

【专论】

电子化患者报告结局在新药临床试验疗效评价中的应用

李小贤^{1*}, 赵 焯^{2*}, 林 峰¹, 张子振¹, 元唯安^{2*}

1. 上海捷信医药科技股份有限公司, 上海 200336

2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021

摘要: 患者报告结局 (PRO) 作为临床结局疗效评价最重要的指标之一, 被广泛用于新药临床试验。在新药临床试验电子化的趋势下, 电子化患者报告结局 (ePRO) 数据采集系统基于其种种可以推进新药临床评价的优势, 迎来了快速发展。然而, ePRO 在中国仍然处在初期发展阶段, 因此将对 ePRO 的基本概念、功能、国内外临床应用情况及其在新药临床试验疗效评价中的价值等进行介绍; 同时总结概括了目前 ePRO 在我国临床试验应用中存在的问题, 最后对 ePRO 在中国的发展前景进行了探讨。

关键词: 患者报告结局; 电子化患者报告结局; 疗效评价; 新药临床试验

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 05-0909-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.001

Application of ePRO assessing efficacy in clinical trials of new drugs

LI Xiaoxian¹, ZHAO Ye², LIN Feng¹, ZHANG Zizhen¹, YUAN Weian²

1. Shanghai Jsure Health Technology Co., Ltd. Shanghai 200336, China

2. Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Abstract: As one of the most important indicators of clinical outcome, patient-report outcome (PRO) is now widely used in clinical trials of new drugs. Under the trend of electronic clinical trials of new drugs, the electronic patient-report outcome (ePRO) data collection system is developing rapidly, based on the various advantages which can quickly advance the clinical evaluation of new drug. However, ePRO is still in the early stage of development in China. Therefore, this article will introduce the basic concepts, functions, clinical applications of ePRO domestic and overseas, and its value in clinical trials of new drugs. At the same time, it summarized the current problems in the application of ePRO in clinical trials in our state, and finally discussed and looked forward to the development prospects of ePRO in China.

Key words: patient-reported outcome(PRO); ePRO; efficacy evaluation; new drug clinical trial

新药的上市批准是基于其确证性临床试验的安全性和有效性, 而所谓有效性是指因药品治疗带来患者在感觉、功能或生存状况上的受益^[1]。药物临床试验中评价药物有效性主要通过对有效性指标的观测及评价来实现的, 因此疗效指标的选择和测量是药物有效性评价的关键因素。疗效指标根据在药物临床试验疗效评价中的重要性分类, 可分

为主要疗效指标和次要疗效指标。根据疗效指标的取得途径和来源方法分类, 可分为生物标记物和临床结局评估(COA)等^[2]。COA 是对患者感觉、功能状况的一种主观评估, 依靠患者、医生或观察者来执行、解释和报告^[3], 包括患者报告的结局(patient-reported outcome, PRO)、医生报告的结局(clinician-reported outcome, ClinRO)、观察者报告

收稿日期: 2021-01-16

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304002); 上海市卫健委临床研究专项(201940063); 上海市促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(20CR4003B)

#共同第一作者: 李小贤, 女, 医学硕士, 研究方向为中医临床。E-mail: dlynn.li@jsure.com

赵 焯, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新药临床评价。E-mail: zhaoye1994zy@163.com

*通信作者: 元唯安, 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向为中药新药临床评价。E-mail: weian_1980@163.com

的结局(observer-reported outcome, ObsRO)和表现结局(performance outcome, PerfO)4种类型。

患者是治疗的主体,是获得疗效指标最直接的途径,PRO是没有经过医疗专业人士解读的,任何直接来自患者的关于自身健康状况和治疗效果的报告^[4],例如某些精神疾病、偏头痛等,医生和相关检查报告可能没办法准确反映药物治疗效果,需要PRO测量数据来反馈真实的疗效。PRO的测评通常是基于一系列标准化的量表,这些量表作为测评工具,由明确的概念框架构成,并且要经过一系列科学验证方可使用。作为最直接、真实反馈药物疗效的测评工具,PRO被广泛应用于各种临床试验。PRO数据的评估应用,是以患者为中心的临床疗效评价模式的直接体现。

进入信息时代,在电子化大趋势影响下,纸质版PRO开始显露其弊端,例如纸质PRO的发放、收集、保存及PRO数据的转录需要更多的成本等。电子化患者报告结局(ePRO)作为以电子操作系统为载体的电子PRO数据收集工具,具有定时填写,数据及时上传、管理方便等优点,被越来越多的应用到临床试验中来。加入人用药品注册技术国际协调会议(ICH)后,国内ePRO快速发展,也逐渐被更多的临床试验所选择。然而,我们发现即使ePRO有着诸多的优点,其在中国的发展仍然面临着不少的挑战,因此本文将通过介绍基于PRO量表的ePRO数据采集系统及其国内外应用情况,探讨ePRO对推进临床疗效评价的意义和在国内ePRO用于新药临床试验疗效评价存在的问题。

1 PRO及ePRO的历史发展

1.1 PRO的概念及沿革

PRO是在健康相关生命质量的基础上发展起来的评价指标,由多种潜在评价终点组成。20世纪70年代开始,PRO这一概念被很多国家引入。经过近几十年的发展,其不仅包含了对自身健康相关生命质量的评价,还包括其对症状、机体功能、心理和社会活动功能状态、患者满意度和健康服务体验等各个层面的主观评价^[5-6]。随着“以患者为中心”的医疗服务模式的发展,PRO在药物评价体系中变得越来越重要,因此越来越多的医疗机构、执业医师、企业和政府部门引入PRO测评工具或将其测评结果用于临床试验、卫生政策的制定、卫生资源效益的评价等领域^[5]。

2006年美国食品药品监督管理局(FDA)发布了关于PRO应用于新药研发及疗效评价的指南草

案——《患者报告结局测量在医药产品标签申报中应用的行业指南(初稿)》^[7],奠定了PRO在临床结局评估中的地位,彰显了PRO在临床试验中的重要性。在药品的上市申请中,PRO或ePRO数据被用来说明药品在临床试验中的治疗效益或风险。1997—2002年间,获得美国FDA批准的新药申请和生物许可申请中,有11%的药品引用了PRO相关数据作为标签声明内容^[8]。为了提高临床试验中PRO测评的科学性和药品申请中PRO数据使用的规范性,美国FDA在2006年发布了PRO行业指南。至2006—2010年近1/4的药品标签上引用了PRO相关数据^[8]。Gnanasakthy等^[9]的1项研究显示2012—2016年70.3%的肿瘤新药适应症申请提交中涵盖了PRO数据。

PRO测评工具应用于评估一些被患者熟知的概念或从患者角度可以被很好测量的概念^[1]。早期PRO测评可以通过访谈、患者日志、生活质量量表(HRQoL)、患者自述报告等手段来实现。目前最常用的是PRO量表,测评也仅限于患者本人报告或代理人提供的仅限于患者对治疗直接反映记录的评价。PRO量表可分为针对总体评价的普适性量表(如EORTC QLQ-30、FACT-G)和针对特定疾病或特定人群评价的特异性量表(如乳腺癌生活领域满意度量表、SLDS-BC)^[10]。两类量表通常可以结合使用,相互补充。

选择适用的、高信度和效度的测量工具尤为重要。FDA PRO应用行业指南建议选用的PRO测量工具应当经过严格的验证,有完整的信度和效度的评价。虽然只是指导性文件,但其颁布后,美国FDA药物审评警告信中涉及PRO的内容也有所增加,其中测量工具选择不合适的问题占比54%^[11]。但是关于临床试验中PRO测量工具的选用,目前仍没有明确的统一标准。近十几年来一些自发成立的协会或者组织,在推进PRO测量工具在临床实践中科学严谨的应用,如美国梅奥医学中心患者临床调查问卷评审委员会会对所有PRO用到的量表或调查问卷进行选择 and 审核^[6];法国里昂Mapi研究中心建立了PRO和生命质量表的数据库(PRO&QOLID)^[12],并且持续更新,为临床应用提供广泛和详细的量表信息;美国国立卫生研究院(NIH)的患者报告结局信息系统(PROMIS)建立了一系列条目库,结合计算机自适应测试(CAT)的形式,通过少量条目,即可实现准确的测量^[13]。

1.2 ePRO介绍

ePRO指的是通过电子化方式获取的患者报告,获取途径包括访谈、在线问卷、量表等^[14]。但ePRO的收集最主要的方式是通过电子化验证的量表来完成。经过近几十年的发展,全球已经有上千种PRO量表应用于新药临床试验和其他各种临床研究,其中一些常用量表,如EQ-5D-5L^[15]、SF-36^[16]等,已经经过电子化验证,现被广泛应用。PRO测评数据的采集过去主要通过纸笔的方式来实现,随着eCTD注册申报方式的推行,电子数据采集系统(EDC)在临床试验中的广泛应用,电子化测评数据收集成为趋势。已有大量研究及荟萃分析^[17-20]提示纸质PRO量表向电子化迁移,内容仅有微小变化时,电子化PRO量表与纸质PRO量表测评具有等效性。

用来收集PRO量表测评数据的电子平台称为ePRO数据采集系统。与ePRO数据采集系统相比,传统的纸质症状和功能自我报告在无人监督的情况下填写,效果并不理想,虽然纸质PRO填写表面上依从性高,但是实际的填写依从性较差。而且以纸质方式收集患者报告的数据可能导致数据“不及时、不可读、缺失、不合逻辑或其他错误”^[21]。在临床试验数据管理模式信息化、规范化的今天,ePRO数据采集系统的优势显而易见。

根据ePRO数据采集方式可分为:交互语音系统(IVRS)和基于屏幕的系统^[20]。前者通过接听或者拨打电话按键回答问题^[22],而后者如定制化的个人数码助理(PDA)、手机、电脑等通过浏览页面回答输入,是目前主流的ePRO数据采集方式。同时按照电子设备的提供方式,还可以再分为分配设备和自带设备(BYOD)。为了避免因不同设备录入方式和屏幕大小等不同可能导致的测评结果偏倚,临床试验过程中大多采用统一分配的设备,但是Byrom等^[23]提出如果能明确定义最低设备规格,则不需要对不同大小设备进行等效性研究。虽然还有其他等价性验证、数据传输、设备维修、成本等问题有待探索,但随着智能手机、平板电脑等设备的普及,临床试验中自带设备采集PRO测评数据未来或成为可能。

虽然在FDA的PRO指导意见中,并没有直接提到ePRO的使用,但是其中提到对于患者日志或其他无监督的方式获取的数据会进行审查,确保患者问卷填写的时间等均是按照临床试验方案要求进行的^[24]。而传统纸质PRO难以提供相关的证明,

ePRO系统收集的数据有准确的时间记录,可以防止出现患者提前填报或者补填的情况^[23]。美国FDA在2013年发表的《临床研究中的电子源数据》^[25]也为临床试验中ePRO系统的应用提供了行业支持。

2 ePRO在国外的临床应用现状

ePRO数据采集系统以网络为载体,从最初的自动电话系统、基于网页,到个人手持设备应用程序,“平台+应用”模式多样(包括eScale、eDiary、eCOA等),应用场景也越来越丰富。

2.1 新药临床试验

ePRO已经被广泛用于新药临床试验的各个阶段,其中III期应用最多。通过电子化验证的量表收集患者生命质量、症状等数据,可作为临床试验的主要或次要终点,成为新药疗效评价的一部分。Clauw等^[26]在米那普仑注册试验中将患者电子日志(eDiary)中记录的疼痛及患者整体印象变化量表(PGIC)、SF-36量表评分作为研究的主要及次要终点。Camilleri等^[27]在雷拉瑞林(relamorelin)治疗糖尿病胃轻瘫2B期临床试验中应用eDiary记录呕吐频率和症状评分,作为临床试验的主要和次要终点。Buse等^[28]在erenumab治疗偏头痛的III期临床试验STRIVE研究中利用eDiary收集偏头痛症状及生命质量相关的多个量表(MIDAS、HIT-6TM、MSQ)的数据,用于临床试验的结局评估。Kostikas等^[29]在CRYSTAL研究中利用eDiary问卷记录的早期症状预测慢阻肺临床相关的治疗效果。

美国塔夫茨大学(Tufts University)和Veeva在2017年对全球250多家制药企业和CRO机构的调研结果显示,55%以上的机构会使用ePRO/eCOA工具^[30]。目前,美国FDA和欧洲药品管理局(EMA)已接受通过ePRO系统采集的患者报告结局相关结果用于产品标签中。

2.2 真实世界研究

真实世界研究是对临床常规产生的真实世界数据进行系统性收集并进行分析的研究等^[31]。数据库平台的建立、各级数据库的电子化(如电子病历、电子健康档案等)以及各种电子设备的普及,为真实世界研究的开展提供了前所未有的便利。Bytzer等^[32]开展的1项前瞻性观察性真实世界研究,通过使用电子设备eDiary收集PRO数据评估服用低剂量阿司匹林进行心血管风险管理的患者上消化道症状的发生率及其对健康的影响。Nowell等^[33]开展的1项关于类风湿关节炎的真实世界研

究(DIGITAL),通过ePRO收集的数据评价可穿戴设备的应用。Schougaard等^[34]在二级医疗机构癫痫门诊中使用ePRO系统(AmbuFlex)进行随访,并比较定期填写PRO问卷与主动访问填写对医疗资源利用率、医疗质量等的影响。

近年来国际上多个临床研究组织和监管机构先后颁布了关于真实世界研究的指南或工作指导意见。2016年美国FDA发布的《采用真实世界证据支持医疗器械的法规决策》为ePRO的发展提供了难得的机遇。ePRO作为真实世界数据来源之一,其便捷性为真实世界研究的开展提供了更丰富的选择。

2.3 其他

在日常的临床实践中,ePRO可以提高临床护理^[35]和患者疾病管理的水平^[13,36],尤其是对于癌症患者。2012年Bennett等^[37]列举了应用于肿瘤临床研究的5个ePRO系统。这些系统支持多种临床活动,包括与放化疗相关的症状和毒性评估、术后监测以及姑息治疗和临终关怀期间的症状管理。患者可以在访视时以及两次访视之间通过互联网或电话进行自我报告。有些ePRO系统可以提供到临床护理的可操作链接,如患者电子病历中的摘要报告,以及在患者报告紧急需求时向医院发送实时电子邮件警报。因此ePRO系统能够定期监测患者的症状、功能和需求,并能提高护理及患者沟通的效率和质量。Kramer等^[38]开展的1项心衰患者日常多指标监测研究(REALISM-HF)旨在评估可穿戴设备所采集的数据与ePRO数据及临床心衰指标的关联性。ePRO还被用于不良事件上报^[39]、卫生政策^[40]等。

近二十年来,PRO量表迎来了蓬勃发展,许多医疗机构、组织及企业相继投入到了ePRO系统的研发中,并致力于与电子病历系统、电子健康档案或特定疾病数据库进行连接,相关产品越来越多,功能也在不断完善,例如ERT eCOA、Medidata Patient cloud ePRO APP、ROSignant TrialMax eCOA、Bracket&CRF eCOA、Rave ePRO等。

3 ePRO在中国的发展

尽管PRO概念最早由国外提出的,但是在中国将患者评价纳入总体临床疗效评估的思想由来已久,尤其是我国传统医学领域患者评价在临床疗效评价中具有非常重要的位置。尤其是随着医学模式由“生物医学”模式向“生物-心理-社会”模式的转变,以微观指标或客观证据为主疗效评价也显示出

越来越多的弊端,而进入21世纪以患者为中心的临床疗效评价模式逐渐获得了认可,国际社会对PRO投入关注后,国内也开始关注PRO研究。

2003年国家自然科学基金把建立量表评价体系作为重点支持内容之一^[41]。有资料显示当时国内PRO量表研制已超过400份。2004年在“中国临床疗效评价标准”项目中针对10多种疾病或健康状态展开相关研究^[42],使得我国中医药在PRO研究与应用领域走在前列。此后PRO研究蓬勃开展,肿瘤和慢性病领域,如冠心病、高血压、类风湿、腰腿痛、抑郁症等,都引入PRO进行疗效评价^[43-45]。

随着2017年中国正式加入ICH,国内大型临床试验中也开始使用ePRO系统通过常用量表或问卷收集患者报告数据。2018年10月中国首个通过国际第三方验证,满足FDA CFR Title21 Part 11标准的ePRO产品捷信医药的ePData上市^[46],用于临床研究的PRO和电子日志卡数据收集,并开始用于结直肠癌患者管理项目,预期收集的数据包括生活质量量表、AE问卷及诊疗满意度问卷。之后多个产品相继上市,ePRO数据采集系统在医药行业正在快速发展。

2020年8月3日国家药品监督管理局发表的《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(征求意见稿)》进一步指导和规范了利用真实世界数据生成真实世界证据,使以患者为中心的临床疗效评价模式得到推广,也使国内真实世界证据支持药物研发成为可能^[47]。患者报告结局数据是真实世界数据主要来源之一,ePRO的兴起与应用,使得患者报告结局与电子病历系统对接并形成患者层面的完整数据流成为可能。通过ePRO收集的数据具有大数据时代的典型优势,可以更全面、更多样、更快速地反映药物疗效及安全性。

4 ePRO在新药临床试验中的价值

4.1 ePRO在新药临床试验中的价值

综合来看,ePRO在临床试验中的应用价值在于以下8点:(1)有助于减少数据采集的空间环境限制,对环境要求低,可以在室外、旅游或去医院的途中等填写电子量表;(2)填写ePRO量表时更容易实现条目的跳转^[48],比纸质版更加灵活,填写方便;(3)ePRO数据采集系统里的提醒或警报功能可提高受试者对方案的依从性,按时完成相关量表或日志等^[20];(4)ePRO数据采集系统可通过强制响应或者填充限制来减少数据丢失和无用数据,获得更准确和完整的数据^[21];(5)ePRO设备中的数据可直

接转入eCRF(电子病历报告表)中^[24],避免数据二次录入错误;(6)通过网络及电子设备,能够及时处理数据,监测不良反应;(7)方便数据统计,ePRO数据可直接从系统中导出,按照统计要求生成各种表格,减轻后续数据管理负担;(8)完整准确的ePRO数据相比纸质版数据,具有更高的统计功效,因此可以降低所需样本量^[21,23],同时可节约潜在成本^[49-50]。

生物医药产业是中国重点发展的战略领域之一,近十年中国新药研发迎来了战略机遇期,新药研发的数量及质量有了明显的提升。尤其是加入ICH意味着中国将逐步转化和实施国际最高技术标准和指南,而ePRO测评数据是评价药物疗效的重要组成部分,结合日益成熟的电子技术,将ePRO应用于中国新药临床试验,有助于接轨国际标准(如eCTD),全面提高中国新药临床研究的质量。

4.2 ePRO在中国临床试验中存在的问题

目前,ePRO要在国内临床试验中广泛应用存在的问题有以下5点:(1)整体上来说,国内PRO量表研制及应用还处于初级阶段,现有量表主要翻译国外量表,具有真正自主知识产权的量表不多。(2)对ePRO在临床试验中的重要性的认识还亟待提高,尽管近年来已经有临床试验使用了ePRO,但是总体来看对ePRO重要性认识不够,ePRO使用范围还非常局限。(3)对纸质PRO转化为ePRO的一致性评价还需要开展大量研究,在实际实践过程中笔者发现纸质PRO量表的电子化迁移并未遵循恰当的迁移步骤,或者没有针对发生变动的程度进行不同验证^[20]。(4)系统采集的数据存储、传输、读取权限及安全性,是否达到了临床试验EDC标准。(5)缺乏相关行业标准或指南来指导企业、医疗及研究机构使用ePRO这一电子化工具。

4.3 ePRO在中国的发展前景

PRO本身越来越科学,技术上也越来越成熟。虽然国内PRO的研究相对起步较晚,但是长久以来中医的诊疗模式就十分注重患者的感受,目前中国的研究者已经研制了一系列反映中医特色PRO量表,包括一些中医证候量表和中医通用性量表^[42]。中国已经加入患者报告结局测量信息系统(PROMIS)国际联盟组织(PHO)的国际委员会,展开了PROMIS的中国文化调适和中国人应用的测试。相信不久的将来能出现一批更高质量的PRO量表,并在新药临床试验和其他临床上得到推广和应用。

随着物联网等技术的发展,一些可穿戴设备也逐渐开始兴起,例如心电图监测贴片、睡眠状况检测的手环、血糖监测的皮下探针等^[51]。通过ePRO系统,可以与这些设备进行连接,动态获取患者的即时数据,更加便捷地进行患者管理。对于临床试验来说,能够实现个性化配置,促进虚拟临床试验的开展,加快临床试验的进程,降临床试验的成本。

中国药品研发和注册与国际接轨,意味着国内临床试验需快速进入电子化时代,ePRO数据采集迫切需要快速发展。国家药品审评中心化药临床一部的杨志敏部长,在2019 CSCO年会上曾倡导建立PRO统一的标准体系。国家药监部门近几年在临床试验领域已经出台了一系列政策来加强临床试验标准的建设,相信监管部门也会陆续出台相关政策,进一步促进和规范ePRO的发展,从而健全药物临床疗效评价模式。

随着以患者为中心的药物治疗理念日渐被接受,患者感受与体验的改善、患者生活质量的提升等越来越成为新药审评评估中重要的一部分。但是由于纸质版PRO数据存在可靠性难以保证等缺点,PRO数据的重要作用目前并未得到完全体现。而ePRO的使用能够提高数据质量,使得患者自报数据的完整性、准确性、真实性、可溯源性更有保障,可以说,采用ePRO来收集患者自报的数据,可以打破纸质版PRO数据难以被信任的局面,使得PRO数据真正成为监管方新药审评审批过程中的重要参考。另外,ePRO作为信息社会的一种新方式,可以协助申办方监督临床试验中实施过程的规范性,避免PRO的填写流于形式,从而真正可以将患者的声音纳入新药开发中。相信ePRO时代的到来一定能完善新药临床疗效评价的模式,使患者本人更多地参与到疾病管理及临床疗效评价中来。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Clinical Outcome Assessment (COA). Glossary of Terms [EB/OL]. (2015-04-30) [2021-01-15]. http://www.fda.gov/drugs/development_approval_process/drug_development_tools_qualification_program/ucm370262.htm.
 - [2] 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): 2939-2946.
- Liu B L, Xue F R. Considerations on observation and measurement of efficacy variables in clinical trials [J].

- Chin J New Drugs, 2019, 28(24): 2939-2946.
- [3] US Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development Glossary [EB/OL]. (2018-08-06) [2021-04-15]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/patient-focused-drug-development-glossary>.
- [4] 阎承辰, 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.
LÜ C C, Xue S, Liu Y J. Patient-reported outcome: comparison between the domestic and the global application progress [J]. Chin J Drug Eval, 2015, 32(3): 186-189.
- [5] 薛爽, 刘永军. 患者报告结局的国际应用进展研究 [J]. 现代商贸工业, 2015(4): 95-97.
Xue S, Liu Y J. Progress in International Application of Patient Reported Outcome [J]. Mod Business Trade Industry, 2015(4): 95-97.
- [6] 任君, 周芬, 杨国彦, 等. 患者报告结局指标的优越性与局限性 [J]. 现代中医临床, 2014, 21(4): 20-23.
Ren J, Zhou F, Yang G Y, et al. advantages and limitations of patient reported outcome measures [J]. Mod Chin Clinic Med, 2014, 21(4): 20-23.
- [7] Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research. 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): 1-20.
- [8] Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M, et al. A review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010 [J]. Value Health, 2012, 15(3): 437-442.
- [9] Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, et al. A review of patient-reported outcomes labeling for oncology drugs approved by the FDA and the EMA (2012-2016) [J]. Value Health, 2019, 22(2): 203-209.
- [10] 王秀蓓, 王海芳, 钮美娥, 等. 癌症患者报告结局的研究进展 [J]. 中国护理管理, 2018, 18(3): 423-427.
Wang X B, Wang H F, Niu M E, et al. Research progress of cancer patient reported outcome [J]. Chin Nurs Manag, 2018, 18(3): 423-427.
- [11] Symonds T, Hackford C, Abraham L. A review of FDA warning letters and notices of violation issued for patient-reported outcomes promotional claims between 2006 and 2012 [J]. Value Health, 2014, 17(3): 433-437.
- [12] Emery M, Perrier L, Acquadro C, et al. Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions [J]. Health Qual Life Outcomes, 2005, 3(12): 12.
- [13] 皋文君, 袁长蓉. 患者自我报告结局测量信息系统在国外的应用进展 [J]. 中华护理杂志, 2018, 53(11): 1401-5.
Gao W J, Yuan C R. Application progress of Patient-Reported Outcomes Measurement information system in foreign countries [J]. Chin J Nurs, 2018, 53(11): 1401-1405.
- [14] 张艳宏, 刘宝延, 何丽云, 等. 病人报告的临床结局研究与实际应用 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(11): 1101-1104.
Zhang Y H, Liu B Y, He L Y, et al. Patient-reported outcomes: advances in research and practical application [J]. Chin J Integr Med, 2008, 6(11): 1101-1104.
- [15] Lundy J J, Coons S J, Flood E, et al. Agreement among paper and electronic modes of the EQ-5D-5L [J]. Patient, 2020, 13(4): 435-443.
- [16] Chen T H, Li L, Sigle J M, et al. Crossover randomized controlled trial of the electronic version of the Chinese SF-36 [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2007, 8(8): 604-608.
- [17] Gwaltney C J, Shields A L, Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review [J]. Value Health, 2008, 11(2): 322-333.
- [18] Muehlhausen W, Doll H, Quadri N, et al. Equivalence of electronic and paper administration of patient-reported outcome measures: a systematic review and meta-analysis of studies conducted between 2007 and 2013 [J]. Health Qual Life Outcomes, 2015, 13: 167-187.
- [19] Campbell N, Ali F, Finlay A Y, Salek SS. Equivalence of electronic and paper-based patient-reported outcome measures [J]. Qual Life Res, 2015, 24: 1949-1961.
- [20] Coons S J, Eremenco S, Lundy J J, et al. Capturing patient-reported outcome (PRO) data electronically: the past, present, and promise of ePRO measurement in clinical trials [J]. Patient, 2015, 8:301 - 309.
- [21] Byrom B, Tiplady B. *ePRO: Electronic Solutions for Patient-reported Data* [M]. Farnham: Taylor & Francis Group, 2010: 49-78.
- [22] Tiplady B. Electronic patient diaries and questionnaires - ePRO now delivering on the promise [J]. Patient, 2010, 3(3): 179-183.
- [23] Byrom B, Gwaltney C, et al. Measurement equivalence of patient-reported outcome measures migrated to electronic formats: a review of evidence and recommendations for clinical trials and bring your own device [J]. Ther Innov Regul Sci, 2019, 53(4): 426-430.
- [24] FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. (2009-12-09) [2021-01-15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support>

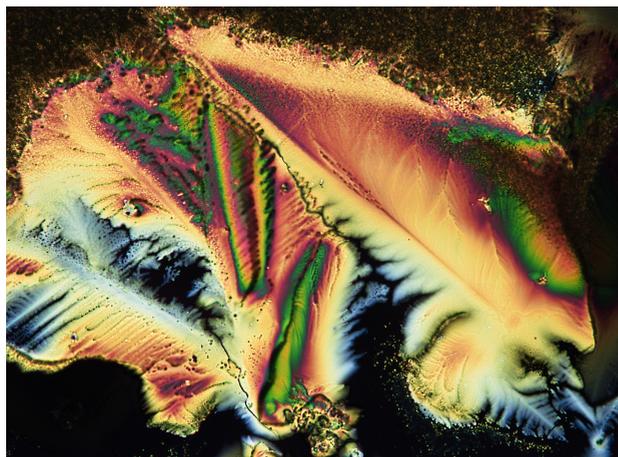
- labeling-claims.
- [25] Guidance for Industry: Electronic Source Data in Clinical Investigations [EB/OL]. (2014-07-02)[2021-01-15]. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/fda-guidance-for-industry-electronic-source-data-in-clinical-investigations>.
- [26] Clauw D J, Mease P, Palmer R H, et al. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial [J]. *Clin Ther*, 2008, 30(11): 1988-2004.
- [27] Camilleri M, McCallum R W, Tack J, et al. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5): 1240-1250.e2.
- [28] Buse D C, Lipton R B, Hallström Y, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(10): 1622-1631.
- [29] Kostikas K, Aalamian-Mattheis M, Pagano V A, et al. Early changes in eDiary COPD symptoms predict clinically relevant treatment response at 12 weeks: analysis from the CRYSTAL study [J]. *Copd J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2018, 15(2): 185-191.
- [30] Tufts Center for the Study of Drug Development. Tufts CSDD-Veeva eClinical Study CRO Report [EB/OL]. (2018-10-30) [2021-04-16]. <https://www.veeva.com/wp-content/uploads/2018/06/Tufts-Veeva-eClinical-Landscape-Study-CRO-Report-.pdf>.
- [31] 吴一龙, 陈晓媛, 杨志敏. 真实世界研究指南(2018版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 4.
Wu Y L, Chen X Y, Yang Z M. *Guide to Real World Research (2018)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 4.
- [32] Bytzer P, Pratt S, Elkin E, et al. Burden of upper gastrointestinal symptoms in patients receiving low-dose acetylsalicylic acid for cardiovascular risk management: a prospective observational study [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(1): 27-35.
- [33] Nowell W B, Curtis J R, Nolot S K, et al. Digital tracking of rheumatoid arthritis longitudinally (DIGITAL) using biosensor and patient-reported outcome data: protocol for a real-world study [J]. *JMIR Res Protoc*, 2019, 8(9): e14665.
- [34] Schougaard L M, Mejdahl C T, Petersen K H, et al. Effect of patient-initiated versus fixed-interval telePRO-based outpatient follow-up: study protocol for a pragmatic randomised controlled study [J]. *BMC Health Serv Res*, 2017, 17(1): 83.
- [35] Leblanc T W, Abernethy A P. Patient-reported outcomes in cancer care - hearing the patient voice at greater volume [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 763-772.
- [36] Basch E, Deal A M, Kris M G, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 557-565.
- [37] Bennett A V, Jensen R E, Basch E. Electronic patient-reported outcome systems in oncology clinical practice [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(5): 337-347.
- [38] Kramer F, Butler J, Shah S J, et al. Real-life multimarker monitoring in patients with heart failure: continuous remote monitoring of mobility and patient-reported outcomes as digital end points in future heart-failure trials [J]. *Digital Biomark*, 2020, 4(2): 45-59.
- [39] Nanni O, Viale P, Vertogen B, et al. PROTECT Trial: A cluster-randomized study with hydroxychloroquine versus observational support for prevention or early-phase treatment of coronavirus disease (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 689.
- [40] Gagnier J J. Patient reported outcomes in orthopaedics [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(10): 2098-2108.
- [41] 侯政昆. 基于计算机自适应测试的胃痞患者报告结局量表研制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
Hou Z K. Development of a patient reported outcomes instrument for patients with gastric stuffiness based on computer adaptive test (GS-CAT) [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2012.
- [42] 刘为民, 崔学军, 何丽云, 等. 中医临床患者报告结局及其评估 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2012, 14(3): 1688-1693.
Liu W M, Cui X j, He L Y, et al. Patient reported outcome and its evaluation [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater World Sci Technol*, 2012, 14(3): 1688-1693.
- [43] 查建忠, 刘 璠, 袁凤来, 等. 改良腰腿痛PRO量表用于椎间孔镜治疗腰椎管狭窄症的评价价值 [J]. *华南国防医学杂志*, 2017, 31(2): 89-92.
Zha J Z, Liu F, Yuan F L, et al. Clinical values of modified lumbocrural pain PRO scale for treatment of lumbar spinal stenosis by intervertebral foramen endoscope [J]. *Milit Med J South China*, 2017, 31(2): 89-92.
- [44] 孙 昱, 文海若, 汪 祺. 以患者为中心的药物治疗策略 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(9): 1719-1726.
Sun M, Wen H R, Wang Q. Patient-focused drug development strategies [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(9): 1719-1726.
- [45] 樊 凌, 符文彬, 许能贵, 等. 针灸对抑郁症患者主观报告结局指标的影响 [J]. *中国针灸*, 2012, 32(5): 385-389.

- Fan L, Fu W B, Xu N G, et al. Impacts of acupuncture and moxibustion on outcome indices of depression patients' subjective reports [J]. Chin Acupunct Moxibust, 2012, 32(5): 385-389.
- [46] 新华网. 国内首款患者自诉 App 产品发布 将助力新药研发上市 [EB/OL]. (2018-10-30) [2019-09-28]. http://www.xinhuanet.com/fortune/2018-0/30/c_1123637227.htm.
- Xinhuanet. China's first patient private complaint APP product was released, which will help develop and bring new drugs to market [EB/OL]. (2018-10-30) [2019-09-28]. http://www.xinhuanet.com/fortune/2018-0/30/c_1123637227.htm.
- [47] 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-08-03) [2021-01-15]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1ea9f09686e122da>.
- Real world data guidelines for generating real world evidence (draft) [EB/OL]. (2020-08-03) [2021-01-15]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1ea9f09686e122da>.
- [48] Shiffman S. Two decades of change for PROs. Appl Clin Trials [EB/OL]. (2008) [2019-12-10]. <http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=483706>.
- [49] Anonymous. AssisTek's ePRO biotech clinical trial data collection saves client \$1.6 million over paper questionnaires [EB/OL]. (2008)[2014-02-10]. <http://www.prweb.com/releases/ePRO/clinical-trials/prweb1520734.htm>.
- [50] Jose N, Langel K. ePRO vs. paper. appl clin trials online [EB/OL]. (2010) [2014-02-02] <http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/IT?Articles/ePRO-vs-aper/ArticleStandard/Article/detail/673674>.
- [51] Byrom B, Watson C, Doll H, et al. Selection of and evidentiary considerations for wearable devices and their measurements for use in regulatory decision making: recommendations from the ePRO consortium [J]. Value Health, 2018, 21(6): 631-639.

[责任编辑 李红珠]

· 封面图片介绍 ·

瑞羽



在显微镜下,外表普通的中药亦能散发出不同的光彩。图片中羽毛样的结晶来源于大黄,是其蒽醌类成分经过微量升华得到的结晶。大黄是一味极常见的中药,因其功效峻猛显著,推陈致新,医者称其为“将军”。“瑞羽,谓凤也。”“…五彩备举,鸣动八风…”在我国传统文化中,凤凰一直是喜庆、太平、幸福的象征。在这幅图中,色彩斑斓的羽毛样结晶就像凤凰遗落在人世间的羽毛一般,给深陷于疫情笼罩下的人们带来希望的光彩。

作者:余佳琦