

## 以患者为中心的药物治疗策略

孙 昱<sup>1</sup>, 文海若<sup>2\*</sup>, 汪 祺<sup>2\*</sup>

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

**摘要:** 介绍美国食品及药物管理局(FDA)以患者为中心的药物治疗思路,展示了不同疾病、治疗收益、使用环境分别对应的临床结局评估(COA)工具,整理出5个已获患者报告结局(PRO)工具的相关信息,并归纳了2010—2015年FDA获批新药中,应用PRO评估工具支持说明书相关声明的药品信息。旨在为业界选择适合的COA类型(PRO、ClinRO、ObsRO或PerFO评估工具)应用于药物研发提供借鉴,并建议将COA工具用于儿科、罕见病、认知障碍相关疾病以及中药的临床疗效评估;同时也为将患者的观点纳入药品监管流程提供参考。

**关键词:** 以患者为中心的药物治疗; 临床结局评估; 患者报告结局; 医生报告结局; 观察者报告结局; 性能结局

中图分类号: R951, R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1719-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.008

## Patient-focused drug development strategies

SUN Yu<sup>1</sup>, WEN Hairuo<sup>2</sup>, WANG Qi<sup>2</sup>

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

**Abstract:** The FDA's patient-focused drug development ideas was introduces, showed the clinical outcome assessment (COA) measures for different diseases, treatment benefits, and contexts of use, and summarizes the relevant information of 5 approved patient-reported outcome (PRO) measures, and sums up the drug information of the FDA approved new drugs in 2010—2015, using the PRO measures to support labeling. The aim was to provide the industry with a suitable type of COA (PRO, ClinRO, ObsRO, or PerFO) for drug development, and to recommend the use of COA measures for pediatrics, rare diseases, cognitively impaired, and clinical efficacy evaluation of Traditional Chinese Medicine. It also provides a reference for incorporating patient perspectives into the drug regulatory process.

**Key words:** patient-focused drug development (PFDD); clinical outcome assessment (COA); patient-reported outcome (PRO); clinician-reported outcome (ClinRO); observer-reported outcome (ObsRO); performance outcome (PerFO)

近年来,整个医疗卫生行业都在向“以患者为中心”的价值体系转变,政府监管部门、医院、药企等利益相关方都迫切需要听到更多的患者声音,以更好地满足患者需求。患者的参与是将患者需求融入到新药研发、监管政策路径中的重要策略,即将患者的观点纳入药品监管流程以助于解决患者未满足的需求。

本文着重阐述美国食品药品监督管理局(FDA)提出的以患者为中心的药物治疗(PFDD)

思路,分析临床结局评估(clinical outcome assessment, COA)工具的选择应用情况。COA工具可考虑用于儿科<sup>[1]</sup>、罕见病<sup>[2]</sup>、认知障碍<sup>[3]</sup>相关疾病以及中药的临床疗效评估。COA工具以患者报告结局(PRO)工具为主进行应用,国内已有文献报道应用PRO工具对冠心病<sup>[4]</sup>、胃癌<sup>[5]</sup>进行的临床疗效评价。另外也有医生报告结局(ClinRO)<sup>[6,7]</sup>和性能结局(PerFO)<sup>[8]</sup>相关的文献应用报道。特别值得关注的是,近年来中医药也使用PRO工具对高血压<sup>[9]</sup>、

收稿日期: 2020-04-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503347, 81503068)

第一作者: 孙 昱,女,博士,研究方向为药品审评。E-mail: sunyu\_amber@126.com

\*通信作者: 文海若,女,博士,副研究员,研究方向为药理毒理。Tel: (010)67876252 E-mail: hairuowen@163.com

汪 祺,女,博士,副研究员,研究方向为中药毒理。Tel: (010)67395282 E-mail: sansan8251@sina

类风湿关节炎<sup>[10]</sup>、复发性口腔溃疡<sup>[11]</sup>进行了临床疗效评价。

## 1 以患者为中心的药物治疗

以患者为中心的药物治疗(PFDD)是一种系统性方法,可用于捕获患者的经验、观点、需求和优先事项,并将其纳入药物开发和评估中。患者是最能体会自身病情的人,因此患者处于独特的位置,可以为药物开发和评估提供治疗相关信息<sup>[12]</sup>。FDA正在开发4项以患者为中心的药物治疗方法(PFDD)指导文件,下文分别简要介绍。

### 1.1 指南1收集全面的代表性意见

指南1<sup>[13]</sup>将讨论在收集患者意见时可以使用的方法。在决定从何处获得信息的同时(包括定义目标人群和采样策略),还将概述待研究的问题与方法。

### 1.2 指南2确定对患者产生重要影响的信息

指南2<sup>[14]</sup>将讨论从指南1中确定的个体中获取信息的方法,收集有关症状,及其他对患者产生重要影响的信息。将讨论如何进行定性研究,包括进行面谈、制定面谈指南、选择调查问题的类型以及收集人口统计信息和调查信息。还将讨论调查方法和定性研究主题,避免产生误导性的结果,例如以不正确的方式诱导患者,导致结果不能体现重要意义。

### 1.3 指南3选择、开发或修改适用于开发目的的的临床结局评估

指南3<sup>[15]</sup>将从患者处提炼与疾病相关的重要影响和概念,以开发潜在的研究工具。由于并不是所有被患者、护理人员和临床医生认为重要的事情都能被证明有意义或可评估,故应考虑如何选择评估项目以体现临床收益,并考虑如何识别或开发适用于开发目的的COA以评估对患者重要的结局。

### 1.4 指南4将临床结局评估纳入监管决策的终点

指南4<sup>[16]</sup>将讨论可用于收集、捕获、存储和分析COA数据的方法、标准和技术。该指南还将讨论将COA更好地纳入监管决策的终点,包括在基于COA的终点中定义有意义的改变和结局解释的方法。该指南将包括关于提交监管机构所需的格式和内容的信息,包括病人的经验,特别是COA数据。

## 2 COA的应用

要将患者的声音完全整合到临床试验中,需要完善的心理评估方法,这是非常重要的。在临床试验环境中,通过使用COA、生存期和生物标志物来评估治疗效果。其中,生存期和生物标志物是从外

部观察到的医疗状态的客观指标,而COA评估患者的症状、整体精神状态、疾病对患者感觉或功能的影响。

### 2.1 COA概述

COA指可以通过临床医生、患者、非临床医生观察员的报告或基于效果的评估来评估临床结局<sup>[17]</sup>。COA有4种类型:患者报告结局(patient-reported outcome, PRO),医生报告结局(clinician-reported outcome, ClinRO),观察者报告结局(observer-reported outcome, ObsRO)和性能结局(performance outcome, PerfO)。

**2.1.1 PRO** 一种基于直接来自病人(例如研究对象)的报告的评估方法。内容包括病人的健康状况,而不包括临床医生或其他人对病人反应的解释。PRO可以通过自我报告或面谈来测量,前提是面谈者仅记录患者的反应。只有患者能体会的症状或其他无法观察到的概念(例如,疼痛严重程度或恶心)只能通过PRO评估方法进行测量。PRO还可以评估患者对功能或活动(其他人也可观察到)的看法。

**2.1.2 ClinRO** 由专业医护人员对患者的健康状况报告进行评估。大多数ClinRO评估方法涉及临床判断或解释,包括可观察到的体征、行为或与疾病相关的其他现象。ClinRO评估方法无法直接评估仅患者能体会的症状(例如疼痛强度)。

**2.1.3 ObsRO** 由病人或专业医护人员以外的人员对患者健康状况的报告进行评估,内容包括与患者的健康状况有关的体征、事件或行为。通常,ObsRO是由父母、照料者或在日常生活中观察患者的人报告的,ObsRO对于无法自行报告的患者(例如婴儿或认知障碍者)特别有用。ObsRO评估方法不包括临床判断或解释。

**2.1.4 PerfO** 对由患者执行的标准化任务进行评估。该标准化任务可由经培训的人员进行管理和评估,也可由患者独立完成。PerfO需要患者的合作,这些评估方法包括步态速度测试(例如限时25英尺步行测试),记忆测试(例如单词记忆测试)或其他认知测试(例如数字符号替换测试)。

### 2.2 COA资格计划

COA资格<sup>[18]</sup>是一种监管结论,即COA是一种在特定使用环境中,对特定收益概念(specified concept of interest)进行充分严格的对照(A&WC)研究。COA资格代表的结论是,在规定的使用范围内,评估结局可以用来衡量特定的治疗收益概念,

并在药物开发和监管决策中有特定的解释和应用。

根据《药物开发工具的资格评定程序指南》<sup>[19]</sup>可知,COA仅通过药物开发工具(DDT)资格评定程序进行认证。药物开发工具(DDT)是可促进药物开发的方法、材料或措施。FDA有3种DDT认证计划:生物标志物、COA和动物模型。DDT的例子包括但不限于:用于临床试验富集的生物标志物,用于评估临床收益的临床结局评估(COA)和对医疗对策进行功效测试的动物模型。DDT资格评定程序包括3个阶段,按顺序分别提交:意向书(LOI)<sup>[20]</sup>、资格认证计划(QP)<sup>[21]</sup>和完整的资格认证包(FQP)<sup>[22]</sup>。

### 2.3 以患者为中心的临床结局评估路线图

确定是否符合临床结局评估资格,很重要的一点是需考虑COA是否以患者为中心<sup>[23]</sup>。FDA发布了“以患者为中心的临床结局评估路线图”<sup>[24]</sup>。在该路线图中,第一、第二个步骤确定临床试验评估的使用目的和治疗收益时的考虑要点,第三步选择适合的COA类型(PRO、ClinRO、ObsRO或PerfO评估工具)。例如,如疼痛强度属于可由患者进行自我反馈的,则PRO是最合适的。如需要临床判断来解释观察结果,则选择ClinRO。如治疗收益只能在日常生活中(医疗环境之外)的观察来充分捕捉,并且患者无法为自己报告,则选择ObsRO。当观察特定任务以证明性能改善时,PerfO可能较为适合。

**2.3.1 疾病的背景信息** 包括疾病的自然病史、患者亚群、医疗环境、患者或护理人员的观点4个方面。

(1)疾病的自然病史:发作/持续时间/分辨率、诊断、病理生理学、表现范围。

(2)患者亚群:按严重程度、按发病、按合并症、按表型分类。

(3)医疗环境:治疗方案、临床护理标准、医疗系统的观点。

(4)患者或护理人员的观点:治疗收益的概念、收益-风险权衡、疾病的影响。

**2.3.2 概念化治疗收益** 包括以下3个方面。

(1)确定有意义的治疗收益概念(COI),即患者:幸存、感觉(例如症状)、功能。

(2)定义临床试验的使用背景(COU):疾病纳入标准、临床试验设计、终点定位。

(3)选择临床结局评估(COA)类型:PRO、ObsRO、ClinRO、PerfO(运动、感觉、认知)。

**2.3.3 选择或开发结局评估方法** 包括以下3个

方面。

(1)在使用背景中搜索现有的COA评估治疗收益:评估方法存在;评估方法已存在,但需要修改;不存在任何评估方法;评估方法开发中。

(2)进行COA开发:文件内容的有效性(定性或混合方法研究)、评估横断面测量特性(可靠性和构造有效性)、创建用户手册、考虑向FDA申请COA资格以用于探索性研究。

(3)完成COA开发:记录纵向测量属性(结构有效性、检测变化的能力);解释治疗收益及其与说明书声明之间关系的文件指南;更新用户手册;提交给FDA进行COA认证,作为有效性终点以支持说明书声明。

### 2.4 COA纲要

FDA发布的《临床结局评估(COA)纲要》<sup>[25]</sup>是该机构促进以患者为中心的药物治疗的一部分。《COA纲要》旨在通过将多种不同疾病和病症的临床结局评估(COA)信息进行整理和汇总,从而促进沟通并为药物开发人员和研究人员提供清晰透明的信息。FDA建议在考虑将COA用于临床试验时,以COA纲要为参考。通过《COA纲要》可了解不同疾病、治疗收益、使用环境所对应选择的COA类型(PRO、ClinRO、ObsRO、PerfO)。表1介绍了《COA纲要》表格的主要内容<sup>[26]</sup>,包括疾病名称、COA工具类型、COA使用环境等。

从《COA纲要》选取示例以展示对于不同的COA工具(PRO、ClinRO、ObsRO、PerfO)的选择应用情况,见表2。

### 2.5 已获批及在审的COA情况

查询FDA官网<sup>[28]</sup>可知,截止目前已有5个病种相关的PRO获批:慢性阻塞性肺病(COPD)患者的慢性支气管炎急性细菌感染(ABECB-COPD)、重度抑郁症(MDD)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、非小细胞肺癌(NSCLC)、哮喘,见表3。

另外,FDA官网还提供了已申请COA资格认证的49项在评审的条目信息<sup>[29]</sup>。

## 3 PRO相关的药品说明书

因为认识到有必要在临床试验中正式捕获患者的声音,FDA在2009年发布了关于使用PROs支持说明书声明的指南<sup>[39]</sup>。该指南描述了FDA如何审查和评估现有、修改或新建的患者报告结局(PRO)工具,这些工具可用于支持已批准的医疗产品说明书中的声明。“PRO相关的药品说明书”是指药品说明书中提及了与PRO相关的任何治疗收

表1 COA纲要的表格内容简介

Table 1 Introduction to table of contents of COA compendium

表格栏	项目名称	内容说明
第1栏	疾病	列出疾病
第2栏	概念	描述COA评估的概念
第3栏	COA工具和类型	描述以下内容: -说明书或资格声明中列出的COA。 -COA类型(如PRO、ClinRO、ObsRO、PerfO)
第4栏	COA使用环境	描述已使用COA(例如说明书中列出COA)或已通过认证的情况(适用于CDER DDT认证项目下的合格工具)
第5栏	药品名称和批准日期	列出批准药品的品牌和通用名称,NME说明书批准的日期以及功效补充申请的最新批准日期

表2 COA纲要示例

Table 2 COA compendium examples

疾病	概念	COA工具和类型	COA使用环境	药品名称/批准日期/ 资格链接
流感	症状改善(如:咳嗽、喉咙痛、鼻塞、头痛、发烧、肌痛和疲劳)	病人日记:PRO	急性复杂流感的治疗	帕拉米韦 2014-12-19
慢性阻塞性肺病(COPD)患者慢性支气管炎急性细菌感染(ABECB-COPD)	慢性阻塞性肺病的症状(呼吸困难、咳嗽和痰、胸部症状、吐痰困难、疲倦或虚弱、睡眠障碍、害怕或担心)	慢性肺疾病加重工具(EXACT):PRO	门诊ABECB-COPD患者	COA资格工具 访问“临床结局评估资格提交”网站 <sup>[28]</sup>
重度抑郁症(MDD)	MDD的症状	严重抑郁量表(SMDDS):PRO	成人MDD	
COPD	呼吸系统症状稳定	慢性阻塞性肺疾病(E-RS:COPD)呼吸系统症状评估:PRO	成人门诊稳定期COPD患者	
非小细胞肺癌(NSCLC)	以下NSCLC症状总体严重程度:咳嗽、疼痛、呼吸困难、疲劳和食欲	非小细胞肺癌症状评估(NSCLC-SAQ):PRO	成人IIIB或IV期NSCLC	
哮喘	-哮喘发作的频率和严重程度 -肺功能 -改善哮喘症状严重程度	患者日记:PRO FEV1:生物标志物 哮喘症状评分:PRO	儿童和成人哮喘患者	奥马珠单抗(Xolair) 2003-06-20
细菌性结膜炎	-3种临床症状均不存在的情况下的临床诊断 -根除微生物	ClinRO 实验室测量:生物标志物	儿童和成人细菌性结膜炎患者,及其他关键疗效指标(如微生物学)	贝西沙星盐酸盐(Besivance) 2009-05-28
注意缺陷多动障碍(ADHD)	-13~55岁ADHD患者的严重程度 -小儿多动症的严重程度(13~17岁) -注意缺陷多动症的注意症状测量 -多动症患者的行为举止	ADHD量表:ClinRO <sup>1,2</sup> 康纳的父母等级量表:ObsRO <sup>2</sup> 永久性产品性能测量:PerfO <sup>1</sup> Swanson, Kotkin, Angler, M-Flynn 和 Pelham 举止成绩:ClinRO <sup>2</sup>	多动症患者	1. Mydayis(单实体苯丙胺产品的混合盐) 2017-06-20 2. Vyvanse (lisdexamfet-amine dimesylate) 2007-02-23

表3 合格的临床结局评估(COA)一览

Table 3 List of qualified clinical outcome assessments (COA)

疾病	DDT COA 号及量表名称	治疗收益	使用环境	相关文件
重度抑郁症 (MDD)	DDT COA #000008: 重度抑郁症状量表 (SMDSS) COA 类型: PRO	MDD 总体症状	临床诊断为 MDD 的成人 (>18 岁) 并且: -在非卧床的环境中处理; -在过去 6 个月内经历 1 次严重的抑郁发作; -HAM-D 评分 >18 符合 DSM-IV 或 DSM-V 的 MDD 标准。	DDT COA 资格审评文件 <sup>[31]</sup> 、完整的资格包 <sup>[32]</sup>
哮喘	DDT COA #000006: 哮喘日间症状日记 (ADSD) 和哮喘夜间症状日记 (ANSD) COA 类型: PRO	哮喘症状	青少年 (12~17 岁) 和成年患者	完整的资格包 <sup>[33]</sup>
慢性阻塞性肺病 (COPD)	DDT COA #000017: 评估慢性阻塞性肺病的呼吸道症状 (E-RS: COPD) COA 类型: PRO	稳定 COPD 的呼吸道症状	成人 COPD 稳定的门诊患者	DDT COA 资格审评文件 <sup>[34]</sup>
慢性阻塞性肺病患者慢性支气管炎急性细菌加重 (ABECB-COPD)	DDT COA #000003: 慢性肺疾病加重评估工具 (EXACT) COA 类型: PRO	ABECB-COPD 症状	符合 FDA 指南临床试验纳入标准的 ABECB-COPD 门诊患者: “慢性阻塞性肺病患者慢性支气管炎急性细菌加重: 开发抗菌药物治疗”。	研究终点和说明书开发 (SEALD) 审评文件 <sup>[35]</sup> 、临床审评文件 <sup>[36]</sup> 、生物统计学审评文件 <sup>[37]</sup>
非小细胞肺癌 (NSCLC)	DDT COA # 000009: NSCLC 症状评估问卷 (NSCLC-SAQ) COA 类型: PRO	症状严重程度 (咳嗽、疼痛、呼吸困难、疲劳和食欲不振)	患有 III 或 IV 期 NSCLC 成年患者 (>18 岁): -从未接受过治疗 (即从目前的化疗开始就没有接受过治疗, 并且自研究入选后的 6 个月内未接受过化疗); -已治疗 (即最近 6 个月接受化学疗法, 并从先前与治疗相关的任何毒性/不良事件中恢复为 CTCAE v 4.03 1 级或更高水平)。	DDT COA 资格审评文件 <sup>[38]</sup> 、完整资格包 <sup>[39]</sup>

益, 也被称为包装说明书 (package insert, PI)。

文献<sup>[40]</sup>列出了 2010—2015 年 FDA 批准的、应用 PRO 评估工具支持说明书相关声明的药品信息, 经过归纳总结后, 列在表 4 里。需要说明的是: ICD-

10 为国际疾病分类第 10 版 (International Classification of Diseases-10) 的缩写, NRS 为数字评定量表 (numeric rating scale) 的缩写, VAS 为视觉模拟量表 (visual analogue scale) 的缩写。

表 4 应用 PRO 评估工具支持说明书相关声明的药品信息 (2011—2015)

Table 4 Drug information related to PRO measures used to support labeling (2011—2015)

疾病分类 (ICD-10)	通用名美国品牌名	用途	用于支持说明书的 PRO 评估工具
血液和造血器官疾病以及某些与免疫机制相关疾病	-艾替班特注射液/ Firazyr -鲁索替尼/Jakafi	治疗 18 岁及以上成人急性遗传性血管性水肿 治疗骨髓纤维化患者	VAS 可解决皮肤肿胀, 皮肤疼痛和腹痛; 急救药物使用日记。 骨髓纤维化症状评估表
神经系统疾病	-加巴喷丁酯/ Horizant -吡仑帕奈/Fycompa	治疗中度至重度原发性不宁腿综合征 治疗 12 岁及以上癫痫患者的部分发作性癫痫	国际不宁腿量表 癫痫发作日记; 抗癫痫药物诱导剂 (假定为日记形式)。

续表4

疾病分类(ICD-10)	通用名美国品牌名	用途	用于支持说明书的PRO评估工具
	-醋酸依卡西平/ Aptiom	作为治疗癫痫发作的附加药物	癫痫发作日记
	-他司美琼/Hetlioz -苏沃雷生/Belsomra	治疗完全失明、非24h睡眠-觉醒障碍 治疗入睡困难(失眠)	记录夜间睡眠时间和白天小睡时间的日记 患者评估的睡眠延迟时间; 患者评估的总睡眠时间。
精神,行为和神经发育障碍	氟班色林/Addyi	治疗绝经前妇女获得性、全身性性欲减退障碍	1.满足性行为的基础上提出以下问题: -“是否有过性行为?” -“是否对性生活满意?” 2.性欲定义为: -研究1和2:“表明您最强烈的性欲水平”: 0(无欲望)至3(强烈欲望) -研究3:女性性功能指数欲望域的两个问题: 问题1:“在过去的4周内,对性欲或性趣的感受如何?”回应范围从1(几乎永远不会)到5(几乎总是口头方式); 问题2:“过去4周,如何评价性欲或性趣的水平(程度)?”回应范围从1(非常低或根本没有)到5(非常高)。 3.所有这3个试验:次要终点,即使用女性性困扰量表(修订版)的第13个问题来测量与性欲相关的困扰(困扰的一部分)。这个问题为:“您多久会因为性欲低下而感到困扰?”患者在7d的回忆期内评估了自己的性困扰,并以0(从不)至4(总是)的等级进行回应。 病人对改善的总体印象。
耳和附件疾病	非那沙星/Xtoro	治疗急性外耳炎(游泳耳)	无特定量表(耳痛)
呼吸系统疾病	-茚达特罗吸入粉/ Arcapta Neohaler -阿地溴铵/Tudorza Pressair	对于慢性阻塞性肺病(包括慢性支气管炎和肺气肿)气流阻塞的长期、每日1次的支气管扩张剂治疗 用于慢性阻塞性肺病相关的支气管痉挛的长期维持治疗,包括慢性支气管炎和肺气肿	圣乔治呼吸道问卷; 急救药物日记(沙丁胺醇)。 急救药物日记(沙丁胺醇)
消化系统疾病	-美泊利单抗/Nucala -利那洛肽/Linzess -Crofelemer/Fulyzaq -纳洛索尔/Movantik -伊卢多琳/Viberzi	治疗12岁以上严重哮喘患者 治疗成人慢性特发性便秘和肠易激综合征合并便秘 治疗那些腹泻不是由病毒、细菌或寄生虫感染引起的HIV/AIDS患者 治疗成人慢性非癌痛患者阿片类药物所致的便秘 治疗肠易激综合征腹泻	哮喘控制问卷-5;圣乔治呼吸问卷。 记录腹痛程度的日记(0-10 NRS);特定类型排便的频率/次数(完全自发vs自发)。 记录水样排便的日记; 记录了同时服用止泻药或阿片类药物情况的日记。 记录排便次数的日记; 记录同时使用泻药的情况。 记录腹痛程度的日记(0-10 NRS); 布里斯托尔大便测量(大便一致性)。
皮肤和皮下组织疾病	苏金单抗/Cosentyx	治疗成人中度至重度斑块型银屑病	根据银屑病症状日记,记录瘙痒、疼痛和头皮屑
肌肉骨骼系统和结缔组织的疾病	-托法替尼/Xeljanz	治疗对甲氨蝶呤反应不充分或无耐受的中重度活动期类风湿关节炎	健康评估问卷;疼痛(VAS;0-100); 患者整体评估(VAS;0-100)。

续表4

疾病分类(ICD-10)	通用名美国品牌名	用途	用于支持说明书的PRO评估工具
	-阿普斯特/Otezla	治疗成人活动性银屑病关节炎	疼痛VAS;患者整体评估疾病严重程度;健康评估问卷。
泌尿生殖系统疾病	-阿瓦那非/Stendra	用于治疗勃起功能障碍	国际勃起功能领域 -勃起功能指数 -性接触情景中的问题2和3
	-米拉贝隆/ Myrbetriq	治疗成人膀胱过度活跃	尿失禁发作次数/24 h(日记); 排尿次数/24 h(日记); “膀胱过度活跃症”日记。
	-奥培米芬/Osphena	治疗绝经引起的外阴萎缩和阴道萎缩的中度至重度性交困难	症状最严重的日记(阴道干燥,性交时疼痛[性交困难]或阴道刺激/瘙痒)
	-共轭雌激素和巴多昔芬/Duavee	治疗与绝经相关的中重度血管舒缩性症状,预防绝经后骨质疏松症	没有特定记录潮热次数和严重程度的量表(假定为日记形式)
感染及寄生虫病	帕拉米韦/Rapivab	治疗成人流感	无、轻度、中度或严重的7个流感症状(咳嗽、喉咙痛、鼻塞、头痛、发烧、肌痛和疲劳)的自我评估
内分泌、营养和代谢疾病	-伊伐卡托/Kalydeco	治疗CFTR基因G551D突变的6岁及以上的罕见囊性纤维化	囊性纤维化问卷(修订版)
	-脱氧胆酸/Kybella	改善成年人中与下颌脂肪相关的中到重度的凸度或饱满度	患者报告的下颌脂肪凸度或饱满度;用6个问题调查评估对下颌脂肪的视觉和情感影响(快乐、困扰、害羞、尴尬、看起来老胖或超重),每个问题的评分从0(根本没有)到10(极多)。
	-鲁玛卡托/Orkambi	治疗12岁及以上CFTR基因F508del突变纯合患者的囊性纤维化	囊性纤维化问卷(修订版)-呼吸领域评分
循环系统疾病	屈昔多巴/Northera	治疗神经源性静止性低血压	体位性低血压症状评估: “头晕、头昏、感觉无力、感觉可能会晕厥”; 直立性低血压的调查问卷。
其他未分类的症状	-奈妥吡坦和帕洛诺司琼/Akynzeo	治疗与癌症化疗有关的恶心和呕吐	无特定用于记录恶心和呕吐的量表(假定PRO); 无特定记录救援药物使用情况的量表(假定PRO)。
	-罗拉吡坦/Varubi	预防与首次和重复的呕吐性癌症(emetogenic cancer)化疗相关的延迟恶心和呕吐	无特定记录恶心和呕吐的量表(假定PRO); 无特定记录抢救药物使用情况的量表; 患者回忆影响正常日常生活的呕吐或恶心。

表4显示用于支持说明书的PRO工具中,近一半是用于记录事件(例如癫痫发作)的日记或视觉模拟量表(VAS)(例如腹部疼痛)。

#### 4 结语

本文介绍了FDA以患者为中心的药物治疗思路,包括如何获得临床结局评估(COA)的资格认证,如何选择适合的COA类型(PRO、ClinRO、ObsRO或PerfO评估工具),展示了不同疾病、治疗收益、使用环境分别对应的COA工具,整理出5个已获批PRO工具的相关信息及在审的49个COA项目信息,并归纳了2010—2015年FDA获批新药中,应用PRO评估工具支持说明书相关声明的药品信息。FDA围绕以患者为中心的药物治疗思路,设置

了适合的药品审评审批申报和评价体系,制定了相应的指南,将临床结局评估的相关工具嵌入临床评价体系,且致力于推动应用临床结局评估工具进行药物研发,并将应用成果体现在药品说明书中。

患者的声音是最真实的诉求,应贯穿全程,尤其在未被满足的治疗需求上需充分听取建议。以患者为中心的药物治疗,意味着需制定使患者利益最大化的研究方案,并充分尊重和体现患者的意愿。他山之石,可以攻玉。通过借鉴FDA一系列以患者为中心的药物治疗政策,提示我们可考虑将患者的声音纳入药品审评,让患者参与药品研发、临床试验、审评审批等药物全生命周期过程,以提高药物可及性。COA工具可考虑用于儿科、罕见病、

认知障碍相关疾病以及中药的临床疗效评估。特别是在中药的临床疗效评价上,鼓励将PRO相关终点作为次要终点,在其他COA如ClinRO、PerFO的基础上,帮助解释主要终点。期待药品生产企业和监管机构继续采取积极措施,在药品开发过程中倾听患者的声音,推动实现以患者为中心的新药研发。

#### 参考文献

- [1] Phillips D, Leiro B. Clinical outcome assessments: use of normative data in a pediatric rare disease [J]. Value Health, 2018, 21(5): 508-514.
- [2] Benjamin K, Vernon M K, Patrick D L, 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.
- [3] FDA. Methods to identify what is important to patients & select, develop or modify fit-for-purpose clinical outcomes assessments [EB/OL]. (2018-10-16) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/116259/download>.
- [4] 张传猛, 万崇华, 杨铮, 等. 冠心病患者报告结局量表信度分析 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(11): 1350-1354.
- [5] 刘佳文, 赵芬, 张艳娜, 等. 胃癌患者报告结局量表的研制与计量心理学特征考核 [J]. 中国卫生统计, 2019, 36(3): 330-333.
- [6] John H, Patrick D L, Walton M K, et al. Clinician-reported outcome assessments of treatment benefit: report of the ISPOR clinical outcome assessment emerging good practices task force [J]. Value Health, 2017, 20(1): 2-14.
- [7] 王珏莲, 侯政昆, 潘静琳, 等. 基于德尔菲法的胃食管反流病(食管瘴 / 吐酸) 医生报告结局量表的研制与条目筛选 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(10): 748-752.
- [8] Richardson E, Burnell J, Adams H R, et al. Developing and implementing performance outcome assessments: evidentiary, methodologic, and operational considerations [J]. Therap Innov Regul Sci, 2019, 53(1): 146-153.
- [9] 王洋, 李书楠, 陈海敏, 等. 中医临床疗效评价体系之患者报告结局量表的制定探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1777-1780.
- [10] 韩曼, 巩勋, 唐晓颇, 等. 中国类风湿关节炎患者报告的临床结局量表优化研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2116-2120.
- [11] 杨兆硕, 季伟莘, 陈沛沛, 等. 中医复发性口腔溃疡患者报告结局量表的研制及条目筛选 [J]. 中医杂志, 2019, 60(8): 648-652.
- [12] FDA. CDER patient-focused drug development [EB/OL]. (2019-11-08) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/cder-patient-focus-drug-development>.
- [13] FDA. Patient-focused drug development: collecting comprehensive and representative input guidance for industry, Food and Drug Administration staff, and other stakeholders [EB/OL]. (2018-06-12) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/113653/download>.
- [14] FDA. Patient-focused drug development: methods to identify what is important to patients guidance for industry, Food and Drug Administration staff, and other stakeholders [EB/OL]. (2018-06-12) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/131230/download>.
- [15] FDA. Methods to identify what is important to patients & select, develop or modify fit-for-purpose clinical outcomes assessments [EB/OL]. (2018-10-16) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/116277/download>.
- [16] FDA. Incorporating clinical outcome assessments into endpoints for regulatory decision-making [EB/OL]. (2019-12-06) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/132505/download>.
- [17] FDA. Patient-focused drug development glossary [EB/OL]. (2018-06-08) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/patient-focus-drug-development-glossary>.
- [18] FDA. Clinical outcome assessment (COA) qualification program [EB/OL]. (2019-02-15) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program>.
- [19] FDA. Qualification process for drug development tools guidance for industry and FDA staff [EB/OL]. (2019-12-13) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/133511/download>.
- [20] FDA. Letter of intent to propose COA qualification [EB/OL]. (2019-09-03) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/117148/download>.
- [21] FDA. COA qualification plan [EB/OL]. (2019-12-09) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/123245/download>.
- [22] FDA. COA full qualification package [EB/OL]. (2019-09-03) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/128005/download>.
- [23] FDA. Clinical outcome assessment (COA) qualification program: frequently asked questions [EB/OL]. (2019-02-15) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program-frequently-asked-questions>.
- [24] FDA. Roadmap to patient-focused outcome measurement in clinical trials [EB/OL]. (2014-06-01) [2020-03-05].

- <https://www.fda.gov/media/87004/download>.
- [25] FDA. Clinical outcome assessment (COA) compendium [EB/OL]. (2019-08-21) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/130138/download>.
- [26] FDA. Clinical outcome assessment compendium [EB/OL]. (2019-08-21) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/clinical-outcome-assessment-compendium>.
- [27] FDA. Clinical outcome assessment qualification program submissions [EB/OL]. (2018-04-13)[2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/clinical-outcome-assessment-qualification-program-submissions>.
- [28] FDA. Qualified Clinical Outcome Assessments (COA) [EB/OL]. (2019-10-22) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/qualified-clinical-outcome-assessments-coa>.
- [29] FDA. Clinical outcome assessments (COA) qualification submissions [EB/OL]. (2019-10-22)[2020-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/clinical-outcome-assessments-coa-qualification-submissions>.
- [30] FDA. DDT COA qualification review [EB/OL]. (2017-03-28)[2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/131689/download>.
- [31] FDA. DDT COA #000008: Symptoms of major depressive disorder scale (SMDDS) full qualification package [EB/OL]. (2018-10-27) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/119243/download>.
- [32] FDA. DDT COA #000006: Asthma daytime symptom diary (ADSD) and asthma nighttime symptom diary (ANSND) full qualification package [EB/OL]. (2018-05-31) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/128296/download>.
- [33] FDA. DRUG development tool (DDT) qualification clinical outcome assessment (COA) staff review [EB/OL]. (2015-12-23) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/119241/download>.
- [34] FDA. Study Endpoints and Labeling Development (SEALD) Review [EB/OL]. (2014-02-13) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/87759/download>.
- [35] FDA. The exacerbation of chronic pulmonary disease tool (EXACT) patient reported outcome (PRO) instrument [EB/OL]. (2013-07-23) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/127800/download>.
- [36] FDA. Statistical review and evaluation clinical studies [EB/OL]. (2014-02-18) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/127799/download>.
- [37] FDA. DDT COA qualification review [EB/OL]. (2017-03-24)[2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/131690/download>.
- [38] FDA. DDT COA #000009: Non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire (NSCLC-SAQ) full qualification package [EB/OL]. (2018-10-12) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/119251/download>.
- [39] FDA. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims guidance for industry [EB/OL]. (2009-12-08)[2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [40] 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.