

【审评规范】

## FDA的“在COVID-19预防或治疗药物和生物制品临床试验中,门诊成人和青少年受试者COVID-19相关症状评估的供企业用的指导原则”介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

**摘要:** 虽然新型冠状病毒肺炎(COVID-19)紧急状态已结束,但新型冠状病毒(SARS-CoV-2)还在继续传播,COVID-19对某些人来说仍然是严重的健康风险。为促进开发治疗和预防COVID-19的药物和生物制品,FDA于2024年2月发布了“在COVID-19预防或治疗药物和生物制品临床试验中,门诊成人和青少年受试者的COVID-19相关症状评估供企业用的指导原则”。该指导原则讨论了这种门诊临床试验中,检测和分析COVID-19相关常见症状的方法,包括一般建议;主要症状的示例评估;试验终点选择;数据处理和其他相关的评估。而我国目前还没有类似的指导原则,详细介绍该指导原则,期望对我国这类研究和监管有启示。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局(FDA);新型冠状病毒肺炎(COVID-19);药物;临床试验;门诊患者;症状;评估;指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)06-1169-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.001

### Introduction to FDA's *Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment Guidance for Industry*

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

**Abstract:** Although the COVID-19 emergency has ended, SARS-CoV-2 continues to circulate, and COVID-19 remains a serious health risk for some individuals. FDA issued the "Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment Guidance for Industry" in February 2024 to facilitate the development of drugs and biological products for the treatment and prevention of COVID-19. This guideline discusses the approaches for measurement and analysis of common symptoms associated with COVID-19 in this outpatient clinical trial, including general recommendations, example assessment of key symptoms, trial endpoint selection, handling data and additional related assessments. However, there is currently no similar guidance in China. This article provides a detailed introduction to this guidance, hoping to provide inspiration for research and regulation in this field in China.

**Key words:** Food and Drug Administration (FDA); COVID-19; drug; clinical trial; outpatient; symptom; assessment; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2024年2月发布了“在COVID-19预防或治疗药物和生物制品临床试验中,门诊成人和青少年受试者的COVID-19相关症状评估供企业用的指导原则”<sup>[1]</sup>。尽管美国卫生与公众服务部根据《公共卫生服务法》第319条

宣布的公共卫生紧急状态已经结束,但FDA认为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)仍然是一个持续的公共卫生问题,需要继续预防和治疗。FDA发布该指导原则目的是,让申请人和研究者考虑,如何在评价门诊成人和青少年受试者预防或治疗COVID-19

收稿日期: 2024-04-16

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

药物或生物制品的临床试验中,检测和分析常见的COVID-19相关症状。该指导原则取代了2020年9月29日发布的同名指导原则。然而我国目前还没有类似的指导原则。本文详细介绍FDA该指导原则,期望对我国类似的研究工作和监管有益。

## 1 该指导原则的前言

该指导原则由FDA药物评价与研究中心新药办公室与生物制品评价与研究中心合作编制。该指导原则为申请人和研究者提供了:关于如何在门诊成人和青少年(12~18岁)受试者评估预防或治疗COVID-19药物或生物制品的临床试验中,检测和分析COVID-19相关常见症状方法的考虑。对于治疗试验,申请人应记录实验室确诊的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的诊断,以及治疗前症状的持续时间。评价治疗或预防COVID-19的药物和生物制品的临床试验申请人应参阅“在灾害和突发公共卫生事件造成的重大中断期间,进行药品临床试验的考虑因素供企业、研究者和伦理审查委员会用的指导原则”<sup>[2]</sup>(2023年9月)以及“新冠肺炎:开发治疗或预防的药物和生物制品供企业用的指导原则”<sup>[3]</sup>(2023年11月)。

该指导原则不适用于评估治疗或预防儿童和成人感染后新冠肺炎疾病(如长期新冠肺炎、多系统炎症综合征)产品的开发计划,也不适用于预防性疫苗的开发计划。除与门诊患者COVID-19相关症状检测和分析有关的考虑因素外,该指导原则未涉及临床试验设计的考虑因素。需要住院治疗的COVID-19患者的考虑因素超出了该指导原则的范围。

FDA在没有事先征求公众意见的情况下,实施该指导原则,因为FDA已确定事先公众参与是不可行或不适当的[见《美国联邦法规》第21卷第10.115(g)(2)和(g)(3)条][21 CFR 10.115(g)(2) and (g)(3)]。FDA做出这一决定是因为,尽管《公共卫生服务法》第319条规定的与COVID-19相关突发公共卫生事件已经到期,但SARS-CoV-2仍在继续传播,COVID-19对一些人来说仍然是严重的健康风险,有必要确保申请人了解FDA的建议,以促进及时开发用于治疗 and 预防COVID-19的药物和生物制品。该指导原则取代了2020年9月29日发布的同名指导原则。

一般来说,FDA的指导原则文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述了该机构目前对某一主题的想法,除非引用了具体的监

管或法定要求,否则仅应视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐某些事物,但不是规定。

## 2 该指导原则发布的背景

申请人继续在成人和青少年受试者中,进行门诊预防或治疗临床试验,其中包括对COVID-19相关症状的评估;然而,挑战依然存在。这些挑战包括但不限于确定评估受试者许多和异质症状的方法、患者负担、日记完成依从性差以及潜在的数据丢失。为了应对这些挑战,申请人应根据特定计划的使用背景(例如,目标人群、试验药物的作用机制、COVID-19的潜在病理生理学、与当前流行变异株相关的症状学)确定日常评估主要的常见症状,以便优化最有可能改变的的症状的测量策略,同时减轻试验受试者的负担<sup>[4]</sup>。为了帮助申请人,该指导原则提供了一组典型的常见COVID-19相关症状,以及用于临床试验的测量方法(表1)。症状项目来源于现有文献、美国疾病控制与预防中心(CDC)<sup>[5]</sup>和临床研究。对于表1中项目1~10,样本项目措辞可以是“在过去24 h内,你的[插入症状]最严重的严重程度是多少?”;表中反应选项和评分示例包含了分数值,以便于参考。FDA警告不要将评分值包括在呈现给试验受试者的言语评分量表反应选项中,因为这些值可能用不必要的信息分散受试者的注意力。表1中项目11和12所示的说明旨在实时记录。对于频繁的事件或发作,申请人应考虑使用事件驱动的电子日记,而不是完成每天1次,24 h回忆的日记<sup>[6]</sup>。代替第13项和第14项,申请人可以根据特定方案的使用背景,包括关于嗅觉或味觉丧失和(或)改变的严重程度的可选问题。项目描述应包括足够的细节,以便受访者理解所问的概念(例如,嗅觉丧失与嗅觉倒错和(或)类似幻嗅觉改变)。同样的建议也适用于项目14。对反应选项的可理解性,应得到来自患者访谈和(或)文献的定性证据的支持。

## 3 讨论

### 3.1 一般建议

FDA建议在门诊成人和青少年受试者中,评估预防或治疗COVID-19药物,开始临床试验的申请人:(1)使用患者报告结局(PRO)工具<sup>[5]</sup>评估COVID-19相关症状;建议在测量患者最熟悉的体征和症状或从患者角度进行最佳测量时使用PRO工具。

(2)就拟使用的PRO工具咨询适当的FDA审评

表 1 14 种常见 COVID-19 相关症状的示例评估(项目示例和反应选项)

| 项目示例                 | 反应选项和评分示例                 |
|----------------------|---------------------------|
| 1. 鼻塞或流鼻涕            | 无=0;轻度=1;中等=2;严重=3        |
| 2. 喉咙痛               |                           |
| 3. 呼吸急促(呼吸困难)        |                           |
| 4. 咳嗽                |                           |
| 5. 精神不振或疲倦           |                           |
| 6. 肌肉或身体疼痛           |                           |
| 7. 头痛                |                           |
| 8. 发冷或发抖             |                           |
| 9. 感觉热或发烧            |                           |
| 10. 恶心(感觉自己想吐)       |                           |
| 11. 如果你呕吐(呕吐)        | 记录每次呕吐                    |
| 12. 如果你腹泻(稀便或水样便)    | 记录每次腹泻                    |
| 13. 评价你在过去 24 h 内的嗅觉 | 嗅觉和往常一样=0;嗅觉比平时差=1;没有嗅觉=2 |
| 14. 评价你在过去 24 h 内的味觉 | 味觉和往常一样=0;味觉比平时差=1;没有味觉=2 |

部门。

(3)至少每 24 h 对 COVID-19 相关症状进行一次 PRO 评估,每天在同一时间进行评估。

(4)使用带有提醒的电子数据收集系统,让受试者完成 PRO 工具测量,最大限度地减少数据丢失,并提供完成时间戳。或者,如果使用纸质日记,申请人应向受试者发送提醒(如电话、短信、电子邮件)。

(5)在所有试验受试者的每日 PRO 评估中包括一组常见的 COVID-19 相关症状(表 1),无论受试者在基线时有哪些症状,因为基线评估后可能会出现新的症状。

(6)考虑在研究基线和标志性的时间点(事先定义的基线之后的固定时间点)收集时,除了每日 PRO 工具中评估的一组常见的 COVID-19 相关症状外,一组全面的 COVID-19 相关性症状是否有用,以及在研究晚期过渡到每周 PRO 评估是否有用,取决于特定计划的使用背景(如研究持续时间)。

(7)在试验实施前进行评估,以确保 PRO 工具的可理解性和可用性,从而降低工具性能不佳的风险<sup>[7-8]</sup>。即使申请人选择使用与表 1 所示示例方法类似的方法,也应进行这类评估。

3.2 与 COVID-19 相关的主要症状的示例评估

鉴于 COVID-19 相关症状的异质性,应系统评估主要的 COVID-19 相关症状,以提供对门诊患者获益的准确评估。在该指导原则中,FDA 提供了一组示例性的 14 种常见 COVID-19 相关症状(表 1)。

尽管 FDA 建议在临床试验期间评估这些项目,以捕捉常见的 COVID-19 相关症状的变化(例如,出现、改善或恶化),但可以使用主要 COVID-19 相关的症状亚群,得出基于症状的疗效终点。确定要研究的亚群,将取决于研究药物有望改善的病情的哪个方面,以及与当前流行的令人担忧的 SARS-CoV-2 变异株的相关症状。最终评估计划应根据患者访谈和(或)文献中的定性证据。

在表 1 的示例中,以下适用于对每个症状评定:(1)第 1 项至第 10 项、第 13 项和第 14 项:试验受试者使用严重程度的言语评分量表,在指定的回忆期(例如 24 h)内,对症状严重程度进行最差评定。(2)第 11 项(呕吐)和第 12 项(腹泻)分别在呕吐或腹泻发作后立即记录。

在表 1 中,没有总分。使用以下反应选项和(或)评分值,对每个症状单独评分:(1)项目 1~10:无=0,轻度=1,中度=2,重度=3。(2)第 11 项和第 12 项:记录事件发生的时间。(3)第 13 项和第 14 项:嗅觉/味觉与平时相同=0,嗅觉/味觉低于平时=1,无嗅觉/味觉=2。

申请人可以考虑使用替代项目和反应选项,评估常见的 COVID-19 相关症状。例如,申请人可以考虑使用 4 分(无/轻度/中度/重度)或二元反应(是或否)量表,评估患者报告的嗅觉和味觉丧失和(或)改变;呕吐和腹泻也可以在 24 h 回忆期的言语评分频率量表上评分。

根据研究药物的作用机制和 COVID-19 的潜在



病理生理学、目前流行的令人担忧的 SARS-CoV-2 变异株的临床表现以及特定项目的研究设计, 申请人还可以评估其他新出现的症状(如认知功能障碍)(如适用)。

在设计和实施 PRO 工具时, 申请人应考虑下列建议: (1) FDA 建议使用包括言语描述符(如无、轻度、中度、重度)的反应量表, 因为缺乏言语描述符可能会造成解释困难。因此, 诸如视觉模拟量表和 0~10 的数字评定量表之类的反应量表是不可直接解释的, 并且在这种情况下可能导致解释困难。(2) FDA 建议避免 PRO 工具中的项目数量过多, 这可能导致不必要的患者负担、日记完成依从性差和数据丢失。

### 3.3 门诊临床试验终点选择的考虑

**3.3.1 终点选择** 申请人应考虑下列事项: (1) 在门诊成人和青少年受试者的预防或治疗试验中, 临床终点评估时间点的选择, 取决于对 COVID-19 相关症状发作或缓解时间过程的最新了解。例如, 临床发现表明, 与其他症状相比, 某些症状(如咳嗽、疲劳或味觉和嗅觉改变)可能需要更长的时间才能消退<sup>[9-10]</sup>。此外, 美国 CDC 报告了 COVID-19 反弹的发现, 这可能是某些人感染 SARS-CoV-2 的自然史的一部分。反弹包括 COVID-19 症状复发, 但病情严重程度较轻<sup>[11]</sup>。

(2) 申请人可以在目标患者群中进行早期试验, 以检查研究药物对症状时间进程的影响, 从而为关键试验的终点开发提供信息。申请人可以考虑各种终点定义, 以评估药物对常见 COVID-19 相关症状的影响。

(3) FDA 鼓励申请人提供支持其拟议终点的理由, 同时考虑文献来源和任何相关临床试验的相关信息。

**3.3.2 COVID-19 治疗药物试验** 申请人应考虑以下事项: (1) 如“COVID-19: 开发用于治疗或预防的药物和生物制品供企业用的指导原则”中所述, 适当的终点可能是: 在适当的持续时间内, 评估持续症状缓解或消除的时间。

(2) 持续症状缓解或消除可以定义为在有临床意义的时间段内, 没有主要的 COVID-19 相关症状评分, 高于预先规定的阈值(如使用 PRO 工具记录的)。

(3) 为了评估临床获益, 申请人应包括, 定义 COVID-19 相关症状的最低基线严重程度评分的试验入选标准, 例如, 使用表 1 中所示的评分系统, 至

少 2 种症状的评分为 2 分或更高。

FDA 不建议采取下列措施: (1) 基于将一组常见 COVID-19 相关症状中的项目评分相加以形成总评分, 定义终点。鉴于 COVID-19 相关症状的异质性, 任何单个试验受试者可能仅仅经历该指导原则中描述的常见 COVID-19 相关症状的一小部分。

(2) 计算 COVID-19 相关症状曲线下的面积, 因为在这种情况下, 该指标不容易解释。

**3.3.3 预防 COVID-19 药物试验** 申请人应考虑以下事项: (1) 如在“COVID-19: 开发治疗或预防的药物和生物制品的供企业用的指导原则”中所述, 关注确定接受预防的试验受试者与未接受预防的受试者相比, COVID-19 相关症状的严重程度是否较轻。

(2) 申请人应收集有关 COVID-19 相关症状和其他终点的信息, 以表征预防试验的严重水平<sup>[3]</sup>。申请人可以考虑在这类数据收集中, 使用表 1 所述的 14 种常见 COVID-19 相关症状。

### 3.4 数据处理

开发 COVID-19 预防或治疗药物的申请人和进行相关临床试验的研究者, 应考虑以下关于临床试验数据丢失和其他相关问题:

(1) 申请人和研究者应努力将数据丢失的数量降至最低。这些工作通常应包括: 向试验受试者提供完成 PRO 工具的提醒(例如, 电话、短信、电子邮件), 在整个评估期内监测 PRO 工具完成的遵守情况, 跟进未成功完成 PRO 工具测试的试验受试者(在允许的情况下, 如果试验受试者没有反应, 则为密切接触者), 试验受试者的补充培训, 以及为那些因疾病或其他情况而无法自我记录的人记录言语反应。FDA 建议获得试验受试者密切接触者的联系信息, 以备无反应时使用。如果研究者或研究小组成员计划在受试者对随访没有反应时, 联系家庭成员或其他密切接触者, 则应在伦理审查委员会批准的知情同意书中说明。应记录数据丢失的原因。FDA 建议采用基于风险的方法, 包括在临床试验中集中监测, 以确保数据质量和完整性<sup>[12]</sup>。

(2) 知情同意书流程<sup>[2-3, 13-14]</sup>和知情同意书文件应包括: 教育潜在受试者了解其随访数据持续的科学重要性的信息, 即使他们选择停止治疗。

(3) 申请人应前瞻性地计划, 处理终点开发和分析过程中数据丢失的适当方法, 并考虑数据丢失的原因<sup>[6]</sup>。在统计分析计划中应规定, 考虑不同方法解释数据丢失的敏感性分析<sup>[15]</sup>。

(4) 申请人应前瞻性地规定,如何在统计分析中处理并发事件,包括住院和死亡。

(5) 其目的应是确定所有 COVID-19 试验受试者的生命状态,即使在受试者决定停止治疗或停止参与试验后,包括对关键结果的随访,同时遵守知情同意要求。例如,如果受试者退出临床研究的介入部分并且不同意继续随访相关的临床结果信息,研究者不得访问受试者的医疗记录或其他需要受试者额外同意才能获得持续随访信息的机密记录(《联邦法规》第 21 卷第 50.20 节和第 50.25(a)(1) 节)。然而,在受试者退出临床试验后,研究者可以查阅公开的信息来源,以确定受试者的生命状态。

### 3.5 其他与 COVID-19 相关的评估

除了评估主要的 COVID-19 相关症状外,例如通过使用表 1 中提供的评估作为示例,FDA 建议申请人对试验受试者的其他临床试验评估的收集和报告标准化。申请人可以考虑的其他评估及其相关方法包括:

(1) 使用任何药物治疗某些 COVID-19 相关症状(如镇痛药、解热药):应报告药物名称、剂量、剂型以及给药日期和时间。

(2) 体温:体温评估方法(如口含)的时间和途径应在方案中规定,申请人应向试验受试者提供温度计。

(3) 血氧饱和度:应收集脉搏血氧测定数据,申请人应提供该仪器,并向受试者提供使用培训或指导。

(4) 患者报告的总体印象项目评估:①恢复健康;②恢复活动;③总体 COVID-19 相关症状;④ COVID-19 相关性症状群(如呼吸、消化)。

患者报告的总体印象项目示例可包括以下内容:在过去 24 h 内,您是否已恢复健康(在您患 COVID-19 之前)? 是或否;在过去 24 h 内,您是否已恢复活动(COVID-19 患病前)? 是或否;在过去 24 h 内,您的总体 COVID-19 相关症状最严重时的严重程度是多少? 无、轻度、中度或重度;在过去 24 h 内,您的(症状群名称:例如,呼吸系统) COVID-19 相关症状最严重时的严重程度是多少? 无、轻度、中度或重度。

进一步的考虑因素包括患者报告的总体印象项目的频率,根据评估的意图,这些项目可能不太频繁(即每周 1 次),具有不同的回忆期,包括现在、过去 24 h 或过去 1 周。

## 4 结语

FDA 于 2024 年 2 月发布了“在 COVID-19 预防或治疗药物和生物制品临床试验中,门诊成人和青少年受试者的 COVID-19 相关症状评估供企业用的指导原则”。FDA 认为尽管 COVID-19 紧急状态已结束,但 SARS-CoV-2 还在继续传播,COVID-19 仍然是严重的健康风险,有必要发布该指导原则,以促进开发治疗和预防 COVID-19 的药物和生物制品。该指导原则提供了一组典型的常见 COVID-19 相关症状,以及临床试验的测量方法。该指导原则有以下 2 方面的启示。

### 4.1 在门诊成人和青少年受试者,开展 COVID-19 预防或治疗药物和生物制品临床试验中,对 COVID-19 相关症状评估应重视下列做法

在 FDA 该指导原则中,FDA 提出了许多评估 COVID-19 相关症状的具体建议,有重要的参考价值。其中值得特别重视的有如下一些建议,但不仅限于此。

(1) 使用患者报告结局(PRO)工具及其注意事项。

(2) 14 种常见 COVID-19 相关症状的示例评估及其注意事项。

(3) 治疗药物试验的临床终点可能是在适当的持续时间内,评估持续症状缓解或消除的时间。而持续症状缓解或消除可以定义为在有临床意义的时间段内,没有主要的 COVID-19 相关症状评分,高于预先规定的阈值(如使用 PRO 工具记录的)。

(4) 建议申请人和研究者努力将数据丢失的数量降至最低的具体做法。

### 4.2 继续完善有关防治 COVID-19 药物研究的技术指导原则

尽管 COVID-19 紧急状态已经结束,但 FDA 对在 COVID-19 大流行期间发布的有关防治药物研究指导原则,总结经验后进一步完善并发布最终指导原则。除了本文介绍的指导原则外,还发布了“COVID-19:‘开发治疗或预防的药物和生物制品’的供企业用的最终指导原则”<sup>[3]</sup>(2023 年 11 月)。而我国没有采取类似举措。FDA 的这种做法值得借鉴。FDA 这种做法不仅有利于进一步防治 COVID-19 药物的研发,也有利于未来新的 X 疾病的防治。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] FDA. Assessing COVID-19-Related Symptoms in

- Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment Guidance for Industry [EB/OL]. (2024-02-22) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/167275/download>.
- [2] FDA. Considerations for the Conduct of Clinical Trials of Medical Products During Major Disruptions Due To Disasters and Public Health Emergencies Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards [EB/OL]. (2023-09-21) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/172258/download>.
- [3] FDA. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-11-24) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/167274/download>.
- [4] FDA. Patient-Focused Drug Development (PFDD) Guidance Series for Enhancing the Incorporation of the Patient's Voice in Medical Product Development and Regulatory Decision Making [EB/OL]. (2024-02-14) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-develop-ment-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>.
- [5] CDC. COVID-19 Symptoms [EB/OL]. (2024-03-15) [2024-03-18]. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Fsymptoms.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Fsymptoms.html).
- [6] FDA. Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints For Regulatory Decision-Making Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2023-04-05) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/166830/download>.
- [7] 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]. (2022-02-25) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/131230/download>.
- [8] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2022-06-29) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/159500/download>.
- [9] Lechien J R, Chiesa-Estomba C M, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 [J]. J Intern Med, 2020, 288(3): 335-344.
- [10] Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19 [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(8): 729-732.
- [11] CDC. Health Alert Network Covid 19 Rebound After Paxlovid Treatment [EB/OL]. (2022-05-24) [2024-03-18]. [https://emergency.cdc.gov/han/2022/pdf/CDC\\_HAN\\_467.pdf](https://emergency.cdc.gov/han/2022/pdf/CDC_HAN_467.pdf).
- [12] FDA. A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-04-12) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/121479/download>.
- [13] FDA. Informed Consent Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors [EB/OL]. (2023-08-15) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/88915/download>.
- [14] FDA. Use of Electronic Informed Consent: Questions and Answers Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors [EB/OL]. (2016-12-15) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/134255/download>.
- [15] ICH. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-05-11) [2024-03-18]. <https://www.fda.gov/media/148473/download>.

[责任编辑 刘东博]