

# 美国食品药品监督管理局以患者为中心的 药物开发系列指导原则 1 – 《综合和有代表性的信息 收集指导原则》介绍

## Introduction of U. S. Food and Drug Administration patient – focused drug development guidance 1 – Collecting comprehensive and representative input

宋彩梅

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京  
100022)

SONG Cai – mei

(Center for Drug Evaluation, National  
Medical Products Administration, Beijing  
100022, China)

**摘要:** 以患者为中心的药物治疗是将患者的经验、观点、需求和优先考虑等纳入药物开发和评估的一种系统性方法。美国食品药品监督管理局成立了以患者为中心的药物治疗小组, 致力于以患者为中心的系列指导原则的制定。目前计划中有 4 项指导原则, 其中指导原则 1 《综合和有代表性的信息收集指导原则》已正式发布。本文对指导原则 1 相关内容进行介绍并思考对我国中药疗效评价的借鉴作用。

**关键词:** 药物开发; 指导原则; 中药; 疗效评价

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.17.033

**中图分类号:** R95      **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2021)17-2381-04

**Abstract:** Patient – focused drug development is a systematic approach to help ensure that patients' experiences, perspectives, needs, and priorities are captured and meaningfully incorporated into drug development and evaluation. The Patient – Focused Drug Development Program Staff of U. S. Food and Drug Administration is developing a series of four methodological patient – focused drug development guidance documents. The guidance 1 – collecting comprehensive and representative input have been finalized. This paper introduce the contents of guidance 1 and considers its reference for the effect evaluation of Traditional Chinese Medicine.

**Key words:** drug development; guidance; traditional Chinese medicine; effect evaluation

以患者为中心的药物治疗 (patient – focused drug development, PFDD) 是一种系统性方法, 可用于捕获患者的经验、观点、需求和优先考虑, 并将其纳入药物开发和评估中。美国食品药品监督管理局 (U. S. Food and Drug Administration, FDA) 成立了 PFDD 小组, 致力于建立和提供相关策略、法规、程序或政策, 以促进患者参与药物研发决策<sup>[1]</sup>。

PFDD 小组目前正致力于系列指导原则的制定, 以为患者经验数据的收集、使用及在药物开发中的作用提供相关方法学指导<sup>[2]</sup>。计划中有 4 项指导原则: 指导原则 1<sup>[3]</sup>, 收集综合而有代表性的信息, 简要介绍了患者体验数据及收集患者体验数据的注意事项, 包括人群

收稿日期: 2021 – 06 – 25

定稿日期: 2021 – 07 – 31

作者简介: 宋彩梅 (1983 – ) , 女, 审评员, 主要从事临床技术审评工作

通信作者: 宋彩梅

Tel: (010) 85242960

E – mail: songcaimei@126.com

选择、采样方法、试验设计、数据管理及标准化等,已正式发布;指导原则2<sup>[4]</sup>如何识别对患者有重要意义的信息,将在指导原则1的基础上深入介绍如何在选定人群中收集症状、疾病等重要信息,目前是草稿状态;指导原则3<sup>[5]</sup>选择、开发或修改适用于研发目的的临床结局评估工具,将讨论开发研究工具的重要方面和概念,目前是草稿状态;指导原则4<sup>[6]</sup>将临床结局评估指标纳入监管决策的终点指标,将讨论可用于收集、捕获、存储和分析临床结局评估数据的方法、标准和技术,目前处于草稿状态。

本文对指导原则1的内容进行介绍,期望对我国以患者为中心的药物治疗策略及中药临床疗效评价体系的构建有所帮助。

指导原则1主要从以下几方面对收集患者体验数据的基本方法及考虑进行了介绍。

## 1 患者体验数据的基本概念

患者体验数据包括以下与患者相关的体验、看法、需求等:①症状和体征及其对日常功能和生活质量的影响;②疾病随时间的变化过程,包括对日常功能和生活质量的影响以及患者对症状体验的变化;③对疾病治疗的体验,与治疗相关的症状和负担;④对潜在疾病和治疗结果的看法以及对不同结果重要性的权重;⑤对疾病的影响、治疗和结果的看法,以及对疾病结果和治疗的获益风险之间的权衡。

应从不同层面收集和/或评价患者体验数据,包括:①疾病及其治疗对患者的影响;②患者对潜在和当前治疗方法的看法;③对未被满足的临床需求和目前的治疗方案的看法;④对疾病或病症的自然病史的理解。

对患者体验数据的收集可贯穿产品开发的全过程,也可独立于特定产品的开发过程。可在不同环境下收集患者体验数据,包括临床试验、观察性研究、咨询委员会,公开会议(如PFDD会议)中,以及采用其他新颖的手段(如社交媒体、在线患者社区)。

根据研究目的,可选用定性、定量或混合性的方法收集患者体验数据。

## 2 收集患者体验数据的一般注意事项

### 2.1 确定研究目标及问题

研究目标应明确具体。可以通过一组特定的研究目标来体现更广泛的研究目的,例如,研究目的是评估治疗对特定症状的影响以及该治疗带给患者的负担,那么两者可分别作为研究目标。研究问题是将研究目标进一步细化成可回答的问题。

可先检索既往开展过的研究及文献,并咨询专家,以确定最合适的研究问题,并进一步确定合适的方法及材料(如试验方案、面谈指南、编码词典)的设计。

## 2.2 收集信息的主体

### 2.2.1 确定目标人群

需要了解其体验的患者即为目标人群,一般通过研究入组标准(纳入和排除标准)来选择目标人群。如计划收集新诊断为某种疾病的患者的观点,应对“新诊断”进行明确定义;如目标人群为特定疾病的广泛患者,则入选标准和抽样计划应确保纳入的人群能够代表该疾病的全人群,而不仅限于病程较短或病程较长的人群。

### 2.2.2 确定患者体验数据的提供者

FDA推荐患者体验数据由患者直接报告,除非患者无法对目标概念做出可靠的报告(例如幼儿,有认知问题的人)。患者自我报告的能力也取决于目标概念的复杂程度及收集方法,可针对特定情况和患者群体制定数据收集方法。例如,通过幼儿玩耍和绘画中获取患者体验数据。

直接获取患者体验数据受限时,可能需要替代患者报告结局(patient reported outcome, PRO)的措施,如从看护者或临床医生获得信息。对于可观察到的患者体验数据,如体征和功能,此类措施可提供有价值的信息。但多次研究证明,对于体征和症状的严重程度和发作频率,患者报告和非患者报告的一致性不佳。

决定是否需要患者自己报告时应考虑以下因素:①认知发展水平,功能和精神状态;②语言技能;③评估定量指标时还需考虑计算能力;④健康知识;⑤健康状态;⑥合并症。

研究启动前,定义“报告者”的标准非常重要,例如:①患者在何种程度上能够可靠、有效的自我报告;②哪种情况下需要多位报告者;③研究期间“报告者”是否可以变更,如何变更。

研究中的每位受试者的“报告者”都应进行记录,必要时应记录不同时间的“报告者”。

## 2.3 确定研究设计

研究设计主要取决于研究目标,同时应考虑以下因素:①研究类型,如临床研究,观察性研究或调查研究;②方法策略,如定性、定量或混合研究方法;③患者选择/抽样方法;④样本量;⑤确定诊断的方法,是患者报告,医生报告还是其他来源;⑥亚组,对感兴趣的亚组是否需要特殊考虑。

### 2.3.1 抽样方法

研究设计的第一步是确定如何选择受试人群,称为抽样方案。如前所述,研究目标决定了纳入人群,选择合适的人群对于获得研究目标相关的信息至关重要。

抽样方案有很多,复杂程度也各不相同。主要可分为两大类:概率方法和非概率方法。概率抽样是从更大的总体中进行选择以创建样本,包括:简单随机抽样、分层随机抽样、多重抽样、整群抽样、多阶段概率抽样等。非概率方法包括:临床试验、简单采样、目的抽样、配额抽样、受访者驱动的抽样等。

### 2.3.2 数据的代表性

获得的患者体验数据应能够充分代表目标人群。代表性取决于目标人群和疾病的特征及研究结果的预期用途。代表性可从以下两方面理解:①若样本人群的患者体验可推广到目标人群,则认为样本可代表目标人群。②若样本中的个体具有不同的特征,且其异质性与目标人群相近,则认为样本可代表目标人群。

### 2.3.3 样本量

确定样本量是研究设计的另一个重要方面。样本量估算主要基于以下因素:①研究目标;②研究结局/终点类型;③研究设计,是定性研究还是定量研究;④计划的分析方法。还应考虑操作方面的因素,如:①脱落率和无应答,应适当上调样本量以应对可能的脱落或无应答;②亚组,如对目标人群中的某个亚组感兴趣,应考虑其样本量。

样本量不足可能产生不可靠或不准确的结果。FDA建议,若样本量受实际情况(如罕见病)限制,应对研究目标或方法进行相应调整,并在研究报告中注明样本量受限的原因。

## 2.4 构建抽样框架(sampling frame)

抽样框架有助于概率抽样。若没有抽样框架,很难从目标人群中进行随机抽样。当抽样框架中未包含目标人群中的全部人群时可能会发生覆盖不足。若有足够理由证实抽样框架外的成员与抽样框架内没有实质性不同时,这样的覆盖不足可能不会有太大问题。若无法确定抽样框架外的患者是否类似于框架内时,应引起注意。

## 2.5 其他考虑

### 2.5.1 数据缺失/无响应

数据缺失在大多数类型的研究中很常见,如受试者拒绝参加研究,参加研究后脱落,或参加研究后拒绝回答某些问题。

为了更好地了解缺失数据的程度和范围,FDA建议采取以下措施:①提供缺失数据的汇总列表;应包括频率、百分比、重要亚组的分层以及数据缺失的原因等关键信息。②对于纵向数据,按照数据缺失的访视或时间点进行分层的汇总表。

另外,在方案中应对缺失数据的统计处理方式进行预先规定。

### 2.5.2 利用现有数据

FDA鼓励多个利益相关者之间的合作,并鼓励使用适当方法合并和利用现有数据(如国家注册数据、档案数据库、已发表的文献),以满足研究问题和研究目标的特定需求。但需注意,如决定使用现有数据,应能够证明数据收集方法的代表性、严谨性和数据完整性。

## 3 操作和标准化数据收集以及数据管理

收集用于监管决策的患者体验数据,不仅应有良好的研究设计,数据收集和分析的方法和标准也应符合相关质量要求。

### 3.1 定位患者/中心

数据收集的关键步骤是为研究确定适当的样本和/或中心。来自不同研究中心的患者有助于提供有代表性的样本。FDA也认可在某些情况下(如罕见病)仅有限数量的中心可用于临床试验和其他研究。

### 3.2 受试者保护

研究中可能涉及到访问患者信息或直接与患者互动,应遵循受试者保护相关的法律法规。

### 3.3 数据收集方案

应根据研究目标选择适合的数据收集方案,包括面谈、文件(如医学图表)、调查工具、视听材料等,不同的收集方案将生成不同类型的数据,每种数据都有其优点和局限性。关于各种数据收集方案的详细信息、注意事项等将在后续指导原则中进行介绍。

### 3.4 记录信息

应开发书面表格收集患者体验数据(如讨论指南或观察数据收集表),表格应预先设计,并作为研究方案的一部分。

### 3.5 解决中心/区域间的问题

应对研究成员进行标准化培训以提高研究的一致性,研究团队的角色和职责应在研究方案中进行概述,并鼓励采用争议解决指南。

### 3.6 数据管理

在研究早期阶段就应考虑数据管理的问题。开始收集数据前应形成数据管理计划(data management plan,DMP)。DMP是一份书面文件,用于描述研究期

间计划获取或生成的数据,计划如何管理、描述、分析和储存上述数据,以及研究结束时如何保存和共享数据。书面DMP有助于数据管理过程规范化,并识别DMP中的潜在缺陷。

### 3.7 数据标准

收集、管理和报告患者体验数据时应采用合适的标准。在制定研究计划时应确定具体使用的标准。除了为支持医疗产品监管决策而进行的研究以外,其他研究可能不需要符合这些标准。

### 3.8 监查和质量保证

应进行研究监查以确保数据完整性,并对数据进行分析评估,包括对设计质量的评估。

### 3.9 数据存储

应在研究开始之前计划好数据存储方式,数据存储和处理应考虑的原则包括:①创建计算机文件的备份副本;②对音频资料应采用高质量的设备进行录制;③通过隐藏身份信息保护受试者隐私;④创建数据表 and 数据库以追踪和识别数据;⑤保存数据类型列表。

### 3.10 保密性

应妥善管理研究中收集和处理的受试者数据,并采取充分措施确保数据的保密性符合法律法规对受试者保护的要求。

### 3.11 数据分析

数据分析方法取决于数据类型,研究问题及研究目标,应考虑采样信息。不同的患者体验数据可采用的数据分析方法将在后续指导原则中介绍。

## 4 讨论

指导原则1概述了患者体验数据的概念及收集患者体验数据的基本方法和注意事项、基本原则等。很多中药的治疗优势在于改善症状、综合调理身体状况、改善生活质量等,这类中药的疗效评价指标与指导原则1所述患者体验数据有较多相似之处。虽然国内尚未正式提出PFDD、患者体验数据等概念,但实际上这些理念一直贯穿于中药的治疗与评价中,指导原则1中提到的很多基本原则和方法在中药疗效评价中也多有考虑,但缺乏正式文件将其规

范化。另外指导原则1中所述的概念和方法不仅适用于临床试验,也适用于各类观察性研究、调查研究等,中药人用经验收集整理及真实世界研究也可借鉴上述方法。

指导原则1未对数据收集工具(如量表等)、收集方法及数据分析方法进行深入讨论,对于怎样的数据可用于监管决策也未进行讨论,这也是我们在中药疗效评价中常遇到的困惑。对于后续指导原则我们拭目以待,期望借助一切先进的、科学的知识使中药的研究和评价更加科学化、规范化。

## 参考文献:

- [1] FDA. CDER patient - focused drug development [EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2020 - 12 - 22 [2021 - 03 - 11]. <https://www.fda.gov/drugs/development - approval - process - drugs/cder - patient - focused - drug - development>.
- [2] FDA. Patient - focused drug development guidance series for enhancing the incorporation of the patient's voice in medical product development and regulatory decision making [EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2020 - 06 - 18 [2021 - 03 - 11]. <https://www.fda.gov/drugs/development - approval - process - drugs/fda - patient - focused - drug - development - guidance - series - enhancing - incorporation - patients - voice - medical>.
- [3] FDA. Patient - focused drug development: Collecting comprehensive and representative input guidance for industry, Food and Drug Administration staff, and other stakeholders [EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2020 - 06 - 16 [2021 - 03 - 11]. <https://www.fda.gov/media/113653/download>.
- [4] 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]. Silver Spring: FDA. 2019 - 09 - 30 [2021 - 03 - 11]. <https://www.fda.gov/media/131230/download>.
- [5] FDA. Methods to identify what is important to patients & select, develop or modify fit - for - purpose clinical outcomes assessments [EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2018 - 10 - 16 [2021 - 03 - 11]. <https://www.fda.gov/media/116277/download>.
- [6] FDA. Incorporating clinical outcome assessments into endpoints for regulatory decision - making [EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2019 - 12 - 06 [2021 - 03 - 11]. <https://www.fda.gov/media/132505/download>.

(本文编辑 孟海峰)