统一标准。罕见病由于患者人数少、招募困难，其研究规模必然较小，需使用具有较大效应量的终点来证明其统计学意义。通过分析 2002 年至 2017 年临床研究数据库（Clinicaltrails.gov），在 115 项涉及罕见病药物的关键研究中，43.5% 将 PRO 作为主要或次要临床终点纳入研究设计 [36]。在一项治疗肢端肥大症的临床研究中，使用患者自评症状（patient-assessed acromegaly symptom questionnaire，PASQ）和肢端肥大生活质量问卷（acromegaly quality of life questionnaire，AcroQoL）得分作为主要临床终点。大约有 60% 的患者 PASQ 总分达到最小重要差异（minimal important difference，MID），以及大于 40% 的患者 AcroQoL 总评分达到 MID（改善＞基线标准差 50%）[37]。在治疗罕见骨髓纤维化药物的临床 III 期研究中，次要临床终点为干预组患者在症状评分方面获得 50% 或更多的改善 [38]。

3 PRO 在罕见病中应用的挑战

罕见病具有患者数量少、个体异质性大的特殊性，在罕见病中评估 PRO 会面临一系列挑战，但监

管机构和国际组织都在致力于提出可解决的方案，国际药物经济学与结局研究学会发布的《罕见病临床试验中患者报告结局与观察者报告结局评估最佳实践的工作小组报告》被认为是这方面最权威的指南[39]，主要挑战及可采取的应对措施如下。

3.1 患者群体数量小导致的测量工具研制的困难

开发罕见病新的 PROMs 的一个障碍，可能是缺乏足够数量的患者来进行各阶段的量表开发和测试，可以考虑患者组织、团体协会以及政府机构参与和（或）在多个国家同时开发（考虑文化等价性）等方式来克服相关困难[40]。目前针对特定罕见病的 PROMs 数量仍较少，在实际研究方案中可尝试使用类似疾病的 PROMs、已有的包含罕见病重要症状的症状量表以及已通过特定人群验证的普适性量表。

3.2 患者间异质性大导致 PRO 重要概念难以统一

罕见病不同疾病分期和表型间异质性较大，实际进行临床研究时可能需要纳入比常见病更为广泛的疾病分期（如疾病严重程度、并发症）或表型。与患有重度、晚期或快速进展型的患者相比，终点的有效性、灵敏性、可靠性及可解释性可能和早期或缓慢进展型患者有所不同，可通过与临床医生、患者、家属的定性访谈来充分体现 PROMs 的内容效度，获取共性的核心概念。

3.3 年龄或疾病进展导致的患者自报告的不确定性

罕见病患者 50% 为儿童，且通常与衰弱、残疾和认知障碍等有关[1]，常常导致可能无法从患者端直接收集到其自我报告的信息。然而，通过开发代理报告和专为儿童设计的测量工具或可提供帮助。PRO 开发指南强调了青少年和儿童在生长发育的不同阶段需要有专门的不同于成年人的量表，有关组织也专门研究了儿童 PROMs 最佳实践指南[41]。实际临床研究中，对于无法获得 PRO 信息的患者也可用临床医生报告结局及观察者报告结局代替，但这两者测量结果无法合并。

4 结语

随着全球孤儿药市场的蓬勃发展，罕见病药物研发之路方兴未艾，我国人口基数大，罕见病资源优势明显，鼓励制药行业应侧重在新药开发早期探索与专业机构和 PRO 研究人员合作，明确对患者有重要意义的概念（症状、功能等）并开发相应测量工具。近期国家药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）接连出台了多项指导文件，包括《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（试行）》[7]、《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》[42]，这将极大促进未来国内临床研究中 PRO 的规范使用。据检索，我国《第一批罕见病目录》包含的 121 种罕见病中仅有 17 种（14%）有特异性 PROMs，大多数罕见病仍然缺乏，此外这些量表大多由国外研制，在我国人群中的适用性有待验证，故基于我国患者偏好和需求的 PROMs 有待遵循指导原则进一步开发。此外，近年来我国为加快罕见病药物上市采取了系列措施，多数罕见病药物都是在缺乏国人安全有效性数据的情况下有条件批准上市，可探索在全国罕见病患者登记注册系统中嵌入 PRO 模块，常规收集为其上市后的监测评价提供重要真实世界数据来源[43]。“以患者为中心”的临床研究终将回归患者本身，结合日益成熟的电子技术、患者组织及行业指南，我国罕见病药物临床研究未来可期。

参考文献：

[1] Global Genes. Rare disease facts[EB/OL]. [2022-01-04]. https://globalgenes.org/rare-disease-facts/.

[2] 冯时, 弓孟春, 张抒扬. 中国国家罕见病注册系统及其队列研究: 愿景与实施路线[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(12): 977-982.

[3] 肖磊. 患者组织在罕见病和孤儿药研发中的作用[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 209-214.

[4] 徐新杰, 朱玲, 黄辉. 国际孤儿药研发激励政策概述及其对中国的启示[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 112-116.

[5] 冯时, 刘爽, 弓孟春, 等. 罕见病研究与孤儿药研发[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 95-100.

[6] 谢静, 王焕玲. 以患者为中心的临床试验: 医药研发新模式[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(6): 849-853.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 患者报告结局在药物

临床研发中应用的指导原则(试行)[EB/OL]. [2022-01-04]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c.

[8] Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities[J]. J Child Neurol, 2013, 28(9): 1142-1150.

[9] Perfetto EM, Burke L, Oehrlein EM, *et al*. Patient-focused drug development: a new direction for collaboration[J]. Med Care, 2015, 53(1): 9-17.

[10] 李小贤, 赵烨, 林峰, 等. 电子化患者报告结局在新药临床试验疗效评价中的应用[J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 909-916.

[11] 闾承辰, 薛爽, 刘永军. 患者报告结局国内外应用进展对比研究[J]. 中国药物评价, 2015, 32(3): 186-189.

[12] 刘砚燕, 陈如男, 姚静静, 等. 患者报告结局的国内外研究进展[J]. 现代预防医学, 2013, 40(12): 2268-2271.

[13] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Biologics Evaluation and Research, and Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance[J]. Health Qual Life Outcomes, 2006, 4: 79.

[14] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims[R]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2009.

[15] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health, Biologics Evaluation and Research. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: guidance for industry and food and drug administration staff[EB/OL]. [2022-01-04]. https://www.fda.gov/media/99447/download.

[16] Jarosławski S, Auquier P, Borissov B, *et al*. Patient-reported outcome claims in European and United States orphan drug approvals[J]. J Mark Access Health Policy, 2018, 6(1): 1542920.

[17] European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies[EB/OL]. [2022-01-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf.

[18] European Organization for Rare Diseases. Position paper: patients' priorities and needs for rare disease research 2014-2020[EB/OL]. [2022-01-04]. http://download2.eurordis.org/documents/pdf/what_how%20_are_disease_research.pdf.

[19] 隆莉芝, 袁玲. 患者报告结局的应用近况及思考[J]. 中国全科医学, 2020, 23(32): 4120-4127.

[20] Johnson NE, Heatwole C, Creigh P, *et al*. The Charcot-Marie-Tooth health index: evaluation of a patient-reported outcome[J]. Ann Neurol, 2018, 84(2): 225-233.

[21] Wang M, Batt K, Kessler C, *et al*. Internal consistency and item-total correlation of patient-reported outcome instruments and hemophilia joint health score v2.1 in US adult people with hemophilia: results from the pain, functional impairment, and quality of life (P-FiQ) study[J]. Patient Prefer Adherence, 2017, 11: 1831-1839.

[22] McKenna SP, Doward LC, Twiss J, *et al*. International development of the patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS)[J]. Value Health, 2010, 13(8): 946-951.

[23] Shields AL, Lamoureux RE, Taylor F, *et al*. FABry disease patient-reported outcome-gastrointestinal (FABPRO-GI): a new FABry disease-specific gastrointestinal outcomes instrument[J]. Qual Life Res, 2021, 30(10): 2983-2994.

[24] 贺彩红, 蒋琬姿, 张丽雯, 等. 罕见病领域研究现状与趋势分析[J]. 遗传, 2021, 43(6): 531-545.

[25] Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, *et al*. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 58.

[26] Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, *et al*. The lifelong impact of X-Linked hypophosphatemia: results from a burden of disease survey[J]. J Endoc Soc, 2019, 3(7): 1321-1334.

[27] Matos MA, Ferri-de-Barros F, Guarniero R. Quality of life evaluation in patients with mucopolysaccharidosis using PedsQL[J]. J Child Health Care, 2019, 23(2): 278-285.

[28] Vega P, Glisser C, Castiglioni C, *et al*. Quality of life in children and adolescents with Spinal Muscular Atrophy[J]. Rev Chil Pediatr, 2020, 91(4): 512-520.

[29] Kinahan JY, Graham JMI, Hébert YV, *et al*. Patient-reported outcome measures in Pediatric Non-Malignant Hematology: a systematic review[J]. J Paediatr Hematol Oncol, 2021, 43(4): 121-134.

[30] Rüther A, Elstein D, Wong-Rieger D, *et al*. Aspects of patient

reported outcomes in rare diseases: a discussion paper[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2016, 32(3): 126-130.

[31] Jarosławski S, Auquier P, Borissov B, *et al*. Low rates of patient-reported outcome claims for orphan drugs approved by the US Food and Drug Administration[J]. J Mark Access Health Policy, 2018, 6(1): 1433426.

[32] Hong YD, Villalonga-Olives E, Perfetto EM. Patient-reported outcomes in orphan drug labels approved by the US Food and Drug Administration[J]. Value Health, 2019, 22(8): 925-930.

[33] Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M, *et al*. A review of patient-reported outcome labels in the USA: 2006 to 2010[J]. Value Health, 2012, 15: 437-442.

[34] Gnanasakthy A, Mordin M, Evans E, *et al*. A review of patient-reported outcome labeling in the United States (2011-2015)[J]. Value Health, 2017, 20(3): 420-429.

[35] Jarosławski S, Auquier P, Borissov B, *et al*. Patient-reported outcome claims in European and United States orphan drug approvals[J]. J Mark Access Health Policy, 2018, 6(1): 1542920.

[36] Lanar S, Acquadro C, Seaton J, *et al*. To what degree are orphan drugs patient-centered? A review of the current state of clinical research in rare diseases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 134.

[37] Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, *et al*. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study[J]. Pituitary, 2016, 19(2): 149-157.

[38] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, *et al*. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366(9): 799-807.

[39] Benjamin K, Vernon MK, Patrick DL, *et al*. Patient-reported outcome and observer-reported outcome assessment in rare disease clinical trials: An ISPOR COA emerging good practices task force report[J]. Value Health, 2017, 20(7): 838-855.

[40] Basch E, Bennett AV. Patient-reported outcomes in clinical trials of rare diseases[J]. J General Internal Med, 2014, 29(Suppl 3): S801-803.

[41] Matza LS, Patrick DL, Riley AW, *et al*. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force[J]. Value Health, 2013, 16(4): 461-479.

[42] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研发技术指导原则[EB/OL]. [2022-01-04]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8.

[43] 白桦, 张抒扬. 有关促进国内罕见病药物临床试验的几点建议[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(9): 679-684.

(编辑：楼媛媛)