·药物临床试验规范与进展专栏·

《临床试验方案纳入患者报告结局的指南-扩展声明》解读

周　慧[1,2],姚　弥[3],陈　杰[2],陈　孝[2],陈艺莉[1],陈　崴[4],元　刚[1]

(1 中山大学附属第一医院Ⅰ期临床试验中心,广州 510080;2 中山大学附属第一医院药学部,广州 510080;3 英国伯明翰大学应用卫生研究院,伯明翰 B15 2TT;4 中山大学附属第一医院肾内科,广州 510080)

[摘要] 临床试验的患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)可为医患共同决策、药品标示说明、临床指南和卫生政策提供有价值的参考,然而目前的临床试验方案对 PRO 重视度仍不足。《规范临床试验方案内容声明》(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT)依据循证医学原理,通过简洁指引条目提高临床试验方案的完整性。然而,该声明并未提供 PRO 相关的详细内容。新的 SPIRIT-PRO 指南为临床试验方案中 PRO 提供详细指引。这些指引将 PRO 作为主要研究终点或关键的次要研究终点。在临床研究方案设计中纳入 PRO,可以提高研究质量,也有助于以患者为中心的治疗。本文对《临床试验方案中纳入患者报告结局的指南-扩展声明》重点内容进行分析和解读,包括临床试验中 PRO 数据的管理、收集、分析的规范性方法等内容,以期为临床试验工作者提供参考。

[关键词] 临床试验;临床试验方案;患者报告结局;指南

[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)14-1296-06

Interpretation of "the guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO extension"

ZHOU Hui[1,2], YAO Mi[3], CHEN Jie[2], CHEN Xiao[2], CHEN Yi-li[1], CHEN Wei[4], YUAN Gang[1]

(1 *Phase Ⅰ Clinical Trial Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou* 510080, *China*; 2 *Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou* 510080, *China*; 3 *Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham B*15 2*TT, UK*; 4 *Nephrology Department, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou* 510080, *China*)

[**Abstract**] Patient-reported outcome (PRO) data from clinical trials is strong evidence which can inform shared decision-making, labeling claims, clinical guidelines, and health policy; however, those data is often not given enough emphasis to in current clinical trial protocols. The "Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials" (SPIRIT) statement, using the most concise items by providing evidence-based medicine, aims to improve the completeness of trial protocols. However, it does not provide guidance on PRO content. The SPIRIT-PRO Extension provides minimum requirements for PRO which will be used as the primary or key secondary study endpoint in clinical trials. Improved design of clinical trials including PRO could help ensure high-quality data that may inform patient-centered care. We interpreted the key contents of this extension, including the normative methods for the management, collection and analysis of PRO data, in order to provide references for clinical trial

[基金项目] 国家自然科学基金面上资助项目(81772699);广东省自然科学基金资助项目(2018A030313138);广东省药学会医院药学研究基金资助项目(2018HS06)

[作者简介] 周慧,女,硕士研究生,主要从事药物早期临床试验。联系电话:(020)87608941,E-mail:zhouh73@mail2.sysu.edu.cn。

[通讯作者] 元刚,男,博士,副主任医师,主要从事药物早期临床试验研究、药物临床试验管理。联系电话:(020)87608941,E-mail:yuangang@mail.sysu.edu.cn。

researchers.

[**Key words**] clinical trial; clinical trial protocol; patient-reported outcome; guideline

临床试验方案的设计是开展临床试验的基础。临床试验方案需向参与研究的所有人员详细说明研究背景、原理、方法、流程以及伦理学考量等一系列问题[1-2]。然而临床试验方案的完整性、科学性以及质量往往参差不齐[2]。《规范临床试验方案内容声明》2013(SPIRIT)发表目的在于帮助研究人员设计和起草临床试验方案、介绍试验方案应包含的要点和细节等,以提高临床试验的质量[1-2]。

患者报告结局(patient-reported outcome,PRO)是指不经研究者解释,由患者自己直接报告的结果,PRO 内容包含患者对自身健康状况、生活质量、症状等评估。PRO 作为一种直观且全面反映患者真实感受的评价工具,被美国 FDA 及多个国际官方机构认可,并日益受到重视[3]。PRO 量表可以多领域、多维度反映患者健康状况和疗效[4]。因此许多卫生监管部门、国际卫生政策等均建议将 PRO 纳入临床疗效评价体系[5]。采用科学、严谨的方法收集临床试验中 PRO 数据,其结果可影响临床治疗决策[6]、药品标签声明[5]、产品索赔范围甚至卫生政策的制定[6]。尽管如此,许多临床试验方案中仍忽略对 PRO 内容的考量,甚至忽视是否符合 SPIRIT 2013 的要求[7-8]。

在此背景下,欧美专家共同修订了《临床试验方案中纳入患者报告结局的指南-扩展声明》(The SPIRIT-PRO Extension),并发表于"*JAMA*"[9]。该指南目的在于为 SPIRIT 2013 声明扩展一个基于循证依据的补充说明,为临床试验方案增补额外的 PRO 条目,并将 SPIRIT 2013 声明中已有的 PRO 适用条目做出详细的阐述[10]。

1 SPIRIT-PRO 指南背景和目的

PRO 要求患者在临床研究中特定时间段内完成主观感受,因而给研究者造成研究的科学性和逻辑性挑战[11-13]。设计方案过程中采用前瞻性、综合性的规划和指引,可以避免在后续实施临床试验、分析结果以及撰写报告等方面不规范的问题。方案撰写者可以从 PRO 具体指引中获益,从而促进临床试验方案的完整性。SPIRIT-PRO 指南建立目的在于在 SPIRIT 2013 声明基础上采用循证医学证据进一步阐述 PRO 具体内容。该指南描述了扩展条例建立和编写过程,将不同版本 SPIRIT-PRO 通过德尔菲流程最终获得一致性共识。指南涵盖了临床试验方案应包含的 PRO 相关具体内容,并采用简明的语言解释这些条例。

2 SPIRIT-PRO 指南建立方法

SPIRIT-PRO 扩展指南是根据提高医疗卫生研究质量和透明度(enhancing quality and transparency of health research,EQUATOR)工作网指南制定的方法框架编写[14]。首先对现有 PRO 相关指南、文献进行系统性回顾分析[15],并总结出 56 条候选条目。随后将此 56 项条目设计成调查问卷,依据德尔菲流程将问卷调查结果在专家咨询会上进行协商讨论。经过 2 轮问卷调查和专家咨询,在 SPIRIT 2013 声明基础上,最终制定以 PRO 内容为导向的条目,列出临床试验方案常见的 16 个 PRO 作为主要或次要关键结局指标的项目(11 个扩展条目和 5 个详细说明),见表 1。

表 1 SPIRIT-PRO 扩展条目表:临床试验方案中需要解决的推荐条目[9]

项目	SPIRIT 条目序号	SPIRIT 条目说明[9,29]	SPIRIT-PRO 条目序号	SPIRIT-PRO 扩展或详细的条目说明
信息管理				
角色和职责	5a	方案贡献者名字、附属机构和角色	SPIRIT-5a-PRO 说明	需要指定对试验方案中 PRO 内容负责的个人
引言				
背景和原理	6a	描述研究问题,说明进行试验的理由,包括对相关研究(已发表的与未发表的)中每个干预措施的有效性及不良反应的总结	SPIRIT-6a-PRO 说明	描述 PRO 具体研究问题和内容,解释 PRO 评估的基本原理,总结相关研究中 PRO 的内容进展
目的	7	特定的目的或者假设	SPIRIT-7-PRO 说明	说明具体的 PRO 目标或假设(包括相关的 PRO 概念/领域)

续表 1

项目	SPIRIT 条目序号	SPIRIT 条目说明[9,29]	SPIRIT-PRO 条目序号	SPIRIT-PRO 扩展或详细的条目说明
方法:受试者、干预措施、结局指标				
合格标准	10	受试者的纳入、排除标准。如适用,行使干预措施的研究中心和个人的合格标准(如外科医生、心理治疗师)	SPIRIT-10-PRO 说明	明确所有 PRO 相关的规范标准(例如,语言/阅读要求或完成 PRO 的预随机化)。如果不从整个研究样本中收集 PRO,请提供从子样本中获取 PRO 数据的原理和方法
结局指标	12	主要、次要和其他结局指标,包括特定的测量变量(如收缩压),量化分析(如从基线开始的改变;最终值;至终点事件发生的时间等),整合数据的方式(如中位数、比例)及每个结局指标的时间点。强烈推荐解释所选有效或危害结局指标与临床的相关性	SPIRIT-12-PRO 说明	明确用于评估干预手段的 PRO 概念和关键点(如,总体健康相关的生活质量、特定领域、特定症状),以及针对每个领域的分析度量(例如,从基线、最终值、时间到事件的变化)和主要时间点或获益
受试者时间表	13	招募、干预措施(包括预备期和洗脱期)、评估和访问受试者的时间表。强烈建议使用示意图(参见图表)	SPIRIT-13-PRO 说明	包括 PRO 评估时间表,说明选择时间点的基本原理,如果初始评估是非随机的需说明其原因。明确时间窗,PRO 收集是否先于临床评估;如果使用多个问卷,问卷的发放顺序是否合理
样本量	14	预计达到研究目标而需要的受试者数量以及计算方法,包括任何临床和统计假设	SPIRIT-14-PRO 说明	当 PRO 作为主要研究终点,需说明所需的样本量(如何确定)和招募的目标人群(考虑到后续的预期损失)。如果样本量大小没有建立在以 PRO 作为终点的前提下,需讨论主要 PRO 评估工具的分析效能
数据收集方法	18a	评估和收集结局指标、基线和其他试验数据的方案,包括任何提高数据质量的相关措施(如重复测量法,数据评估者的培训),以及研究工具(如问卷、化验室检测)可靠性和准确性的描述。如数据收集表没有在研究方案中列出,应指明可以找到其内容的信息数据	SPIRIT-18a(i)-PRO 说明	证明 PRO 量表作为测量工具的合理性,描述相关内容、条目数量、间隔周期偏差、评估标尺和评分(如,指示好或坏结果的评分范围和方向)。应提供或引用在相关人群中 PRO 量表的测量性能、说明指南、患者可接受性及负担的证据(如果有上述情况的参考资料)。说明该测试手段是否有计划地参考于任何指引,并在制定计划时指定和说明偏差
			SPIRIT-18a(ii)-PRO 说明	包含数据收集计划的大纲、可接受的数据承载管理形式(例如:纸张、电话、电子化评估或其他方式)以及地点(例如:诊所、家或其他地点)
			SPIRIT-18a(iii)-PRO 说明	明确是否使用多语言的版本,说明翻译后的版本是否建立在目前推荐的方法基础上
			SPIRIT-18a(iv)-PRO 说明	当研究的背景要求受试者以外的其他人代表他/她进行回答时(委托报告),需要说明并且证明使用委托报告的合理性,提供或引用委托报告评估有效性的证据(如有依据)
	b	提高受试者参与性和完成随访的方案,包括退出或更改治疗方案的受试者需收集的结局数据	SPIRIT-18b(i)-PRO 说明	指定 PRO 数据收集和管理策略,尽可能地避免数据丢失
			SPIRIT-18b(ii)-PRO 说明	描述终止或偏离指定干预方案的受试者的 PRO 评估过程

续表 1

项目	SPIRIT 条目序号	SPIRIT 条目说明[9,29]	SPIRIT-PRO 条目序号	SPIRIT-PRO 扩展或详细的条目说明
统计方法	20a	分析主要和次要结局指标的统计方法。如统计分析方案具体程序没有在研究方案中列出,应指明可以找到其内容的信息数据)	SPIRIT-20a-PRO 说明	说明 PRO 统计分析方法,包括解决多重性/Ⅰ类(α)错误的方法
	c	统计分析未依从研究方案的人群定义(如按照随机化分析)和其他统计方法用来处理丢失数据(如多重插补)	SPIRIT-20c-PRO 说明	明确如何描述缺失的数据,并概述处理个别问题缺失或整个量表缺失的方法(例如,归属和敏感性分析的方法)
危害	22	有关干预措施或试验实施过程中出现任何不良事件和其他非预期反应的收集、评估、报告和处理方案	SPIRIT-22-PRO 说明	说明在研究期间是否会对 PRO 数据进行监察并告知临床以实现受试者个体化的临床治疗,及其规范化管理。描述如何向受试者解释这个过程:例如在受试者知情同意书中体现

3 SPIRIT-PRO 扩展指南内容

3.1 临床试验运行管理 SPIRIT-PRO 扩展指南建议,负责撰写临床试验方案 PRO 内容的专家应提供个人信息(如姓名、所属单位、联系方式等)以便于明确责任,并能保障实施项目过程中能与撰写者及时有效地沟通。撰写 PRO 相关内容时,撰写者应对 PRO 研究问题、评估的基本原理进行具体描述,还应总结 PRO 相关研究成果。PRO 问卷涉及内容都要经过仔细考量和设计,特别对量表中的问题要清晰定义,这有助于选择恰当的统计方法、规范假设和分析方法。证据表明,许多临床试验虽包括了 PRO 内容,但是没有明确 PRO 问卷的研究目的,也没有体现理论依据或参考出处。这种情况下研究人员和患者可能不理解为什么要评估 PRO,最终导致数据丢失。此外,对 PRO 关键内容和假设应事先进行规范化说明,多数情况下人们对 PRO 的考量是多维度的(如与健康相关的生活质量)或特定的(特殊症状,例如疼痛),而且可能在临床试验的几个时间点进行评估。前瞻性的定义和说明可减少多重统计和只报告有显著统计学差异结果的风险。

3.2 PRO 量表目标人群、干预措施和结局指标 目标人群:国际多中心临床试验可能无法收集全部受试者 PRO 量表(如因语言问题无法获取有效问卷)。如果方案撰写者认为从具有代表性的子集中收集 PRO 数据可保证有效性[16],应充分说明抽样方法及其理由。

干预措施:指南建议任何 PRO 标准规范都应该在试验的设计阶段详细考虑内容,并在试验方案中明确规定。这些标准规范如:① 恰当选择用于 PRO 评估的工具/概念(在临床试验中 PRO 工具可以用来测量药物治疗后患者一个或多个领域的感受)。PRO 概念包含患者功能状态、健康状况或治疗体验/领域(由多个可评估的项目组成一个更广的领域,如心理状态评估由情感状态和认知状态等项目组成)、分析指标(如基线、最终值、发生时间到事件的变化)和主要时间点等。注意评估 PRO 概念/领域和时间点应与试验的目标和假设紧密一致。② 撰写人员应提供易于遵循的流程表,即 PRO 评估日程表。日程表中应指定每个 PRO 评估时间点的选择及理由,还应明确评估时间窗,以确保收集的 PRO 数据能捕获有意义的临床事件。另外,要注意初始评估应是未经预随机化的,因为在随机化之前收集 PRO 数据可确保对基线评估无偏倚。保证初始评估的原始性很关键,基线 PRO 数据通常用作分析的协变量,并且对于计算基线的变化至关重要。考虑临床评估有时会影响患者反应,指南建议在进行临床评估之前优先完成 PRO 量表评估,并且固定问卷发放的顺序,以此来减少测量误差。

结局指标:当 PRO 作为临床研究的主要终点时,必须说明所需的样本量(如何确定)和招募人群(考虑到后续的预期损失)。如果样本量的确定不以 PRO 为终点指标,需讨论 PRO 量表的分析效率。如果 PRO 作为次要终点,研究人员应明确样本量是否有足够依据支撑 PRO 作为研究终点这一假设。

3.3 PRO 量表数据的收集和管理 临床试验方案需仔细考察 PRO 量表,应考虑问题数量、问题可接受程度、患者可能面临的负担(如完成评估所需时间、认知负担、情绪负担等)。PRO 量表作为评估工具,其性能、患者接受程度和负担情况都应尽可能提供证据或引用出处。理想情况下,应在目标人群中

得到验证[17]。为提高数据质量和标准化评分,应参考现有的资料设计问卷,对任何偏差都加以说明[18]。

撰写者应明确收集 PRO 数据的计划,例如收集评估数据的方式(如纸张、电话、电子化评估、其他方式)及场地(如诊所、居家、其他地点)。随着 PRO 数据越来越多地采用电子化的评估体系,管理者应考虑不同模式间证据的等效性问题。指南提出如果电子化评估 PRO 运作模式相对于纸质版本只有微小的修改,那么可用性测试和认知报告就可以提供足够的等价性证据[19]。还要注意到 PRO 量表是否使用多个语言版本,并说明翻译版本是否使用了当前推荐的方法。国际多中心或涉及不同语言的国际试验,需要使用适当的方法翻译和文化适应措施[20],毕竟广泛的参与者可以帮助确保试验结果的普遍性。使用翻译版本的计划应在方案中指定,尽可能引用可获取的所有参考文献。

指南还提出如试验涉及儿童或认知障碍的受试者时,可能需要其他人代为完成 PRO 评估量表的填写,此时临床试验方案应当明确使用代理报告(由患者以外的代理人将自己设想成患者完成的报告)的原由并且对规范操作给出指引。此举方便外部审稿人评估潜在的偏倚并根据 CONSORT-PRO 优化试验报告[21]。欧洲药品管理局认为一般情况下应避免代理报告,除非使用此类代理评分者是获取信息的唯一有效途径[22]。FDA 也不鼓励使用代理报告结果来告知药品标示说明,他们更推荐使用研究者观察报告[23]。

PRO 内容的撰写者还要注意 PRO 数据的缺失是一个非常显著的问题,在试验中数据最少的受试者通常是没有完成 PRO 评估量表的人,因为这部分数据在特定时间范围之外无法从任何医疗记录中获取或溯源。这一潜在的显著数据偏倚可能导致试验成功率下降。并非所有的缺失都是可以避免的,如受试者本身有权决定不填写问卷、管理上的差错、缺少对重要 PRO 数据的合理解释以及繁杂的问卷都是 PRO 数据丢失的常见原因。Mercieca-bebber 等[24]进行系统回顾,阐述了从设计到执行再到最终报告等一系列条例和策略,用于帮助解决 PRO 数据丢失的问题。指南所包含的条例是要明确 PRO 终点和假设是有充分定义且令人信服的,这些条例明确规定了以下问题,如:提供 PRO 评估的基本原理、确定 PRO 评估时间点、明确 PRO 评估时间窗、调整 PRO 评估时间与临床随访一致(如果能提供有效临床信息的前提下)、减少患者负担、强调 PRO 数据完整的重要性。对于提前退出研究或停止干预的受试者要有明确的 PRO 收集计划,这可以最大限度地减少偏倚,而且确保及时规范收集必要的 PRO 数据。因此,明确 PRO 数据收集和管理策略可以尽可能地避免数据缺失。

3.4 PRO 量表数据的分析和审查 与健康相关的生活质量测评问卷是多维度的,因此可能产生几个得分。而 PRO 量表通常又是在多个时间点进行评估,用多重假设检验对所有模块和时间点进行统计分析结果假阳性(Ⅰ类错误)的概率会增加[25]。任何解决多重性的方法,如逐步或顺序分析法,其中包含所需级别的总体类型Ⅰ类错误或传统的非层次方法(如 Bonferroni 校正),都应在方案中预先明确。所以这就要求撰写者充分考虑到这些问题,并提供解决方案及参考细节的完整出处(如统计分析方案)。方案中还应该明确缺失数据的描述方法,处理缺失条目的解决大纲或整个处理方案(如参数和灵敏度分析方法)。PRO 数据缺失有 2 个级别:① 患者完成了某部分项目,但不是所有项目。② 整个 PRO 量表的缺失。部分数据缺失是否估算或如何估算通常会在一个评估测评中明确。当整个 PRO 数据缺失时,需要分析数据会丢失的原因,并且匹配到相应统计方法中,常用的方法包括完整的案例分析、一系列极大似然建模方法和敏感性分析[24]。选择不适当的方法可能导致潜在的偏倚和错误结果[24,26]。方案应对统计分析方法提供完整的细节和说明。

最后,研究人员应当明确在研究期间是否会对 PRO 量表的数据进行监察,如果有,将如何以标准化的方式进行管理。有证据表明监察和管理 PRO 警报(如从 PRO 中找到证据体现受试者心理上的痛苦或明显的体征,这些情况需立即反映)有重要意义[27],为了保护受试者的利益并尽量减少潜在的数据偏倚,明确监察计划显得十分重要[28]。如果没有监察计划(如一个低风险研究无发生紧急情况的概率),也应在临床试验方案、受试者信息表和知情同意书中简要说明。

4 讨论

SPIRIT-PRO 扩展指南的发布旨在鼓励和促进对临床试验中 PRO 部分的详细规划,从而改进临床试验方案中 PRO 内容的设计。完善 PRO 内容有助于研究人员和受试者理解 PRO 评估的基本原理,提高 PRO 数据的完整性和提高总结报告的质量,最终

达到提高全球 PRO 证据库质量的目的。虽然指南是为那些将 PRO 量表作为主要或关键的次要结局指标的试验而制定,也供方案设计的研究人员,尤其是考虑将 PRO 结果纳入试验或将 PRO 作为探索性终点的临床研究参考。因研究环境和每个地区的要求不尽相同,所以指南的目的不是规定必须涵盖哪些内容。临床试验方案、补充资料或两者均列入 PRO 附加项目被证明是有价值的,而且完整列出这些条目已是最低限度要求。以 PRO 为导向的方案将方便申办方、审稿人、伦理委员会、受试者利益方对 PRO 的要素进行评估。高质量的 PRO 试验结果将有助于确保患者的意愿可以体现到共识决定、标签声明、临床指南和卫生政策中,进一步优化以患者为中心的医疗理念。

[参 考 文 献]

[1] CHAN AW, TETZLAFF JM, GØTZSCHE PC, *et al*. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials[J]. *BMJ*, 2013, 346: e7586.

[2] CHAN AW, TETZLAFF JM, ALTMAN DG, *et al*. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(3): 200 - 207.

[3] DOWARD LC, GNANASAKTHY A, BAKER MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2010, 8: 89.

[4] 刘炳林, 薛斐然. 临床试验中疗效指标观察与测量相关问题的考虑[J]. 中国新药杂志, 2019,28(24): 2939 - 2947.

[5] KYTE D, REEVE BB, EFFICACE F, *et al*. International Society for Quality of Life Research commentary on the draft European Medicines Agency reflection paper on the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies[J]. *Qual Life Res*, 2016, 25: 359 - 362.

[6] TUNIS SR, STRYER DB, CLANCY CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy[J]. *JAMA*, 2003, 290(12): 1624 - 1632.

[7] AHMED K, KYTE D, KEELEY T, *et al*. Systematic evaluation of patient-reported outcome (PRO) protocol content and reporting in UK cancer clinical trials: the EPiC study protocol[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(9): e012863.

[8] MERCIECA-BEBBER R, FRIEDLANDER M, KOK PS, *et al*. The patient-reported outcome content of international ovarian cancer randomised controlled trial protocols[J]. *Qual Life Res*, 2016, 25(10): 2457 - 2465.

[9] CALVERT M, KYTE D, MERCIECA-BEBBER R, *et al*. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols[J]. *JAMA*, 2018, 319(5): 483 - 494.

[10] CALVERT M, KYTE D, VON HILDEBRAND M, *et al*. Putting patients at the heart of health-care research[J]. *Lancet*, 2015, 385(9973): 1073 - 1074.

[11] KYTE D, IVES J, DRAPER H, *et al*. Current practices in patient-reported outcome (PRO) data collection in clinical trials: a cross-sectional survey of UK trial staff and management[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(10): e012281.

[12] KYTE D, IVES J, DRAPER H, *et al*. Inconsistencies in quality of life data collection in clinical trials: a potential source of bias? Interviews with research nurses and trialists[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76625.

[13] MERCIECA-BEBBER R, CALVERT M, KYTE D, *et al*. The administration of patient-reported outcome questionnaires in cancer trials: Interviews with trial coordinators regarding their roles, experiences, challenges and training[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2018, 9: 23 - 32.

[14] MOHER D, SCHULZ KF, SIMERA I, *et al*. Guidance for developers of health research reporting guidelines[J]. *PLoS Med*, 2010, 7(2): e1000217.

[15] CALVERT M, KYTE D, DUFFY H, *et al*. Patient-reported outcome (PRO) assessment in clinical trials: a systematic review of guidance for trial protocol writers[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110216.

[16] AHMED K, KYTE D, KEELEY T, *et al*. Systematic evaluation of patient-reported outcome (PRO) protocol content and reporting in UK cancer clinical trials: the EPiC study protocol[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(9): e012863.

[17] ROTHROCK NE, KAISER KA, CELLA D. Developing a valid patient-reported outcome measure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(5): 737 - 742.

[18] 阎小妍, 姚晨. ICH E9(R1)对临床试验统计学的新要求[J]. 中国新药杂志, 2018,27(11): 1262 - 1265.

[19] COONS SJ, GWALTNEY CJ, HAYS RD, *et al*. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force report[J]. *Value Health*, 2009, 12(4): 419 - 429.

[20] WILD D, GROVE A, MARTIN M, *et al*. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation[J]. *Value Health*, 2005, 8(2): 94 - 104.

[21] CALVERT M, BLAZEBY J, ALTMAN DG, *et al*. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension[J]. *JAMA*, 2013, 309(8): 814 - 822.

[22] KYTE D, REEVE BB, EFFICACE F, *et al*. International Society for Quality of Life Research commentary on the draft European Medicines Agency reflection paper on the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies[J]. *Qual Life Res*, 2016, 25(2): 359 - 362.

[23] Lastname A $. 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.

[24] MERCIECA-BEBBER R, PALMER MJ, BRUNDAGE M, *et al*. Design, implementation and reporting strategies to reduce the instance and impact of missing patient-reported outcome (PRO) data: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6): e010938.

[25] SLOAN JA, DUECK AC, ERICKSON PA, *et al*. Analysis and interpretation of results based on patient-reported outcomes[J]. *Value Health*, 2007, 10(Suppl 2): S106 - S115.

[26] FAIRCLOUGH DL, PETERSON HF, CHANG V. Why are missing quality of life data a problem in clinical trials of cancer therapy?[J]. *Stat Med*, 1998, 17(5 - 7): 667 - 677.

[27] KYTE D, IVES J, DRAPER H, *et al*. Management of patient-reported outcome (PRO) alerts in clinical trials: a cross sectional survey[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0144658.

[28] KYTE D, DRAPER H, CALVERT M. Patient-reported outcome alerts: ethical and logistical considerations in clinical trials[J]. *JAMA*, 2013, 310(12): 1229 - 1230.

[29] 钟丽丹, 郑颂华, 吴泰相, 等. SPIRIT2013 声明: 定义临床研究方案的标准条目[J]. 中国中西医结合杂志, 2014,34(1): 115 - 122.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 07 - 15