

《肿瘤临床试验运用核心患者报告结局行业指南(草案)》解读

刘铭睿¹,姚 弥^{2,3},周 慧⁴,高 翔⁴,元 刚^{5,6}

(1 中山大学药学院,广州 510006; 2 北京大学第一医院全科医学科,北京 100034; 3 北京大学医学部全科医学学系,北京 100191; 4 中山大学附属第一医院药学部,广州 510080; 5 中山大学附属第一医院老年医学科,广州 510080; 6 中山大学附属第一医院 I 期临床试验中心,广州 510080)

[摘要] 以患者为中心的药物治疗理念愈发受到国内外研究者的重视,患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)已逐渐成为临床试验的终点观察指标之一。PRO 提供直接来自患者的健康信息,在医生的临床决策中起到重要作用。但肿瘤临床试验中 PRO 评估方法的运用和数据解释还有待改进。核心 PRO 指标的选用对 PRO 评估标准的一致性至关重要。2021 年美国 FDA 发布的《肿瘤临床试验运用核心患者报告结局行业指南(草案)》针对肿瘤临床试验的药物研发,为申办方核心 PRO 收集、PRO 评估工具选择和规范化试验设计提供指导意见。本文对该指南核心 PRO 的系统评估及运用进行解读,帮助新药临床试验从业者进一步了解 PRO,对 PRO 在新药临床试验中的运用起到良好的促进作用。

[关键词] 肿瘤临床试验;患者报告结局;试验设计

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0719-05

Interpretation of the “Core Patient-reported Outcomes in Cancer Clinical Trials Guidance for Industry (draft)”

LIU Ming-rui¹, YAO Mi^{2,3}, ZHOU Hui⁴, GAO Xiang⁴, YUAN Gang^{5,6}

(1 School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China; 2 Department of General Practice, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 3 Department of General Practice, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 4 Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 5 Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 6 Phase I Clinical Trial Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] The concept of patient-focused drug development has been paid increasing attention by researchers in China and abroad. Patient-reported outcome (PRO) has gradually become one of the endpoints in clinical trials. PRO provides health information directly from the patient and plays an important role in the clinical decision making by physicians. However, the use of PRO assessment and data interpretation in oncology clinical trials are still waiting for further improvement. The selection of core PRO indicators is critical to the consistency of PRO assessment criteria. In 2021, U. S. FDA issued the “Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials Guidance for Industry (draft)” for drug development in cancer clinical trials, providing guidance for sponsors on core PRO collection, PRO assessment tool selection, and standardized trial design. This paper interprets the systematic assessment and application of core PRO in the guideline, helps practitioners of new drug clinical trials to further understand PRO

[作者简介] 刘铭睿,女,硕士研究生,主要从事药理学研究。E-mail:liumr6@mail2.sysu.edu.cn。

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

and promotes the implement of PROs in new drug clinical trials in a good way.

[**Key words**] cancer clinical trials; patient-reported outcomes; experimental design

恶性肿瘤是严重危害我国居民生命健康的疾病之一,世界卫生组织 2020 年最新发布的全球肿瘤数据显示,中国新发肿瘤的死亡率和发病率均居全球第一^[1]。面对庞大的肿瘤患者群体,医务人员在延长患者生命的治疗以外,也需关注患者治疗过程中的需求和感受,提高患者生活质量。

患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO) 作为临床结局的形式之一,现已在药物注册临床研究中得到越来越广泛的使用^[2]。PRO 是直接来自患者报告的一系列关于其自身健康状况的报告,不需要临床医生或他人修改或解释^[3],灵敏度高^[4]。在临床实践中,PRO 可以从多个维度和领域判定治疗手段的效果^[5],还能对临床医生在预测总体生存率方面的评分进行补充^[6],其结果直接关系到临床决策^[7]。《患者报告结局指标:在医疗产品开发中的应用以支持药品标签声明(PRO 指南)》^[8]指出,在临床试验期间,PRO 工具可用于衡量医疗产品的治疗效益或风险,并提供患者视角的最佳信息。因此,完成 PRO 评估是肿瘤临床试验的关键点之一。2016 年 1 月,在欧洲肿瘤研究与治疗组织会议上,专家一致认为 PRO 数据分析和实施迫切需要一套适宜的指导性文件作为参考^[9]。《肿瘤临床试验运用核心患者报告结局行业指南(草案)》于 2021 年 6 月由美国 FDA 发布,旨在帮助从业者设计和起草 PRO 评估流程,完善 PRO 终点和分析方法的细节,以达到提高 PRO 数据质量的最终目标。

1 指南研发背景

肿瘤临床试验通常采用标准化疗效评估,通过使用总体生存率、肿瘤指标及临床医生报告不良事件提供的安全性评估等指标进行评估,这些指标可以具体且量化地评估临床结局。当前抗肿瘤药物的注册临床试验多将 PRO 指标作为次要终点或探索性终点^[2]。然而,目前在肿瘤临床试验中,PRO 评估方法的科学性和数据质量存在较大差异。一方面,PRO 评估方法不适用于所有肿瘤临床试验人群,如合并重度认知障碍患者;另一方面,PRO 评估方法的异质性降低了肿瘤临床试验 PRO 数据的监管效用。因此,需要对一整套核心 PRO 进行系统评估,改进数据分析,提高肿瘤患者报告结局数据质量^[10]。

2 核心 PRO

核心 PRO 包括疾病症状、症状性不良事件和身体功能^[11],是衡量健康状况的结局标准。核心 PRO 可以解决结局标准化缺失所引起的问题^[12],也可以提高数据的一致性和数据质量^[13]。建议收集并单独分析以下核心 PRO:疾病相关症状、症状性不良事件、整体不良反应的总结性评估、身体机能、角色职能。除了这 5 个核心概念外,还可以前瞻性指定和收集其他有意义和可测量的 PRO,最大程度地减轻患者负担。

3 评估工具的选择

确定 PRO 评估工具的一般原则包括:① 明确 PRO 评估工具有预期用途(如研究设计和患者人群)。② PRO 评估工具能有效可靠地测量与临床相关且对患者重要的概念。③ PRO 数据可以被准确且不误导的方式传达。肿瘤临床试验的申办方应根据该原则,利用现有数据和/或发表的同行评审文献选择合适的 PRO 评估工具。PRO 评估工具可用于评估单项症状(如疼痛强度)、症状量表(如多症状组成的疾病症状量表)、功能量表(如身体功能)和多维复杂概念(如 health-related quality of life 即健康相关生命质量)。PRO 评估问题都应与其评估领域的概念相关。例如:一份定义明确的身体功能量表应包括一系列涉及体力活动相关的问题,而不应包含不良反应或疾病症状等涉及其他概念的问题。

3.1 疾病状态 针对肿瘤患者可分为普适性和特异性 PRO 测量工具。考虑到肿瘤患者症状类型的异质性,应针对特定疾病进行症状评估^[14]。对常见基本疾病症状使用疾病症状量表,如非小细胞肺癌症状评估问卷(non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire, NSCLC-SAQ)^[15]。疼痛、厌食和疲劳等重要症状可单独测量,也可在其他重要疾病相关症状的症状评分中测量,如 11 分数字评分表^[16]或口头评分量表^[17]。其他的全身症状如性功能等也应引起关注,以完善 PRO 细节。

3.2 症状性不良事件 建议从项目库中选择一组最重要的症状性不良事件,如美国国家肿瘤研究所的《不良事件通用术语标准的患者报告结局版本》(patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events, PRO-CTCAE)是

一个可用于评估症状性不良事件的项目库^[18], PRO-CTCAE 可对每个不良事件进行频率、严重程度和对日常活动影响 3 个独立项目进行评分,旨在引导出肿瘤患者报告的不良事件。申办方应根据作用机制、早期临床数据和来自患者和医疗人员的意见,选择将要评估的症状性不良事件。选择最重要和/或高发生率的不良事件,并考虑设置自由文本问题以方便补充可能遗漏的重要症状。

3.3 对整体不良反应的总结性评估 对整体不良反应的总结性评估可以反映治疗的耐受性。个别患者可能认为某些不良反应相对于其他不良反应的重要程度更高,可考虑使用单一的总结性感受来评估严重程度。如“请在下面的回答中选择最能描述你在过去一周中接受治疗后总体不良反应的严重程度”(其中 0 代表没有;3 代表严重)。此外,还可参考慢性疾病治疗功能评估(functional assessment of chronic illness therapy, FACIT)项目库的 GP5 问题^[19],即根据患者的身体状况回答受到治疗所引起不良反应所困扰的程度(没有、有一点、有些、相当多、很多);也可参考欧洲肿瘤研究治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)项目库中关于不良反应的问题^[20]。

3.4 身体机能 申办方应选择测量明确概念的量表来评估从事体力活动的的能力水平,可以考虑选择患者报告结局测量信息系统(patient-reported outcomes measurement information system, PROMIS)[®]身体机能项目库^[21],通过自我报告跑步、书写等活动的感受来评估一个人的肢体功能(灵巧度、行走或移动)及日常活动能力;也可以考虑选择 EORTC 肿瘤患者生活质量核心问题 30 (quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30)身体机能量表^[22],针对性地评估肿瘤患者的体能以测评其生活质量。

3.5 角色职能 抗肿瘤治疗对患者工作和日常活动能力的影响非常重要。必要时可评估其他功能状态(如认知功能)。可参考 EORTC 的 QLQ-C30 角色职能量表。

4 试验设计的考量

4.1 评估的频率 确定 PRO 核心项目的评估频率时,应考虑以下几点:① 应纳入 1 个(或多个)基线评估,作为评估变更的参考点。② 最初几个治疗周期的评估频率应较高,根据试验的不同,之后几个周期可减少评估频率。③ 评估频率应考虑研究药物的给药计划、研究结果和研究目标,为每个核心概念

选择不同的评估频率。

4.2 试验设计的其他考量 患者对 PRO 的运用仍存在较多认知局限,如口头报告方式及报告负担等。患者并非专业的医护人员,即使经过培训,在报告主观感受时仍会出现数据的缺失和差异,临床数据管理员也无法进行纠错。因此,从源头上保证数据质量至关重要。应考虑以下事项以减少数据缺失并提高 PRO 结果可解释性:① 前瞻性地制定减少数据缺失的程序,包括:对研究者和患者的培训、完成监查计划,以及患者提前退出研究时 PRO 数据的获取。② 应探讨减轻患者负担的方法。随着新技术的发展,在患者报告时可以使用必要的工具^[23],如允许在诊所外使用电子化 PRO 采集数据,电子化的患者报告症状监测可作为高质量肿瘤治疗的一部分^[24]。申办方应记录患者完成 PRO 评估的方式和地点(如在家中、办公室等)。③ 应记录 PRO 数据缺失的原因,并将其包含在分析数据集中。④ 提供 PRO 数据分析的预设计划,包括分数有变化意义的阈值和解释。⑤ 任何偏离评估工具评分手册的情况都应予以说明并提供理由。⑥ 联合用药或其他治疗等情况可能会影响对所评估概念的解释,需仔细记录。

5 药品标示说明

在药品标示说明中纳入 PRO 数据将取决于试验设计和实施的充分性、在特定使用环境下评估工具的优势和局限性以及所提交数据的质量。简单统计得出“没有统计学差异”的结论是不充分的。在试验经过充分设计的前提下,且获得效度良好衡量标准的证据支持,才能在统计中进行“非劣效”或“等效”的判定。

6 讨论

纽约纪念斯隆凯特琳肿瘤中心的一项纳入 766 例患者的随机临床试验证实,在使用 PRO 评估工具的情况下,能够更好地管理患者病情变化、选择适宜的药物,并进行合理的剂量调整和把握转诊时机,这对延长患者生存时间有正面影响^[24]。在医疗产品开发和监管决策中整合患者自身感受,可以更好地为医疗决策服务,促进医疗资源合理配置。促进 PRO 评估措施的标准化是临床工作者共同的责任,需要临床试验发起方、工具研发方、监管方、患者等多方参与,更需要良好的政策环境和监管环境^[25]。随着 2013 年《SPIRIT-PRO 扩展指南》发布和 2018 年《CONSORT-PRO 扩展指南》发布,PRO 在临床试

验中的运用正在不断完善^[26]。本指南的发布旨在对既往发布的关于在临床试验中使用 PRO 评估工具的指南进行补充,就评估工具选择、试验设计和药品标示说明 3 个方面为核心 PRO 的系统评估提出建议,从而完善其分析方法的细节,为申办方提供合理运用 PRO 的指引。该指南使用前瞻性、综合性的规划和指引,不仅可以避免临床试验实施、分析报告及撰写结果时的不规范问题^[27],还有利于申办方衡量核心 PRO 的结果是否准确、可靠,将患者负担最小化,进一步优化以患者为中心的医疗理念。

PRO 测量工具良好的测量性能是保证 PRO 数据可靠的前提条件,应鼓励科研工作者正确理解并运用本指南,更严格地对 PRO 评估工具进行全面评估以增强其科学性和规范性,并帮助医护人员在研究和临床实践中更高效、便捷地选用合适的 PRO 评估工具。我国国家药品监督管理局于 2021 年发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》^[28],将 PRO 放在肿瘤疾病药物研发的重要位置。2022 年 1 月正式发布了《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则(试行)》^[29],确立了 PRO 在指导以药品注册为目的的临床研究中的重要意义。周慧等^[30]对近 10 年的中国的临床试验进行分析,显示 PRO 的应用逐渐增加,但仍有大量的临床试验未对患者感受进行评估。首先,迫切需要相关政策法规来规范肿瘤临床试验中 PRO 的使用;第二,针对不同疾病患者的病情需要开发不同的 PRO 量表,并关注不具备或丧失自我评估能力的特殊人群^[29];第三,研发更方便测量和更易被理解的 PRO 评估工具,如利用电子设备将语音、图片和文字描述相结合;第四,充分借鉴国际上的 PRO 运用经验,也要考虑语言表达差异及亚欧人群病情差异对中文版量表和原研版量表评估有效性的影响;第五,加强、重视对患者个人信息的保护,优化 PRO 临床研究的伦理问题^[31-32]应该从我国的肿瘤治疗现状出发,对原研版量表进行改进或研发新的适合我国肿瘤患者的量表,促进 PRO 在我国肿瘤临床试验的应用。

[参 考 文 献]

[1] 王悠清. 2020 年全球癌症统计报告[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(3): 398.
[2] 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究中应用的指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2021) [2022-04-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>.

[3] National Center for Biotechnology Information. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [EB/OL]. (2016) [2022-04-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/>.
[4] 梁英, 尚磊, 张玉海, 等. 患者报告结局的反应转移效应的评价方法研究进展[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(1): 157-160.
[5] 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.
[6] QUINTEN C, MARINGWA J, GOTAY CC, et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(24): 1851-1858.
[7] 彭燕秋, 苏晴, 刘琰. 脑肿瘤患者报告结局的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(1): 16-21.
[8] FDA. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (PRO guidance) [EB/OL]. (2009) [2022-04-14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.
[9] BOTTMLEY A, PE M, SLOAN J, et al. Moving forward toward standardizing analysis of quality of life data in randomized cancer clinical trials[J]. *Clin Trials*, 2018, 15(6): 624-630.
[10] PE M, DORME L, COENS C, et al. Statistical analysis of patient-reported outcome data in randomised controlled trials of locally advanced and metastatic breast cancer: a systematic review [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e459-e469.
[11] KLUETZ PG, SLAGLE A, PAPADOPOULOS EJ, et al. Focusing on core patient-reported outcomes in cancer clinical trials: symptomatic adverse events, physical function, and disease-related symptoms[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(7): 1553-1558.
[12] RAMSEY I, ECKERT M, HUTCHINSON AD, et al. Core outcome sets in cancer and their approaches to identifying and selecting patient-reported outcome measures: a systematic review[J]. *J Patient Rep Outcomes*, 2020, 4(1): 77.
[13] RAMSEY I, CORSINI N, HUTCHINSON AD, et al. A core set of patient-reported outcomes for population-based cancer survivorship research: a consensus study[J]. *J Cancer Surviv*, 2021, 15(2): 201-212.
[14] TAYLOR F, REASNER DS, CARSON RT, et al. Development of a symptom-based patient-reported outcome instrument for functional dyspepsia: a preliminary conceptual model and an evaluation of the adequacy of existing instruments[J]. *Patient*, 2016, 9(5): 409-418.
[15] FDA. Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ) [EB/OL]. (2019) [2022-04-14]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/ddt-coa-000009-non-small-cell-lung-cancer-symptom-assessment-questionnaire-nsclc-saq>.
[16] KENDRICK DB, STROUT TD. The minimum clinically significant difference in patient-assigned numeric scores for pain[J]. *Am J Emerg Med*, 2005, 23(7): 828-832.
[17] BECH RD, LAURITSEN J, OVESEN O, et al. The verbal rating scale is reliable for assessment of postoperative pain in hip fracture patients[J]. *Pain Res Treat*, 2015, 2015: 676212.
[18] National Cancer Institute. PRO version of the common terminology criteria for adverse events [EB/OL]. [2022-04-14]. <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/>.
[19] FACIT. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [EB/OL]. [2022-04-14]. <https://www.facit.org/>.
[20] European Organisation for Research and Treatment of Cancer. The EORTC Quality of Life of Cancer Patients Q168 physical function scale [EB/OL]. [2022-04-14]. <https://qol.eortc.org/questionnaires/>.
[21] NIH. PROMIS. [EB/OL]. [2022-04-14]. <http://www.nih->

- promis. org/measures/measureshome.
- [22] European Organisation for Research and Treatment of Cancer. the EORTC Quality of Life of Cancer Patients QLQ-C30 physical function scale[EB/OL]. [2022-04-14]. <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>.
- [23] MEHRAN R, BABER U, DANGAS G. Guidelines for patient-reported outcomes in clinical trial protocols[J]. *JAMA*, 2018, 319(5): 450.
- [24] BASCH E, DEAL AM, DUECK AC, *et al.* Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment[J]. *JAMA*, 2017, 318(2): 197-198.
- [25] 关宏峰, 杨丽娜, 杨悦. 美国患者报告结局测量工具在药物研发与注册中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(2): 142-146.
- [26] BASCH E, LEAHY AB. Reporting standards for patient-reported outcomes in clinical trial protocols and publications[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(11): 1116-1117.
- [27] 周慧, 姚弥, 陈杰, 等. 《临床试验方案纳入患者报告结局的指南-扩展声明》解读[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(14): 1296-1301.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则[EB/OL]. (2022)[2022-04-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.
- [29] 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)[2022-04-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300e>.
- [30] ZHOU H, YAO M, GU XD, *et al.* Application of patient-reported outcome measurements in clinical trials in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(5): e2211644.
- [31] 周慧, 林颖, 周国进, 等. 《将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量: PRO 伦理指南》解读[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(4): 395-400.
- [32] 渠田田, 周志刚, 袁燕, 等. 研究者发起的临床研究中监查常见问题分析及对策探讨[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(1): 77-81.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-09-29