

**患者报告结局用于风湿免疫性疾病药物临床试验
的技术指导原则**
(征求意见稿)

2023年6月

目 录

一、背景	1
二、在风湿免疫性疾病中的应用	2
(一) 反映疾病症状相关信息	3
(二) 反映患者躯体功能	3
(三) 反映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	4
(五) 反映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 方面的获益	5
(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	6
(四) 关注 PROs 测量方法的影响	7
四、展望	7

1 一、背景

2 新技术、新模式带来新突破，患者渴望得到更多有效且
3 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
4 到前所未有的重视。为了更好地倾听患者在治疗中的切身感
5 受，推动以患者为中心的药物治疗，2021 年以来我国先后发
6 布了《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试
7 行）》^[1]和《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试
8 行）》^[2]，强调在药物研发过程中需倾听患者声音，关注患者
9 视角。其中，患者报告结局（Patient Report Outcomes, PROs）
10 即任何来自患者直接报告且不被他人修改或解读的对自身
11 疾病和相应治疗感受的评估结局在研发中的使用得到更多
12 重视。在药物全生命周期中综合运用 PROs 测量工具获取患
13 者体验、见解、需求等不同维度数据并有效地融入到药物的
14 研发和评价中的理念已得到广泛认同^[3]。特别对临床上症状
15 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
16 （Autoimmune Rheumatic Diseases, ARDs）尤为重要。

17 目前，健康评估问卷（Health Assessment Questionnaire,
18 HAQ）、健康状况调查问卷（36-item Short-Form, SF-36）等常
19 用 PROs 测量工具在 ARDs 中的应用，以翻译外文版本为主，
20 部分量表工具未在我国患者中进行必要的信度和效度检验，
21 一定程度上影响了测量结果的综合运用。另外，我国相关药
22 物研发机构基于患者视角的 PROs 开发经验有限，很少在早

1 期临床研究阶段考虑同步开发和应用特异性 PROs 测量工具。

2 为推动风湿免疫性疾病药物临床试验中 PROs 的规范应
3 用和开发，践行 “以患者为中心”，特制定本指导原则。本
4 指导原则旨在阐明当前对于风湿免疫性疾病药物临床研发
5 中应用 PROs 的科学认识，鼓励结合目标适应症患者病因复
6 杂和需要长期治疗的特点，加强 PROs 在风湿免疫性疾病治
7 疗药物综合评价中的应用，全面评估药物的长期有效性和安
8 全性，特别是主观感受的持续改善。

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

17 二、在风湿免疫性疾病中的应用

18 风湿免疫性疾病是一组与免疫相关、以非器官特异性炎
19 症为特征的疾病，包括：类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系
20 统性红斑狼疮、干燥综合征、免疫球蛋白 G4 相关性疾病等。
21 临床疗效评估大多包括：患者症状、躯体功能、患者和临床
22 医生的总体评估以及炎症标志物等。其他还包括疾病活动度

1 和（或）损伤指数等。PROs 的应用在主要体现在以下方面：

2 （一）反映疾病症状相关信息

3 PROs 常用于反映患者关于疼痛、瘙痒、呼吸短促等症状
4 的主观感受，比如疼痛就经常采用 10cm 的 VAS 来评估。该
5 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，
6 以 PROs 作为单独主要终点的多中心临床试验往往需要面对
7 样本量大和数据质量方面的挑战。且有研究发现患者在间隙
8 性和持续性疼痛描述方面存在差异，提示可能需要开发新的
9 PROs 评估工具来反映不同疼痛类型的特点。目前，因其具有
10 易于理解和操作简便的优势，仍然是常用的疼痛疗效指标。

11 疲劳是另一种常见的重要症状。以系统性红斑狼疮
12 （Systemic Lupus Erythematosus, SLE）为例，大多数医学专
13 家都认为疲劳是 SLE 的重要症状。但是，医学专家和 SLE 患
14 者对疲劳的定义不同。SLE 疲劳的测量可包括：（1）与 SLE
15 患者相关疲劳的明确定义；（2）描述 SLE 疲劳的明确概念框
16 架，包括适当的躯体和心理部分；（3）在存在干扰因素（比
17 如，抑郁和药物作用）的情况下测量疲劳症状和效应的敏感
18 方法。目前 PROs 测量工具往往特异性不够。如考虑将现有
19 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
20 性评估证据。

21 （二）反映患者躯体功能

22 躯体残疾是风湿免疫性疾病进展的常见不良预后，具有

1 不可逆性。因此在该类疾病药物的临床研发中，躯体功能方
2 面的潜在获益已成为评估的重要内容。通常采用 HAQ 残疾
3 指数(HAQ Disability Index, HAQ-DI)来评估患者躯体功能，
4 该指数涵盖了日常功能不同方面的 20 项内容。每项得分为
5 0~3 分，3 代表最严重的残疾。也有其他有关躯体功能的评
6 估工具，比如 WOMAC 骨关节炎指数量表(Western Ontario
7 and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)等。
8 躯体功能经常受到其他因素的影响，往往需要关注 PROs 测
9 量工具的特异性^[4]。

10 (三) 反映对日常生活质量的影响

11 风湿免疫性疾病经常需要关注疾病不同时期或不同阶
12 段患者主观感受的改善，及对患者日常生活、社会功能产生
13 的影响，在临床试验中经常使用 PROs 来评估药物上述方面
14 的改善作用。但是使用不同的 PROs 测量工具，比如，欧洲
15 五维健康量表(EQ-5D)是通过五个不同维度联合描述一种
16 健康状态。健康效用指数(Health Utility Index, HUI)量表收
17 集 7 或 8 个维度的健康信息，用 5 到 6 个水平来定义健康状
18 态。量表间不同人群的权重和健康状态赋值体系的不同常常
19 会导致结果往往无法直接相互参照和比较^[4]。

20 (四) 反映患者对干预措施的满意度

21 随着新药研发更加关注慢性疾病患者的主观感受和差
22 异化发展需要，PROs 可以用于：反映治疗是否对患者的疾病

1 状态有所改善或者生物标志物的改变能否转化为患者的实
2 际主观改善。对于新发疾病治疗药物的开发，PROs 评估工具
3 的同步开发和应用更需重视。这都有助于以“患者为中心”
4 提高药物临床研究的效率和关注未被满足的临床需求。

5 (五) 反映长期用药获益与风险

6 新药临床研究需要全面、系统收集受试者用药后的安全
7 性和有效性信息。由于临床试验研究周期和随访方式等的客
8 观限制，临床试验中可能会因为研究者的主观或客观原因造
9 成症状性不良事件信息或患者主观感受变化信息的缺失。

10 PROs 直接从患者方面收集信息从而提高收集的准确性、可
11 靠性和完整性，有利于充分呈现药物安全性和有效性特征，
12 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
13 评估。

14 三、临床研究中的一般考虑

15 (一) 在新药临床研究中需关注 PROs 方面的获益

16 PROs 是直接来自患者、未经医生或其他人员解释或干
17 预的有关其健康状况和治疗效果的主观评价，区别于来自他
18 人的报告，如医生报告结局、护士报告结局等，可用在新药
19 临床研究的各个阶段，为疗效、耐受性、治疗满意度和依从
20 性等方面的评估提供重要信息，反映疾病影响的独特指标，
21 有助于解释临床结果。对未来临床决策制订、疗效评估都具
22 有积极且重要的临床意义。

1 (二) 选用 PROs 指标前应充分评估适用性

2 目前，临床研究使用的 PROs 测量工具主要以外文量表
3 为主，中文量表主要以翻译和/或文化调试版为主；对于确有
4 明显差异的，尚未有针对中国人群开发的正式版本。由于应
5 用环境的变化，如果已有量表不完全适合还需改进后使用。
6 在临床试验中需要额外关注 PROs 测量工具的适用性，包括
7 翻译的准确性以及测量量表的信度和效度检验。比如，PROs
8 量表的版本、儿童问卷与成人问卷的差异等，EQ-5D 3L 与
9 EQ-5D 5L 也是不同的。建议参照已发布的《患者报告结局
10 在药物临床研究中应用的指导原则（试行）》对拟采用的
11 PROs 测量工具进行评估并与监管部门沟通交流。不建议采
12 用未经验证和评估的量表类 PROs 测量工具用于关键性临床
13 研究。

14 (三) 以 PROs 作为临床研究的主要终点应慎重

15 除骨关节炎和部分镇痛药物临床试验中采用 NRS 或
16 VAS 评分作为主要疗效指标外，PROs 多数情况下还是作为
17 次要指标或主要复合疗效指标的构成要素。虽然 PROs 能够
18 反映患者对药物干预的主观感受，包括：有效性、安全性、
19 耐受性或对健康相关生活质量的影响等，但是选择 PROs 作
20 为临床研究终点时需关注如下方面：（1）需要有充分的依据，
21 且与研究目的相一致；（2）如研究设计不能对受试者设盲应
22 格外慎重，需关注主观评价偏倚的风险；（3）随访观察期应

1 足够长，以体现 PROs 具有临床意义的变化；（4）估计样本
2 量时应充分考虑预期差异应具有临床意义。

3 （四）关注 PROs 测量方法的影响

4 PROs 主要通过口头论述、问卷调查、自我评价、访谈讨
5 论、网络调查等多种方式收集信息，测量方法主要有：患者
6 自填量表和电话随访，其中以患者自填量表最为常见。测量
7 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
8 局（ePRO）的应用越来越广泛，需关注因测量方法的改变引
9 起的测量结果显著变化，以减少对 PROs 测量结果的干扰。

10 四、展望

11 风湿免疫性疾病药物开发中常用的 PROs 测量工具以外
12 文翻译为主，主要用于判断疾病进展，疗效综合评价以及给
13 予患者参与治疗决策及选择治疗手段的权利。在新药的临床
14 研究中，优先考虑使用已被广泛接受的 PRO 测量工具，但也
15 应关注到可穿戴设备，5G 和电子生物标记物的不断发展，
16 ePRO 显著的数字化、远程化和实时化特点将进一步拓展
17 PROs 的应用场景，逐渐成为贯彻“以患者为中心”理念的重
18 要数字化工具之一，其具有数据收集准确性提高，患者体验
19 和参与度提高，研究者工作负担降低，临床研究效率提升和
20 成本降低等优势。因此，在早期探索性研究阶段应根据疾病
21 特征和治疗目的考虑 PROs 测量工具的同步开发。

22 同时，建议相关单位在 PROs 测量工具的研发和使用中，

1 应加强与监管部门的沟通交流。

2 五、参考文献

3 [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
4 研发中应用的指导原则（试行）》的通告（2021年第62号）。

5 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c)
6 [8678241b030c71523eb300c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c).

7 [2]国家药监局药审中心关于发布《组织患者参与药物研发
8 的一般考虑指导原则（试行）》的通告（2022年第46号）。

9 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41c7a683](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41c7a683e4d0dcca28bccadc47096d2a)
10 [e4d0dcca28bccadc47096d2a](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41c7a683e4d0dcca28bccadc47096d2a).

11 [3]关宏峰, 杨丽娜, 杨悦. 美国患者报告结局测量工具在药
12 物研发与注册中的应用[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2):5.

13 [4]Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel. 凯利风
14 湿病学[M].北京大学医学出版社, 2019.