

Patient Reported Outcomes, PRO

---- 解读美国FDA的最新文件

方积乾

中山大学公共卫生学院

Guidance for Industry

Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact Laurie Burke (CDER) 301-796-0700, Toni Stifano (CBER) 301-827-6190, or Sahar Dawisha (CDRH) 301-594-3090.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

February 2006
Clinical/Medical

I:\5460dft.doc
1/19/2006

2006. 2 草稿

www.fda.gov/cder/guidance/5460dft.pdf

Guidance for Industry

Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims

Additional copies are available from:

*Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201
Silver Spring, MD 20993-0002*

*Tel: 301-594-2300; Fax: 301-594-8719; E-mail: druginfo@fdachis.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

or

*Office of Communication, Outreach, and Development, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration*

*1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448
Tel: 800-835-4709 or 301-827-1800; E-mail: ocod@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/default.htm>*

or

*Office of Communication, Education, and Radiation Programs
Division of Small Manufacturers, International, and Consumer Assistance, HFZ-220
Center for Devices and Radiological Health
Food and Drug Administration*

*1350 Piccard Drive, Rockville, MD 20850-4307
DSMICA E-mail: dsmica@cdrh.fda.gov
DSMICA Fax: 301-443-8818
(Tel) Manufacturers Assistance: 800-638-2041 or 301-443-6597
(Tel) International Staff: 301-827-3993
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)**

**December 2009
Clinical/Medical**

2009.12 公布

What?

Why?

How?

This guidance describes how the Food and Drug Administration (FDA) reviews and evaluates existing, modified, or newly created *patient-reported outcome (PRO) instruments* used to support *claims* in approved medical product labeling.

这份指导书叙述食物与药品管理局如何评审用以支持被批准的医学产品标签陈述的那些现有的、修改的或新研制的患者报告结局(PRO) 测量工具。

EXERCISE TEST
IN HOSPITAL



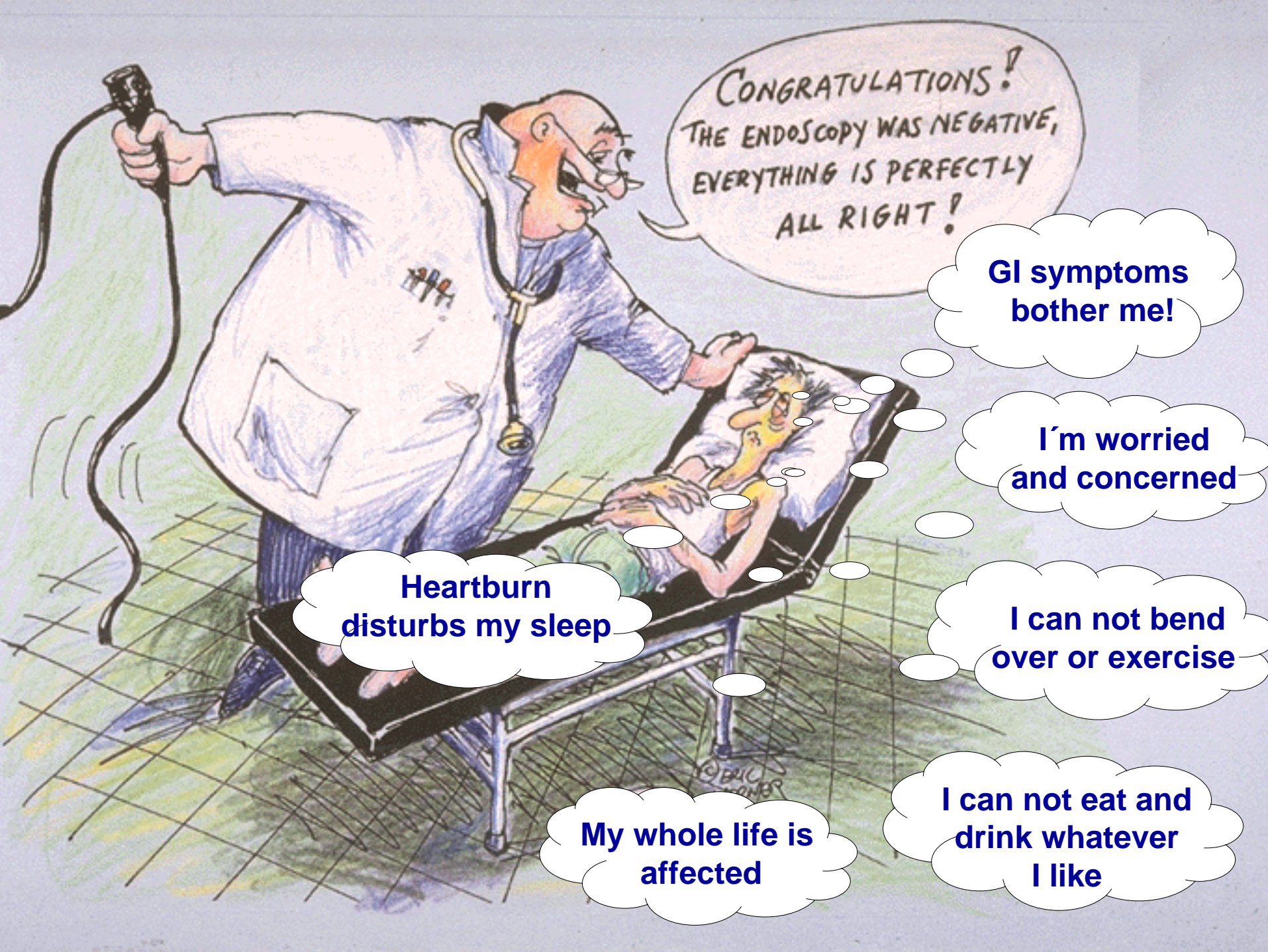
DAY TO DAY ACTIVITY
AT HOME



“Objective”

“Subjective”

Exercise test versus physical functioning, $r = 0.40$



CONGRATULATIONS!
THE ENDOSCOPY WAS NEGATIVE,
EVERYTHING IS PERFECTLY
ALL RIGHT!

GI symptoms
bother me!

I'm worried
and concerned

I can not bend
over or exercise

I can not eat and
drink whatever
I like

Heartburn
disturbs my sleep

My whole life is
affected

结局评价和举例

医生报告

例如,

总印象
观察
表现

生理学报告

例如,

FEV₁
HbA1c
MRI 显示肿瘤大小
生死

照料者报告

例如,

代理报告
照料负担
观察

病人报告

例如,

症状
功能
感知

结局评价和举例

医生报告

生理学报告

照料者报告

病人报告

日记、问卷、
访问等
总印象
功能
幸福
症状
健康有关QOL
对治疗满意度
对治疗的坚持

什么是 PRO?

- **PRO:** 直接来自病人、无医生或任何人解释的、他们关于某个健康状况及其治疗的功能和感受的任何报告(如日记、问卷、访问等)
- **PRO 概念:** 测量的特定目标
- **PRO 工具:** 获取数据的手段和所有支持其使用的信息和文件(如导言、方式、评分和解释)
- **PRO 终点:** 在特定的试验中用以比较治疗组的 PRO 统计结局

治疗受益的测量

- **PRO** 直接测量治疗益处，如作为治疗的结果，病人的生存、感受或功能如何改善。
- 有关治疗对病人的生存、感受或功能影响非直接的测量都是治疗益处的替代测量(如 肿瘤大小)。

PRO \neq QOL \neq HRQL

- PRO 并不是QOL或HRQL的另一种说法

QOL= 个体生存状况的多维度量，包括与健康无关的概念

QOL不适合做临床试验的终点指标

HRQL= 病人报告的有关健康和治疗体验的多维度量

HRQL适合做临床试验的终点指标，但难以在所有国家或人群中作适当的测量

- 不同的人群、健康状况和治疗，**HRQL** 的概念可能不同；
- 药品陈述侧重的概念不同

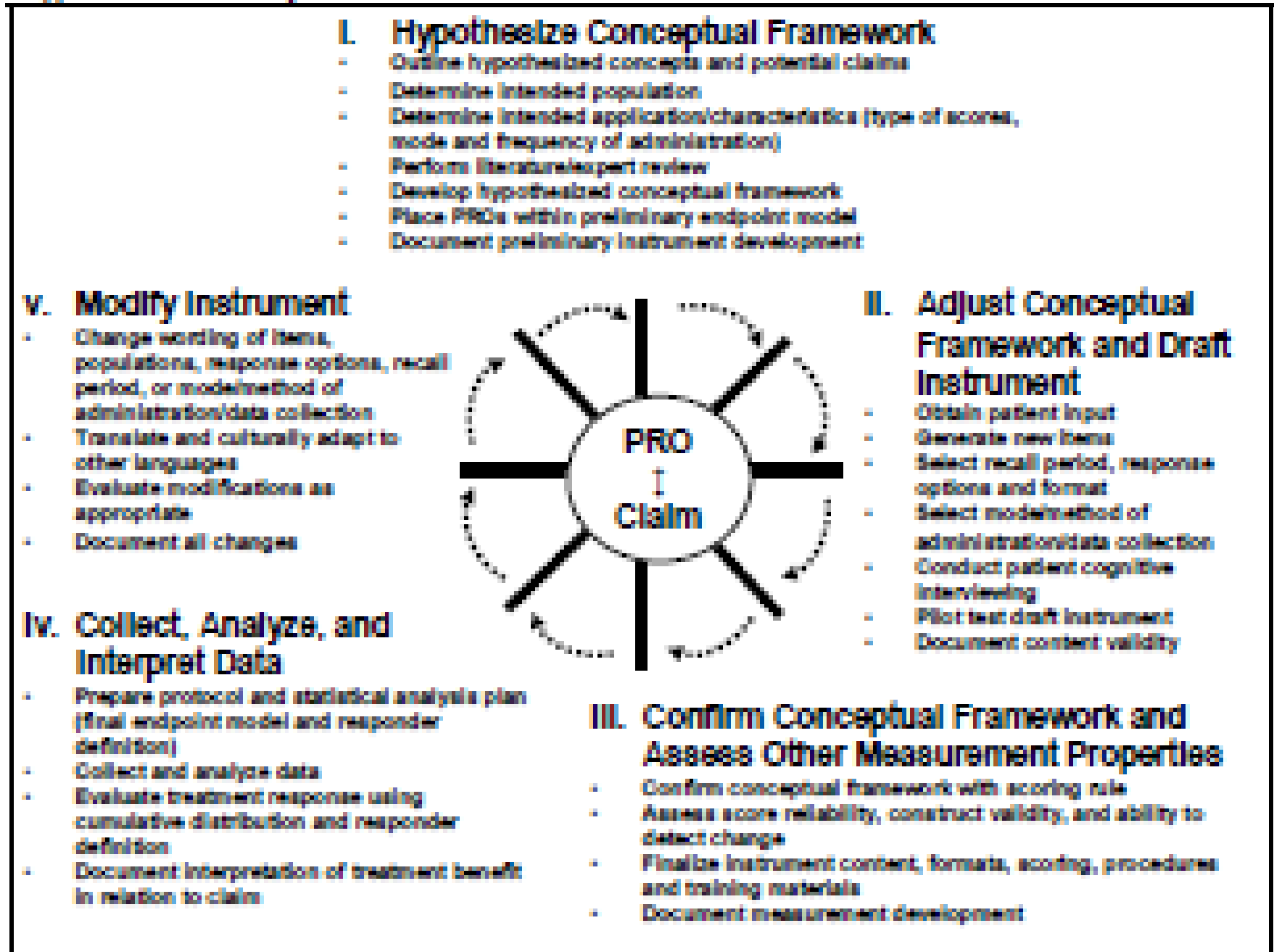
为什么需要 PRO?

- 有些疗效只是病人心中有数。例如，疼痛、症状、感受
- 存活常常不是唯一感兴趣的终点
- 症状、功能和感受反映存活的微小变化
- 生理学测量可能并不反映病人的功能或感受
- 搞得好，病人的评估和医生的评估一样可靠

PRO问卷或量表

- PRO是病人的感受，别人不能代替
- PRO可以测量
- PRO用问卷或量表测量
- PRO的测量工具需要通过研究认真制定

Figure 3. Development of a PRO Instrument: An Iterative Process



PRO的测量工具的制定步骤

i. 假设概念框架

- 列出概念
- 确定人群
- 综述
- 概念框架
- 将PRO与主要终点挂钩
- 问卷研制计划

v. 修改问卷

- 改变条目词句、人群、反应模式、回想时间段或操作方式
- 向其他语言翻译和文化调适
- 评估适宜性
- 撰写修改文件

iv. 收集、分析和解释数据

- 准备研究计划书和统计分析计划
- 收集和分析数据
- 利用累积分布和反应者定义评价疗效
- 撰写与说明书有关的解释治疗益处的文件



ii. 调整概念框架和问卷初稿

- 生成新条目
- 产生问卷
- 选择操作方式、回想时间段、反应模式
- 问卷格式
- 认知报告
- 初稿预试验
- 撰写内容效度文件

iii. 确定概念框架和评价其他测量性质

- 以计分规则确定概念框架
- 评价计分的信度、效度和区分度
- 完成问卷内容、格式、计分方法和培训材料
- 撰写关于测量的文件

I. 假设概念框架

- 列出概念
- 确定人群
- 综述
- 概念框架
- 将**PRO**与主要终点挂钩
- 问卷研制计划

什么是标签陈述 (labeling claim) ?

- 说明或蕴涵治疗的益处
- 要求过硬的临床试验证据
- **PRO**与安全性或有效性陈述相联系
- 二级终点并不意味二等重要
- 陈述包括标签陈述 (指征, 临床研究) 和宣传材料陈述 (小册子、媒体、文章)

PRO 概念与说明书陈述

打算陈述

PRO
概念

PRO
工具

某产品改善吞咽功能

吞咽

症状
日记\问卷

改善日常生活能力

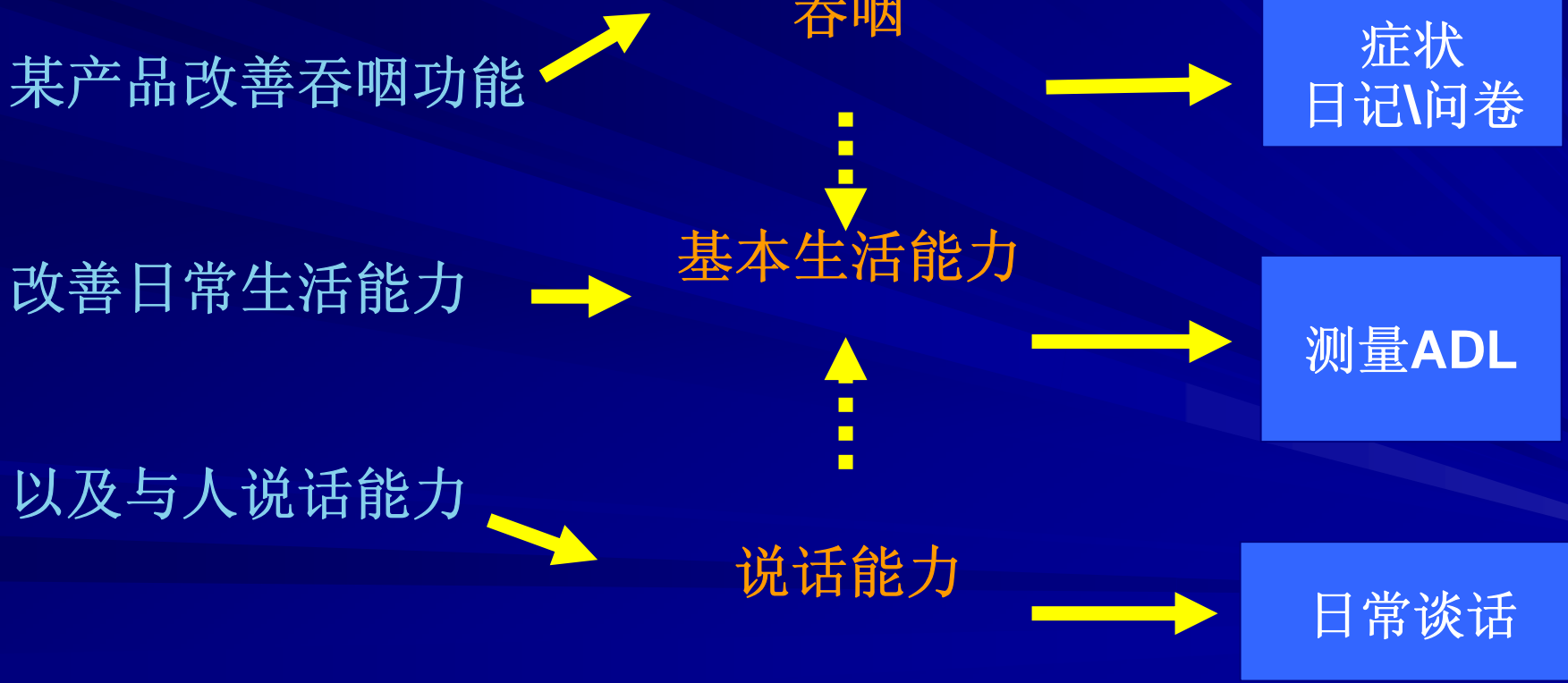
基本生活能力

测量ADL

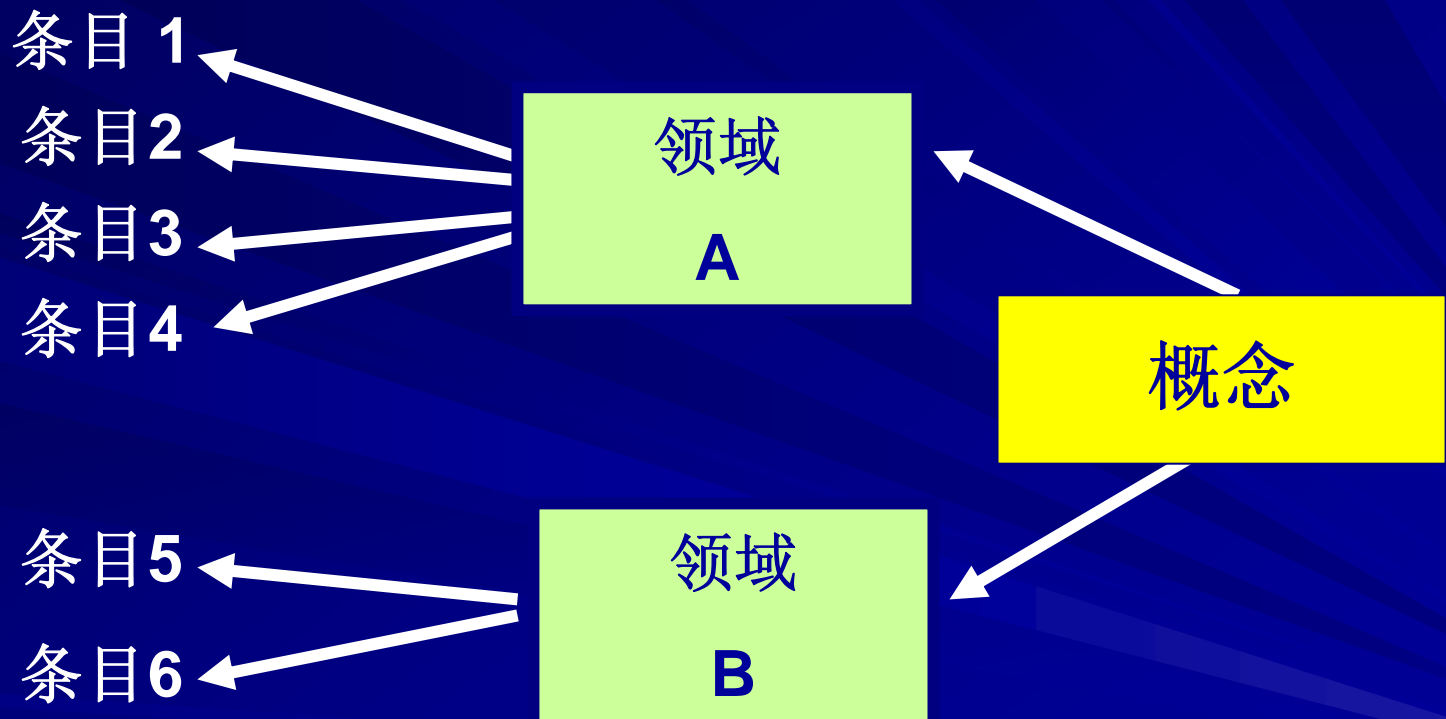
以及与人说话能力

说话能力

日常谈话



PRO 问卷概念框架举例



例：从头颈肿瘤的三个概念看简单概念框架

条目	概念
<p>困难：</p> <ul style="list-style-type: none">• 吞咽口水• 吞咽流质 →• 吞咽固体食物 →	<p>吞咽</p> <p>→</p> <p>→</p>
<p>困难：</p> <ul style="list-style-type: none">• 吃 →• 穿 →• 洗澡 →• 如厕 (使用厕所) →• 移动 →• 自制 →	<p>日常生活基本活动</p>
<p>困难：</p> <ul style="list-style-type: none">• 足够音量地说话 →• 使人听懂	<p>说话</p>

II. 调整概念框架和问卷初稿

- 生成新条目
- 产生问卷
- 选择操作方式、回想时间段、反应模式
- 问卷格式
- 认知报告
- 初稿预试验
- 撰写内容效度文件

内容效度

问卷中的概念、领域和条目:

- 适宜
- 能充分理解
- 容易解释

基于目标人群的看法

内容效度

定性判断

1. 条目生成是否有多方面的来源？
2. 病人是否参与了条目的生成？
3. 条目内容是否对病人重要
4. 利用认知调查 (**cognitive interviewing**) 确认重要的概念已经被条目包含和适当反映

认知调查表

英文版	中文版	您理解这些导言、条目和反应尺度的意思吗？(如果不理解，请问困难在哪里)	如果有困难，您觉得应当这样改写？	请告诉我们这些导言、条目和反应尺度的意思是什么	反应尺度和条目相配吗？(如果不相配，您觉得应当怎么改？)	调查人员：请您评论病人的见解，并提出您认为应当怎么修改
M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI-CORE)	M .D .安德森症状问卷 (MDASI-CORE)					
Part 1. How severe are your symptoms?	第一部分 您的症状有多严重？					
People with cancer frequently have symptoms that are caused by their disease or by their treatment.	癌症病人常有一些由他们的疾病或治疗引起的症状					
We ask you to rate how severe the following symptoms have been in the last 24 hours . Please fill in the circle below from 0 (symptom has not been present) to 10 (the symptom was as bad as you can imagine it could be) for each item.	我们请您评定过去24小时内下列症状的严重程度。请在每一个条目后面从0（症状没有出现）到10（症状差到您可以想象到的最糟糕的地步）的圆圈中选择一个涂黑。					

条目的来龙去脉表

Long List of Items	Item Source	Final Decision
How much difficulty do you have swallowing?	Qualitative interviews\ Focus groups	Dropped –high frequency, low severity, too vague in meaning, didn't discriminate between severity levels
How much difficulty do you have swallowing liquids?	Qualitative interviews\ Focus groups	Retained – high frequency of report, high importance to patients, worked well in cognitive debriefing and discriminated between severity levels
How much difficulty do you have swallowing soft foods?	Qualitative interviews\ Focus groups	Dropped – highly correlated with swallowing solid foods and will be covered by this item
How much difficulty do you have swallowing solid foods?	Existing swallowing diary (SWALLOW)	Retained – worked well in cognitive debriefing and discriminated between severity levels
How often do you need to spit?	Qualitative interviews\ Focus groups	Dropped – highly correlated with swallowing saliva—related to other conditions.
How much difficulty do you have swallowing your saliva?	Qualitative interviews\ Focus groups	Retained – worked well in cognitive debriefing –high importance to patients

III. 确定概念框架和评价其他测量性质

- 通过计分规则确定概念框架
- 评价计分的信度、效度和区分度
- 完成问卷内容、格式、计分方法和培训材料
- 撰写关于测量的文件

测量的性质

评价问卷测定概念的能力:

- 内容效度
- 结构效度
- 信度
- 区分度

首先考察内容效度

IV. 收集、分析和解释数据

- 准备研究计划书和统计分析计划
- 收集和分析数据
- 利用累积分布和反应者定义评价疗效
- 撰写与说明书陈述有关的解释治疗益处的文件

统计学方面

- 设计与分析
 - 多终点问题
 - 与研究目的的一致性
 - 缺失数据
 - 结果的解释

- 计划书中要有详细的统计学内容

缺失数据

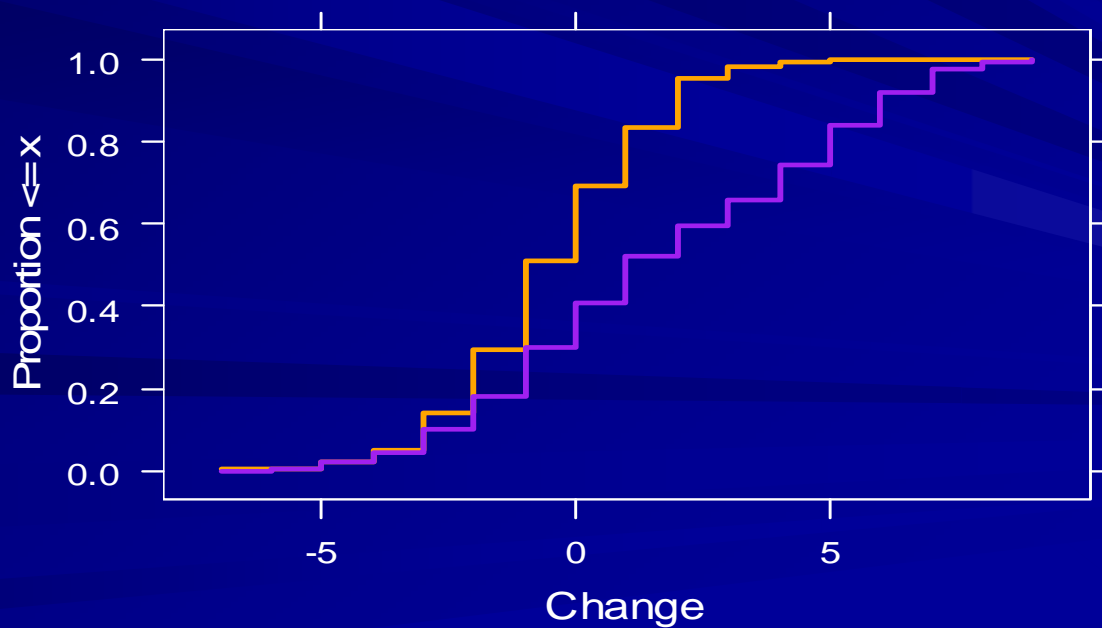
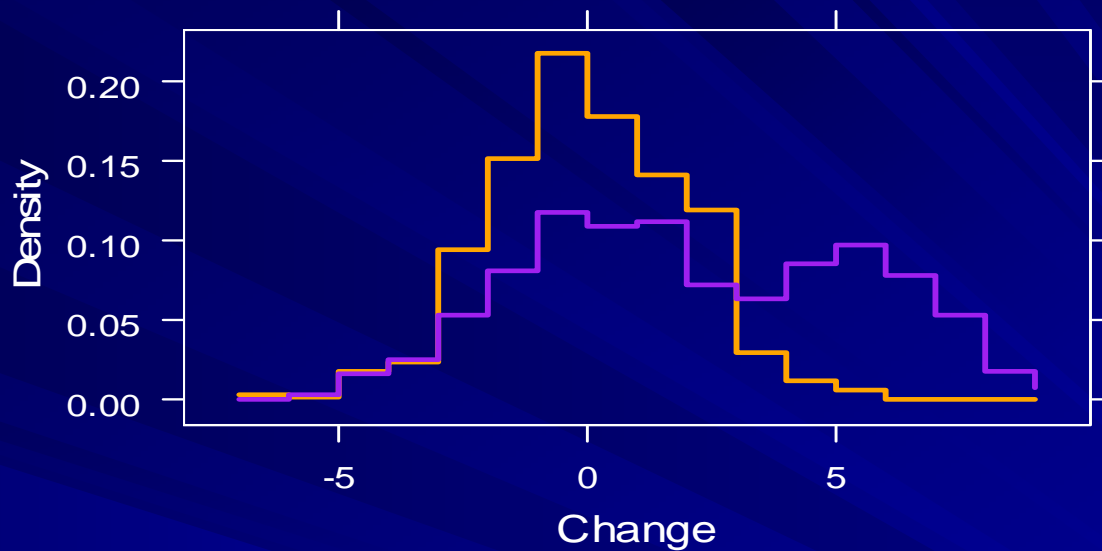
- 严重病情者, **PRO**有困难
- 需保证缺失非随机
- **FDA** 建议在统计分析计划书(**SAP**)中写明:
如何处理缺失数据
评价疗效时如何?
考虑成功或反应概率时如何?

疗效的解释

- 试验结束时, 观察得分的变化意味着什么, 容易理解吗?
- 以前关于得分变化的经验很有用
- 新**PRO**工具得分变化的意义要和定性类别或其他熟知的测量挂钩.

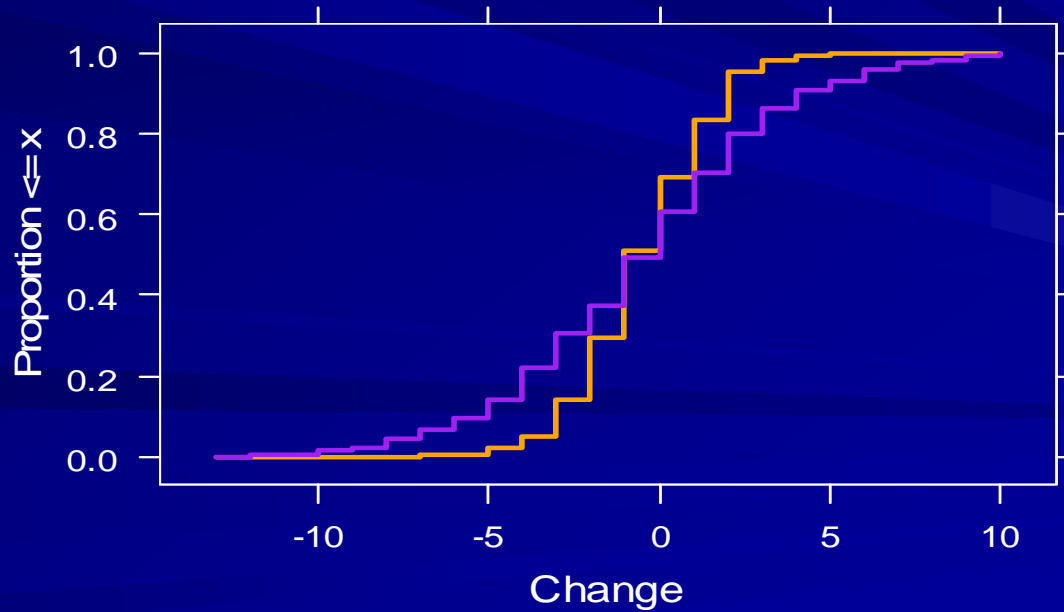
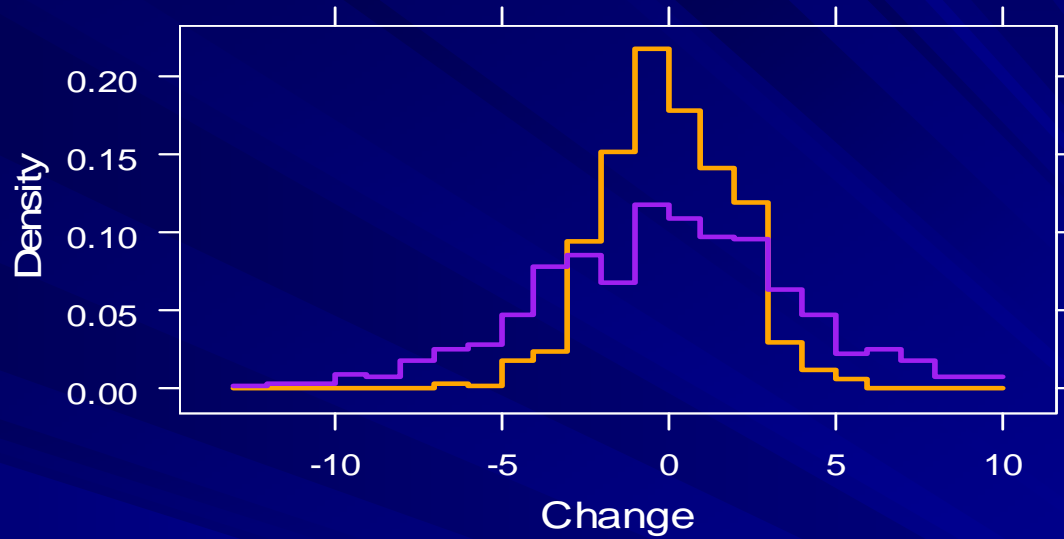
Treatment is Bimodal

— Placebo — Treatment

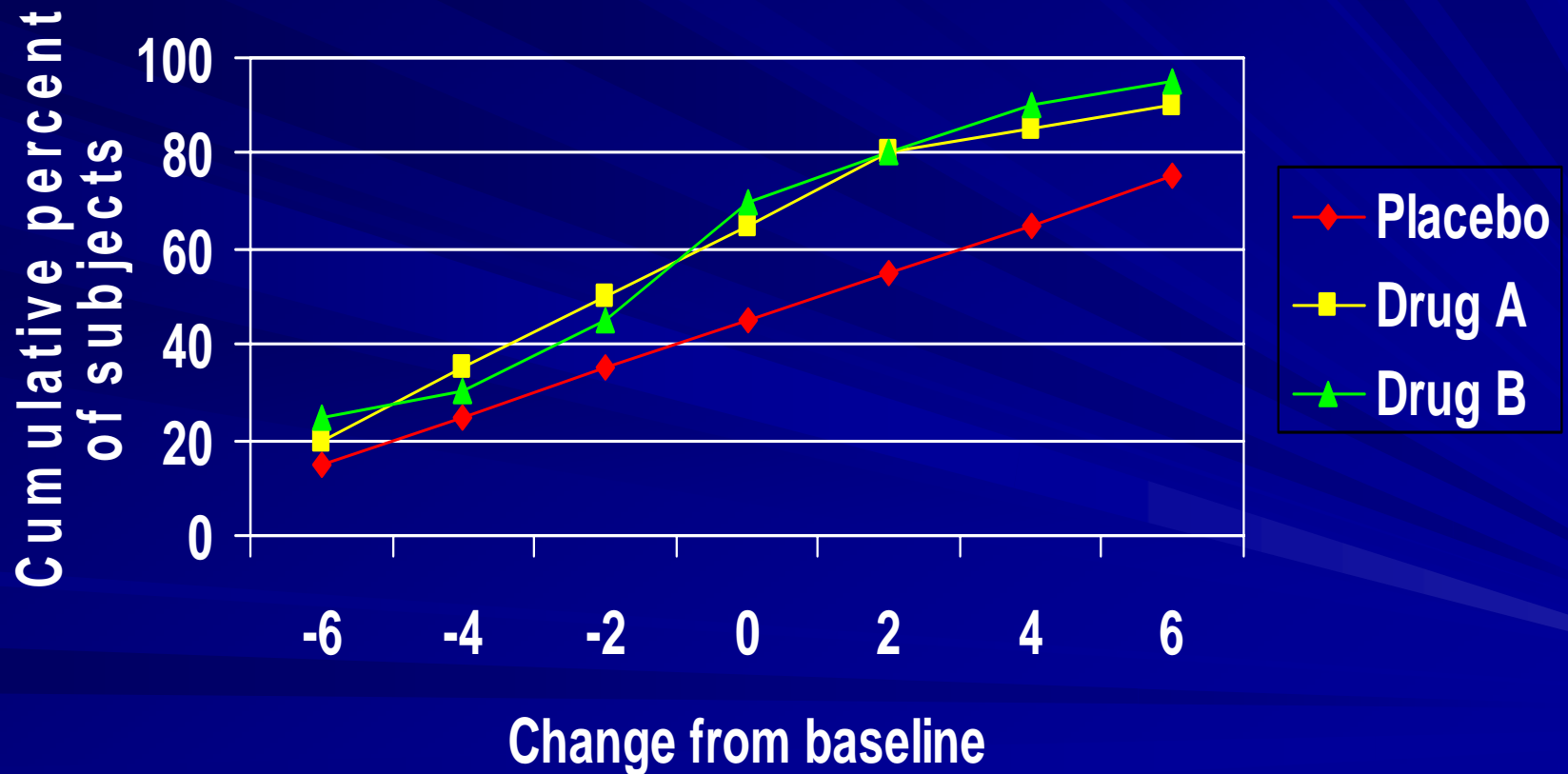


Same Mean, Different Variance

— Placebo — Treatment



Cumulative Percent of Subjects with Changes from Baseline



V. 修改问卷

- 改变条目词句、人群、反应模式、回想时间段或操作方式
- 向其他语言翻译和文化调适
- 评估适宜性
- 撰写修改文件

从现有PRO识别概念

- 概念框架？
- 基本领域是否覆盖了终点模型中的概念？
- 针对说明书陈述的要求, 还需做一些什么定性的工作来确定该PRO工具的适宜性？

如果你修改一份问卷...

- 附加确认性研究，以确认修改后的测量性质
- 小修改只需小规模研究
- 对新的人群或指针，需要较大规模的研究
- 需要所有的文件
- 其他

小结

- 利用适当的工具，**PRO**是可以测定的，它包含**HRQOL**，却不限于**HRQOL**
- 关于**PRO**的终点资料都要反映在标签的陈述中，以阐明治疗的益处
- **PRO**是治疗结局的直接测定，其他是间接测定
- 关注**PRO**可提升对全部研究终点的关注
- FDA用**Guidance**一词，而不是**guidelines**
- **2009.12**正式公布，各大药厂已纷纷行动

谢谢