

附件

# 患者报告结局指标用于风湿免疫性疾病 临床试验的技术指导原则

2025 年 1 月

# 目 录

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| 一、背景.....                     | 1 |
| 二、PROs 在风湿免疫性疾病中的应用 .....     | 2 |
| （一）反映疾病症状严重程度 .....           | 3 |
| （二）反映患者躯体功能 .....             | 4 |
| （三）反映疾病对日常生活质量的影响.....        | 4 |
| （四）反映患者对干预措施的满意度.....         | 5 |
| （五）反映患者主观感受方面的长期用药获益与风险 ...   | 5 |
| 三、临床研究中的一般考虑 .....            | 5 |
| （一）在新药临床研究中需关注 PROs .....     | 6 |
| （二）选用 PROs 指标前应充分评估适用性 .....  | 6 |
| （三）以 PROs 作为临床研究的主要终点应慎重..... | 7 |
| （四）关注 PROs 测量方法的影响 .....      | 7 |
| 四、展望.....                     | 8 |

## 一、背景

新技术、新模式带来新突破。患者渴望更多有效且安全的治疗手段并由此改善生活质量等未被满足的需求得到了前所未有的重视。为了更好地倾听患者在治疗中的切身感受，推动“以患者为中心”的药物研发，近年来我国先后发布了《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》<sup>[1]</sup>和《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》<sup>[2]</sup>，强调在药物研发过程中需倾听患者声音，关注患者视角。其中，患者报告结局（Patient- Reported Outcomes, PROs）的应用受到越来越多的关注。PROs 是指任何来自患者直接报告但不包括他人引申解读的对自身疾病和相应治疗感受的评估结局。在药物全生命周期中综合运用 PROs 工具获取患者体验、见解、需求等不同维度数据，并有效地融入到药物研发和评价中已得到广泛认同<sup>[3]</sup>。该理念对临床上症状复杂、反复发作并严重影响患者生活质量的风湿免疫性疾病（Rheumatic Diseases, RDs）尤为重要。

目前，健康评估问卷（Health Assessment Questionnaire, HAQ）、健康状况调查问卷（36-item Short-Form, SF-36）等常用 PROs 测量工具在 RDs 中的应用，以翻译外文版本为主，部分量表工具尚未在我国患者中进行必要的信度和效度检验，一定程度上影响了其综合运用。另外，我国相关机构开发基于患者视角的 PROs 经验有限，也很少在早期临床研发

阶段考虑同步开发和应用特异性的 PROs 工具。

为推动 RDs 药物临床试验中 PROs 的规范应用和开发，特制定本指导原则，旨在阐明当前对于 RDs 药物临床研发中应用 PROs 的科学认识，鼓励结合目标适应症特点，加强 PROs 在 RDs 治疗药物综合评价中的应用，全面评估药物的获益与风险。与监管部门沟通确认的相关研究及 PROs 结果可体现在药品说明书中。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。文中提及的 PROs 量表工具仅为举例。

## 二、PROs 在风湿免疫性疾病中的应用

RDs 是一组与免疫紊乱相关，以非器官特异性炎症为主要特征的疾病，比如：类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、IgG4 相关性疾病等。临床疗效评估大多包括：患者症状、躯体功能、患者和临床医生的总体评估、影像学以及炎症生物标志物等。其他还包括疾病活动

度和（或）损伤指数等。PROs 在上述多个维度的临床疗效评估中有着广泛的应用，主要体现在以下方面：

### （一）反映疾病症状严重程度

疼痛、疲劳等是 RDs 的常见临床症状，PROs 常用于反映患者关于这类症状的主观感受。该类指标的突出特点是主观性强，个体间差异大且可重复性差，以 PROs 作为单独主要终点的多中心临床试验往往需要面对由于患者应答变异度大导致的样本量大和数据质量方面的挑战。比如局部疼痛就经常采用 100mm 的视觉模拟评分（Visual Analogue Scale, VAS）来评估，且有研究发现患者在间歇性和持续性疼痛描述方面存在差异。尚未有针对不同类型疼痛的特异性测量工具，提示可能需要开发新的 PROs 评估工具来反映不同疼痛类型的特点。目前，因其具有易于理解和操作简便的优势，仍然是常用的疼痛疗效指标。

疲劳是另一种 RDs 的常见重要症状。目前评估疲劳的 PROs 测量工具往往特异性不够。如考虑将现有量表应用于不同适应症领域，需提供其在相应适应症中适用性评估证据。以系统性红斑狼疮（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）为例，大多数医学专家都认为疲劳是 SLE 的重要症状。但是，医学专家和 SLE 患者对疲劳的定义不同。在设计和选择 SLE 疲劳测量工具时需注意，该工具可包括：（1）明确定义的与 SLE 患者相关的疲劳；（2）描述 SLE 疲劳的明确概念框架，

包括适当的躯体和心理部分；（3）在存在干扰因素（比如，抑郁、药物作用）的情况下测量疲劳症状和效应的敏感方法。

## （二）反映患者躯体功能

躯体残疾是 RDs 进展之后的常见不良预后，具有不可逆性。因此在该类疾病药物的临床研发中，躯体功能方面的潜在获益已成为评估的重要内容。比如，在类风湿关节炎中通常采用 HAQ 残疾指数（HAQ Disability Index, HAQ-DI）来评估患者躯体功能，该指数涵盖了日常功能不同方面的 20 项内容。每项得分为 0~3 分，3 代表最严重的残疾。也有其他有关躯体功能的评估工具，比如在骨关节炎中常用的 WOMAC 骨关节炎指数量表（Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC）等。躯体功能经常受到其他因素的影响，往往需要关注 PROs 测量工具的特异性。

## （三）反映疾病对日常生活质量的影响

针对 RDs 患者，经常需要关注疾病不同时期或不同阶段患者主观感受的改变，以及 RDs 对患者日常生活、社会功能产生的影响，在临床试验中经常使用 PROs 来评估药物上述方面的改善作用。但是使用不同的 PROs 测量工具时，量表间不同人群的权重和健康状态赋值体系的不同常常会导致不同量表所得结果无法直接相互参照和比较。即使是同一个量表，在不同疾病之间也有可能不同。对于 PROs 的解读，

更重要的是考虑被广泛接受的临床重要差异。

#### （四）反映患者对干预措施的满意度

随着差异化发展需要和新药研发更加关注慢性疾病患者的主观感受，PROs 可以用于评价治疗是否对患者的疾病状态有所改善或者探索生物标志物的改变能否转化为患者的实际主观改善。开发某些疾病治疗药物时一般尚无可直接应用的 PROs，因此更需要重视相关评估工具的同步开发和应用。这都有助于关注未被满足的临床需求和提高药物临床研发的效率。

#### （五）反映患者主观感受方面的长期用药获益与风险

新药临床研发需要全面、系统地收集受试者用药后的安全性和有效性信息。受到研究周期和随访方式等因素的客观限制，临床试验可能会因为研究者的主观或客观原因造成部分不良事件信息或患者主观感受变化信息的缺失，因此直接从患者方面收集从而提高信息的完整性和可靠性，有利于充分呈现药物的安全性和有效性特征。鼓励在试验设计阶段，从研究周期、随访访视、研究人群等方面综合考虑选择合适的收集方式并与监管部门积极沟通。关注患者主观感受的改变，完善药物的长期有效性和安全性评估。

### 三、临床研究中的一般考虑

在 RDs 新药的临床试验中，必须清晰界定和准确理解目标疾病定义，以便评估新药用于特定适应症的疗效。在尚未

建立完善的患者报告结局（PROs）测量工具，且缺乏明确的疾病定义的情况下，建议先根据疾病特有症状的重要性或/和严重程度进行排序，再选择合适的 PROs 测量工具。如果拟采用的测量工具已通过针对疾病定义的充分验证，并得到监管部门认可，相应测量工具的运用可能会提供关于患者体验和治疗潜在额外获益的重要信息。

### （一）在新药临床研究中需关注 PROs

区别于来自他人的报告，如医生报告结局、护士报告结局、家长报告结局等，PROs 可用在新药临床研发的各个阶段，为疗效、耐受性、治疗满意度和依从性等方面的评估提供重要信息，反映疾病影响的独特指标，解释临床结果。对未来临床决策制订、疗效评估都具有积极且重要的临床意义。

### （二）选用 PROs 指标前应充分评估适用性

目前，临床研究使用的 PROs 测量工具主要以外文量表为主，中文量表主要以翻译和/或文化调试版为主；对于确有明显差异的，建议开发针对中国人群的量表并评估适用性。由于应用环境的变化，如果已有量表不完全适合还需改进后使用。在临床试验中需要额外关注 PROs 测量工具的适用性，包括翻译的准确性以及量表的信度和效度检验。建议参照已发布的《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（试行）》对拟采用的 PROs 测量工具进行评估并与监管部门沟通交流。不应采用未经验证和评估的量表类 PROs 测量工

具用于关键性临床研究。

### （三）以 PROs 作为临床研究的主要终点应慎重

除骨关节炎、部分干燥综合征和镇痛药物临床试验中采用数字模拟评分（Numerical Rating Scale, NRS）或 VAS 评分作为主要疗效指标外，PROs 多数情况下还是作为次要指标或主要复合疗效指标的构成要素。虽然 PROs 能够反映患者对药物干预的主观感受，包括：有效性、安全性、耐受性或对健康相关生活质量的影响等，但选择 PROs 作为临床研究主要终点时仍需考虑如下方面：（1）有充分的依据，且与研究目的相一致；（2）如研究设计不能对受试者进行设盲，需关注主观评价偏倚的风险；（3）随访观察期应足够长，以体现 PROs 具有临床意义的变化；（4）估计样本量时应充分考虑预期差异应具有临床意义；（5）如计划采用 PROs 作为临床研究的主要终点时，应及时与监管部门沟通。

### （四）关注 PROs 测量方法的影响

PROs 主要通过口头论述、问卷调查、自我评价、访谈讨论、网络调查等多种方式收集信息，测量方法主要有：患者自填量表和电话随访，其中以患者自填量表最为常见。测量方法也应该进行充分的研究和验证，随着电子化患者报告结局（ePRO）的应用越来越广泛，需关注因测量方法的改变引起的测量结果显著变化，尽量减少这类变化对 PROs 测量结果的干扰。

## 四、展望

RDs 药物开发中常用的 PROs 测量工具以外文翻译为主，主要用于判断疾病程度、疾病进展，疗效综合评价，并为患者参与治疗决策及选择治疗手段提供帮助。在新药的临床研究中，优先考虑使用已被广泛接受的 PRO 测量工具，但也应关注到可穿戴设备，电子生物标记物和数字连接通信的不断发展，ePRO 显著的数字化、远程化和实时化的特点将进一步拓展 PROs 的应用场景，逐渐成为贯彻“以患者为中心”理念的重要数字化工具之一，其具有数据收集准确性提高、患者体验和参与度提高、研究者工作负担降低、临床研究效率提升和成本降低等优势。因此，在早期探索性研究阶段应根据疾病特征和治疗目的考虑 PROs 测量工具的同步开发。

同时，建议相关单位在 PROs 测量工具的研发和使用中，加强与监管部门的沟通交流。

## 五、参考文献

[1]国家药监局药审中心关于发布《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》的通告（2021 年第 62 号）。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c>.

[2]国家药监局药审中心关于发布《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》的通告（2022 年第 46 号）。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41c7a683>

e4d0dcca28bccadc47096d2a.

[3] Moutsopoulos H M .Autoimmune rheumatic diseases: One or many diseases?[J].Journal of translational autoimmunity, 2021, 4:100129.DOI:10.1016/j.jtauto.2021.100129.

[4]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):5.

[5]Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel. 凯利风湿病学[M].北京大学医学出版社, 2019.