·药事管理·

患者体验数据应用于药物真实世界研究的价值、方法与挑战Δ

张乐乐*，朱可盈，王端宁，何玉莹，丁佐奇#（中国药科大学国际医药商学院，南京 211198）

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408（2024）23-2844-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.23.02

摘 要 “以患者为中心”的药品监管理念下，在真实世界证据中纳入患者维度的评价愈显重要。患者体验数据可以补充和解释已有数据、生成直接来自患者的证据，实现药物研发中的患者参与。数据类型包括患者报告结局、自由文本类数据等，可通过自主收集或数据库获取。应用场景涉及新药注册、安全性评价、新增适应证等。在我国，将患者体验数据应用于真实世界研究主要面临以下挑战：缺乏收集高质量数据的条件、标准、动力，数据类型单一，数据安全与数据自由难以平衡等。建议我国出台专项指南、建立测量工具认证程序、拓展数据收集途径、探索数据源整合方法、优化知情同意机制、建立证据协同机制，以推动“以患者为中心”理念在药物真实世界研究中的实践应用。

关键词 患者体验数据；真实世界研究；监管决策；患者报告结局

Value, methods and challenges of applying patient experience data in real-world study of drugs

ZHANG Lele, ZHU Keying, WANG Duanning, HE Yuying, DING Zuoqi (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT Under the “patient-centered” drug regulation concept, the inclusion of patient dimensions in real-world evidence becomes increasingly important. Patient experience data can complement and interpret existing data, generate evidence directly from patients, and achieve patient participation in drug development. Data types include patient-reported outcomes and free-text data, which can be collected autonomously or obtained from databases. Application scenarios involve new drug registration, safety evaluation, and additional indications. In China, applying patient experience data to real-world study mainly faces the following challenges: lack of conditions, standards, and motivation to collect high-quality data, a single type of data, and the difficulty of balancing data security with freedom, etc. It is recommended to issue special guidelines, establish a measurement tool certification process, expand data collection channels, explore data source integration methods, optimize the informed consent mechanism, and establish an evidence synergy mechanism to promote the practical application of the “patient-centered” concept in real-world study of drugs.

KEYWORDS patient experience data; real-world study; regulatory decision-making; patient-reported outcome

患者体验数据（patient experience data，PED）是所有由患者端（但不限患者本人）提供的有关患者对疾病和治疗的经验、需求、观点和偏好等[1]。随着患者体验逐步成为评价医疗产品疗效的核心维度之一，在真实世界证据（real-world evidence，RWE）中科学、有效地纳入患者维度的评价越来越有必要。发达国家的制药企业和监管方正积极探索将PED应用于真实世界研究（real-world study，RWS）的有效途径，并积累了丰富的实践经验。PED作为一类尚未被充分利用的真实世界数据（real-world data，RWD），不但能够通过促进患者层面完整的真实世界数据流的形成以实现在RWE中纳入直接来自患者的证据，同时能指导和优化RWS设计，体现“以患者为中心”的理念。虽然国家药监局出台的《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》等多个指导文件为PED的应用提供了法规基础，但依然缺乏PED在RWS中应用的具体考虑。本文拟在药品监管决策的视角下，梳理国外将PED应用于RWS的探索与经验，为我国相关内容的应用提供参考。

1 PED的概念及其在RWS中的价值与应用路径

患者体验是患者在整个医疗保健期间感知或观察到的任何过程[2]。药物研发中的患者体验包括患者对整个疾病过程的观点、感受、需求、行动、偏好、互动[3]。患者体验本质上是一种新的评价维度，体现了疗效评价理念的革新。由于健康是一个受多因素影响的多元概念，医学指标的改善并不完全等于患者健康状况的好转。PED作为患者体验的重要信息载体，突破了传统医学指标的局限性，可以从整体上反映患者的真实获益。PED在RWS中的价值与应用路径如图1所示。

Δ 基金项目 江苏省中医药科技发展计划项目（No.ZD202331）；中国药科大学2024年大学生创新创业训练计划项目（No.202410316262）

* 第一作者 讲师，博士。研究方向：药品监管科学、医药政策与法规。E-mail：cpuzll@126.com

通信作者 教授，博士。研究方向：医药大数据分析、医药产业与政策。E-mail：zqding1028@163.com

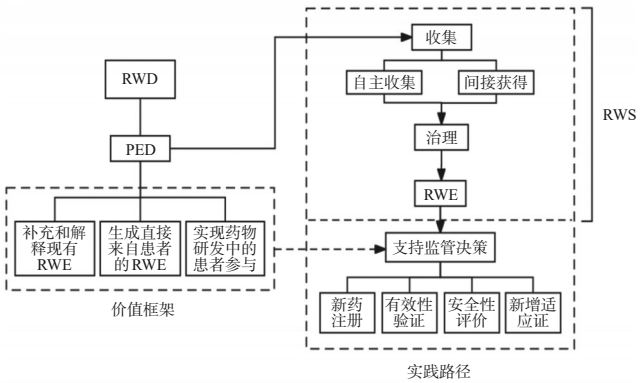


图1　PED在RWS中的价值与应用路径

2　RWS视角下PED的价值

2.1　PED与其他RWD的对比

PED与其他RWD分别代表疾病诊疗的主观与客观视角。承载着主观看法及感受的PED以反映客观现实的其他RWD为基础，而后者需要通过前者才能被正确地理解和解释。两者相互补充，方能实现系统、全面的药物评价，详见表1。

2.2　PED在RWS中的价值体现

RWS场景中，PED的价值体现在将患者体验这一评价维度纳入到RWE及其生成过程中，具体通过以下3种途径实现。

2.2.1　补充和解释现有RWD

虽然RWD来源于现实世界，但不能由此判定RWD一定代表着现实。现有RWD可能并不完整，缺少全面了解患者所必需的关键信息，而PED可以弥补这一数据空白，与其他RWD整合形成患者层面的完整RWD流，具体体现在：(1)丰富RWD内容；(2)减少RWD偏见与混杂；(3)获得个体信息。

2.2.2　生成直接来自于患者的RWE

PED经恰当、充分分析后可能形成RWE。受限于技术和数据特点，仍有大量PED无法产生RWE，但其在研发、研究设计、数据分析和不良反应监测中仍具补充价值。当前，自然语言处理和卷积神经网络等技术有望实现在自由文本中识别患者信息，而如何使这些数据达到监管标准并转化为RWE仍需进一步研究。

2.2.3　实现药物研发中的患者参与

收集并将PED转化为RWE的过程为促进患者参与药物研发提供了创新的方式，包括：(1)患者参与量表研发。如美国FDA于2019年启动临床报告结局测量(Clinical Outcome Assessment，COA)试点拨款计划，鼓励项目团队与患者合作研发异质性患者群体的拓展版量表。(2)患者参与RWS设计。如美国国家卫生委员会(National Health Council，NHC)与多学科专家一起构建了以患者为中心的RWS设计框架[4]，该框架让患者参与确定研究问题、指引研究设计、传播研究结论。(3)患者参与监管。如美国FDA通过收集真实世界的PED以支持监管决策，并建立了多种患者参与机制，包括患者代表计划、患者会议、患者参与制定治疗指南等。

3　RWS中PED的收集与治理

PED可以在各种环境中收集，包括临床护理场景、观察性研究、公开会议和其他场景(如社交媒体、在线患者社区等)。根据数据特点，PED可分为结构化数据与非结构化数据。

3.1　收集

在RWS中收集PED有2种常见模式：(1)通过自主收集直接获得；(2)通过其他RWD库间接获得。2种模式均可收集结构化或非结构化的PED。

3.1.1　通过自主收集直接获得

(1)PRO研究：通过PRO收集PED时，常用电子患者报告结局测量工具(electronic patient-reported outcome measure，ePROM)获取数据。ePROM一般由PROMs和移动应用辅助平台两部分构成，用于获取患者在某一时间点上的自我健康状态评估。(2)患者偏好研究：患者偏好研究方法包括自适应联合分析、离散选

表1　PED与其他RWD的比较

项目	其他RWD				PED	
	医保索赔数据	电子健康记录	患者登记处数据	不良反应监测数据	结构化数据	非结构化数据
内容	人口学数据、服务日期、医疗编码、生命状态和药房交易	人口学数据、实验室诊断数据、用药数据	人口学数据、用药数据、实验室诊断数据、生存结果、发病率及趋势、治疗情况	人口学数据、用药数据、病程记录、不良反应	患者对整个疾病及诊疗过程的观点、感受、需求、行动、偏好、互动	患者对整个疾病及诊疗过程的观点、感受、需求、行动、偏好、互动
来源	医保系统	卫生保健系统	患者登记研究	药物不良反应监测系统	PROMs等	社交媒体、访谈会议等
优势	人口特征明确；保持跨护理环境的高度完整性；低流失率；反映患者健康状态变化的重要节点	人口特征明确；保持跨护理环境的高度完整性；低流失率；反映患者健康状态变化的重要节点	涵盖患者报告数据；针对特定人群提供详细、准确、结构化的数据；观测结局指标较为丰富；形成较完整的随访记录；灵活性强，可在实施过程中调整研究目的、变换数据收集要求	结构化数据，便于分析；多由医疗保健专业人士报告，可信度高	有官方认证工具、PRO方法学指南、良好实践案例；便于数据源整合；结果具备统计学意义和可比性	信息具有深度与丰富性；形式灵活；可解释结构化数据的意义
局限性	不以支持监管决策为目的；缺乏细节和针对性；不能提供综合数据；只有当患者与对应系统有交互时，才会产生记录；缺少患者偏好信息	不以支持监管决策为目的；缺乏细节和针对性；不能提供综合数据；只有当患者与对应系统有交互时，才会产生记录；缺少患者偏好信息	研究者自建数据库成本较高；已有患者登记数据库难以满足特定研究目的，且由于强制性不足，面临患者的招募和保留挑战	患者主动报告的数据较少；缺少描述患者具体需求、感受的数据	量表开发具有挑战；仅用于特殊疾病领域；患者有负担；缺乏应用于RWS的共识与指导	隐私和保密程度较弱；高成本；需转化为非结构化数据才能量化分析
纳入PED的情形	该情况极少发生	临床护理中收集的PRO	多为特定研究目的而收集	依赖于患者直接报告不良反应的机制及传播途径	/	/

PROMs：患者报告结局测量工具(patient-reported outcome measures)；PRO：患者报告结局(patient-reported outcomes)。

择实验、(半)结构化访谈等,用于获取患者对不同药物治疗方案的偏好。(3)开放式定性研究:该研究主要是通过社交媒体、患者研讨会、公开会议、访谈等收集非结构化PED。

3.1.2 通过其他RWD库间接获得

(1)电子健康记录:①电子健康记录中与患者体验相关的自由文本——有大量详细的患者信息以自由文本形式存储于电子健康记录中,利用自然语言处理等技术可以从中识别并提取有意义的患者体验信息。②电子健康记录中的PRO数据——PRO数据在临床护理中主要用于指导或改进个人医疗服务,可能被记录到患者的电子病历中,这为重复利用这些数据进行RWS提供了可能。然而目前PRO测量尚未在临床端得到普及,PRO数据与电子健康记录的整合存在技术和管理方面的挑战。

(2)不良反应监测数据库:不良反应数据来源广泛,医疗机构、药品上市许可持有人、监管机关均建立了不良反应监测数据库,社交媒体等非官方资源中也有大量潜在数据。对于PED的可获得性,前者依赖于患者直接报告不良反应的机制及传播途径是否健全,而后者依赖于非结构化信息识别与数据整合等技术。

(3)患者登记研究数据:国家健康与保健调查(National Health and Wellness Survey,NHWS)是目前规模较大的国际患者自我报告结局的健康信息数据库,其信息来源覆盖了包括中国在内的81个国家。NHWS使用35个经过验证的量表和针对特定疾病的评估措施获得PED,可反映真实世界的疾病负担、未满足的需求和患者治疗过程[5]。

(4)患者主导项目:此类项目通常以社交媒体为依托,形成一个旨在实现长期互动与研究的在线平台,以收集特定研究目的所需的PED,例如健康信息共享网站PatientsLikeMe(http://support.patientslikeme.com)和CureTogether(http://www.curetogether.com)。患者基于自愿原则向平台提供病历、生物样本信息以及日常健康状况记录。平台将这些原始数据进行数字化处理,并向患者社群、健康服务提供者、研究机构、制药公司以及FDA等合作伙伴公开,旨在指导治疗方案的选择、优化和评估,从而实现信息来源于患者、服务于患者的闭环。

3.2 治理

相较于其他RWD类型,PED含有更多直接来自于患者的非结构化数据。而数据治理是生成具有价值的RWD的核心环节。数据治理被定义为对数据的可用性、可得性、完整性、质量和安全性进行全面管理的策略,以有效发掘数据的最大潜力。原始RWD往往结构化程度不够高,或者质量欠佳,必须要经过充分的数据治理才能应用于RWS中。新兴技术的应用有望实现将不同场景下的自由文本类PED进行治理并转化为适用性RWD。例如,PED可能以非结构化的自由文本形式存在于临床护理记录中,利用自然语言处理技术可以实现这些数据的结构化转化,治理步骤包括医学文本分类、文本分割、词义消歧、医学编码等。需要指出的是,RWD的适用性包括数据可靠性和数据相关性,其中数据相关性需结合特定的研究问题对数据库是否满足研究需求进行系统、深入的评估。

4 PED在RWS中的具体应用及方法

目前,申办者以及监管机构已经开始将PED应用于RWS中,并积累了一定的实践经验。通过对相关文献进行梳理发现,目前PED较多应用于新药注册、药品上市后安全性评价、有效性验证、新增适应证等场景,详见表2。

表2 PED在RWS中的应用场景

RWS的阶段	具体场景	PED的作用
上市前研究	新药注册	反映未满足的临床需求; 提高临床试验效率; 提供安全性、有效性证据
上市后研究	安全性评价	从患者的角度引入关于疑似不良反应的新信息; 提供不良事件的更多细节; 评价安全性事件的严重程度、发生频率及其临床意义
	有效性验证	提高证据的临床相关性; 提高证据的可获得性
	新增适应证	识别超说明书用药行为; 反映药物的治疗潜力; 补充超说明书用药数据; 生成循证医学证据

4.1 上市前研究

目前,越来越多的监管方和企业关注如何应用RWS支持新药注册。Purpura等[6]对2019年1月至2021年6月美国FDA关于新药及生物制品的公开审评文件进行了系统性回顾,发现85%的审批文件包含了任意形式的RWE,且比例逐年上升。新药及生物制品治疗领域集中在肿瘤、神经系统疾病、传染病、内分泌学与代谢。使用RWS的目的一般为支持治疗背景或提供安全性、有效性的支持性证据。尽管RWS在药物研发领域,特别是在特殊或重大疾病领域(缺乏有效疗法的情况下)的应用日益广泛,但生成高质量的关键性RWE仍具挑战。

受限于上市前RWS发展的不成熟,利用PED生成RWE仍处于探索阶段。PED主要在以下方面发挥作用:(1)提供治疗背景——包括患者的特征、疾病史、未满足的临床需求等。(2)提高临床试验的效率——包括定义研究问题,确定适当的患者纳入与排除标准,拟定评估时间表,选择最佳的比较治疗方法,确定临床终点等。(3)提供安全性和有效性证据。

4.2 上市后研究

4.2.1 安全性评价

医学界和患者对不良事件的理解不同,导致专业人员收集的RWD可能与患者实际情况有偏差。患者报告的优点是从患者的角度引入关于疑似不良事件的新信息,提供不良事件的更多细节,描述不良事件对日常生

活的影响程度，从而补充来自医疗保健提供者的报告[7]。例如，美国FDA对口服钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂在治疗2型糖尿病过程中的临床安全性进行评估时，审查了多个基于医疗保险数据库和患者自我报告中的RWD，发现了罕见的、严重的潜在风险，包括肾损害和骨骼问题。据此，美国FDA对相关产品标签中的安全性信息进行了更新。

4.2.2　有效性验证

药品上市后，可进行Ⅳ期临床试验及上市后再评价，以进一步收集其在实际应用场景中的有效性、安全性证据。相比于其他类型的PED，PRO数据是患者经验的标准化形式，因而更利于RWE的生成。美国FDA在其发布的《真实世界项目框架》（*Real-World Evidence Framework*）中强调了PRO在RWE生成中的应用，认为PRO提供的独特且有价值的信息可以产生补充证据，具有丰富结局或决策的临床意义。例如，2017年美国FDA批准地夫可特（Deflazacort）用于治疗迪谢内肌营养不良。在审查过程中，FDA利用了Cystasearch计划收集的患者报告数据。Cystasearch是一个患者自我报告数据库，包括由患者填写的疾病历程、症状和生活质量的PRO数据。美国FDA审查了该适应证下超过1 800例患者的数据，了解他们在使用Deflazacort和其他糖皮质激素后的经历和反应，作为Deflazacort补充上市前试验的支持性证据。

4.2.3　新增适应证

药品上市后，仍需进一步研究其在不同疾病领域中的治疗潜力。实践中产生的超说明书用药数据，包含了药物使用情况、患者详细资料和治疗效果等关键信息，对其进行规范的收集和治理可以为发现、鉴别和申请新的适应证提供支撑性证据。

相较于使用其他类型的RWD，使用患者报告数据对超说明书用药开展RWS，可更敏感地识别超说明书用药行为，并为新适应证的开发提供医学证据。对此，可开展的一些创新尝试包括：（1）分析患者在线上平台报告的用药情况，识别超说明书用药，并计算超说明书用药发生率、疗效指标等；（2）利用患者在社交媒体上分享的自我试验数据，生成安全性、有效性证据[8]。

5　我国的相关规定及实践现状

5.1　我国现行规定及问题

我国现有文件中有关PED应用于RWS的内容主要如表3所示。

5.1.1　收集

PED可由申办方或非申办方收集。收集方法包括预先设计的临床试验、患者偏好研究、自然病史研究、访谈、问卷调查、专家咨询、患者交流会议总结等。PED的收集过程是动态的、逐步深入的，在收集过程中应该视患者为主动参与者，了解患者的看法。

5.1.2　数据治理

数据治理方面，RWD具有偏倚性、异质性及伴发事件的多样性，其中偏倚性是RWS特别需要考虑的问题。实用性临床试验中，当盲法不可行时，应考虑非盲方法对PRO产生的影响。研究中可考虑使用不受治疗分组影响的客观终点指标（如中风、死亡等），以减少非盲方法可能带来的偏倚。

5.1.3　具体应用

我国监管机构已经意识到并认可PED在RWS中的应用潜力：（1）支持药品上市后的获益风险评估；（2）为RWS设计提供患者行为因素的考量；（3）与其他RWD整

表3　我国现行文件中有关PED应用于RWS的相关内容

主题	文件名称	发布主体	发布时间	与PED应用于RWS相关的内容
真实世界研究	《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》	国家药监局药审中心	2023-02-17	（1）当盲法不可行时，应考虑非盲方法对结局变量，特别是患者报告的结局可能产生的影响。对此，研究中可考虑使用不受治疗分组影响的客观终点指标（如中风、死亡等），以减少非盲方法可能带来的偏倚； （2）RWD具有异质性，除人口学特征、临床特征、地域和研究中心等外，还可能包括不愿意参加随机临床试验的患者或随机临床试验中代表性不足的患者群体（如少数民族人群、老年人和居住在偏远地区的人）； （3）进行RWS设计时应全面考虑相关因素，包括患者行为因素（如患者对治疗的偏好、治疗的便捷性、医患关系等）和非行为因素（如医保政策的调整对正在接受的治疗药物、健康状况改善等的影响），以避免或减少试验过程中可能出现的伴发事件
	《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》	国家药监局药审中心	2021-04-15	（1）通过PRO、随访数据等RWD关注不良反应及预后问题； （2）PED可以与其他数据源对接形成患者层面的完整数据流； （3）电子健康记录等常见RWD无法涵盖患者的完整信息
	《真实世界证据药物研发与审评的指导原则（试行）》	国家药监局药审中心	2023-02-17	（1）定义了PRO； （2）一项“以患者为中心”的、评价不同剂量阿司匹林的获益和长期有效性的实用临床试验，其主要终点为电子健康档案和保险索赔数据库中的全因死亡、非致死性心梗导致的住院以及由中风引起的住院的复合终点。该试验使用美国以患者为中心的结局研究机构（Patient-Centered Outcomes Research Institute，PCORI）建立的临床研究网络（PCORnet）数据库确定受试者，该数据库包含了PRO数据、电子健康记录等多种RWD
患者参与	《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试行）》	国家药监局药审中心	2023-07-27	（1）PED的收集过程是动态的、逐步深入的； （2）当药品上市后，可根据需要继续收集真实世界中药品使用的PED，以达到将患者获益最大化和风险最小化的最终目标
	《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》	国家药监局药审中心	2023-07-27	在安全监测中纳入PED，了解患者对于特定不良反应的看法和耐受程度
	《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则》	国家药监局药审中心	2022-01-04	（1）本指导原则适用于使用PRO为终点指标支持药品注册的临床研究，包括临床试验和RWS； （2）RWS中，PRO/电子PRO的使用多用于前瞻性研究，如前瞻性观察性研究或实效性临床试验； （3）以药物注册为目的的临床研究中，ePROM测量工具及数据采集和数据管理等，应遵循药物临床试验数据管理、电子数据采集、RWD治理相关指导原则的基本要求

合以提高数据的完整性；(4)在安全监测中纳入PED以了解患者对于特定不良反应的看法和耐受程度。

尽管相关文件规定了PED应用于RWS的关键要素和环节，但仍不足以充分指导实践，原因如下：(1)系统性不足，相关内容分散于不同文件中，未成体系；(2)规范性不足，缺少切实可行的实践方案和规范化的操作流程；(3)缺少对重要问题的讨论，包括PED适用性的提高、不同类型PED产生的RWE的效力等；(4)缺乏配套指南，如PED测量工具的标准化管理、数据隐私保护、PED与其他数据库整合的技术指南等。

5.2 实践现状

5.2.1 政府层面

海南省博鳌乐城国际医疗旅游先行区目前已成功建立起以患者登记为基础的创新药械RWD平台。该平台汇集了先行区医疗机构及“乐城全健康”小程序收集的PRO数据、患者需求、药物依从性情况和不良反应自我报告等，形成了一个全面、精准的数据体系，为RWE生成提供了可靠支持[9]。

目前，该数据平台已为普拉替尼胶囊、氟轻松玻璃体内植入剂、注射用盐酸曲拉西利、英克司兰钠注射液等药品在我国的注册上市提供辅助证据。以注射用盐酸曲拉西利为例，在Ⅱ期临床试验阶段，研究团队借助该平台，使用欧洲癌症治疗研究组患者生存质量测定量表（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire，EORTC QLQ-C30）等多种PROMs来收集患者生活质量数据，全面评估了其相较于安慰剂对各类生活质量指标的影响（美国临床试验注册号：NCT04863248）。

5.2.2 学术及医疗机构层面

目前，国内的学术界和医疗机构已开始在RWS中尝试纳入PED。Shen等[10]对接受哌柏西利胶囊治疗的晚期激素受体阳性/人表皮生长因子受体2阴性乳腺癌患者进行了一项真实世界队列研究，使用EORTC QLQ-C30和欧洲五维健康量表（EuroQol Five Dimensions Questionnaire，EQ-5D）评估哌柏西利联合内分泌治疗在中国患者中的安全性和有效性。Xiao等[11]进行了一项多中心、单臂、非介入性的RWS（美国临床试验注册号：NCT04501627），采用匹兹堡睡眠质量指数量表、EQ-5D量表和EQ-视觉模拟量表（EuroQol-visual analogue，EQ-VAS）测量富马酸伏诺拉生片对胃食管反流性疾病患者睡眠质量和生活质量的影响，以评估其在中国临床实践中的安全性。然而，这些实践多使用普适性量表，缺乏针对特定疾病的特异性量表，且多用于药物临床综合评价或药物经济学评价，利用PED生成RWE支持药品监管决策的情形较少。

5.2.3 企业层面

已有企业为RWS中PED的收集与治理提供专业服务：(1)利用移动化工具记录系统，收集包括服药依从性、疼痛分级、不良反应报告和生命质量在内的PED；(2)以临床研究实践为基础，提供PROMs版权、翻译、语言验证，并设计最优的电子化填写方案；(3)搭建真实世界患者诊疗数据专库，进行规范化和标准化数据采集，并对数据的多维度价值进行多层次分析。

5.3 我国将PED应用于RWS面临的挑战

5.3.1 临床端缺乏收集高质量PED的条件和动力

相比于研究者自行收集，从临床端收集PED具备成本低、来源广、易操作、数据已得到初步治理等优势。然而，在我国临床端收集PED存在诸多挑战：(1)缺乏收集PED的标准化工具、信息技术系统、专业人员和工作流程；(2)缺乏对患者和健康护理者的教育与培训；(3)缺乏有效的数据治理手段将PED转化为适用性RWS；(4)缺乏PED的专项数据库或项目。

5.3.2 研究者缺乏在真实世界中自主收集PED的实践标准

目前尚未有官方指南指导RWS中PED的收集，需要关注的问题包括：(1)患者参与策略——与临床试验情景相比，在真实世界中收集PED缺乏激励、控制措施以及研究者与患者之间的交流机会；(2)患者和健康护理者负担——数据收集的频率和复杂度应当被控制在一个必要范围内，否则将直接影响收集计划的实施；(3)选择合适的收集工具——在真实世界中需要考虑异质性的研究人群、非盲试验带来的潜在偏见、所用工具中的相关心理测量证据在特定背景下是否有效。

5.3.3 患者缺乏直接提供PED的渠道

患者是PED的根本来源，然而目前缺少便于患者提供PED的渠道或机制。原因包括：(1)对患者群体缺乏重视——尽管某些信息收集平台或系统为患者开放了权限，但用户界面的设计、操作和语言未考虑患者需求；(2)直接面向患者的PED收集、治理、分析可能带来伦理及法律风险；(3)数据质量参差不齐——部分患者缺乏科学教育和培训，提供的数据质量较低甚至失真；(4)数据治理难度大——直接来自患者的PED大多为非结构化数据，且存在明显的个性化差异或偏倚，加大了数据治理的难度。

5.3.4 PED的类型过于单一

PRO数据是目前最被接受的PED类型，然而其作为一种结构化、标准化数据也存在局限：(1)忽略了患者个性——PRO只能反映大多数患者认为重要的方面，忽略了少数患者的症状及诉求；(2)患者难以参与结果评价——不同患者群体对条目的赋权及结果的解释不尽相同，现有分析方法难以将患者观点系统性整合到PRO结果评价中；(3)非结构化PED可对结构化PED进行有益补充，但目前该类数据尚未得到充分应用。

5.3.5 PROMs的研制与应用不足

尽管近20年来PROMs在我国发展迅速，国内大型临床试验已经开始使用ePROM收集患者报告数据，但

量表研制及应用总体还处于初级阶段[12]。具体体现在：(1)缺乏科学、规范化的研发方法和系统的评价标准；(2)现有量表主要翻译自国外量表，自主研发的量表不多；(3)研究者倾向于选择普适性量表，对特异性量表的研制和应用不足；(4)缺乏患者参与量表研发的机制。一项研究在选取的193个PROMs中，发现只有9.3%在开发过程中体现了患者参与[13]。PROMs的研发缺少患者参与可能导致量表内容无法精确覆盖或反映目标患者群体的需求和关注点。

5.3.6　数据安全与数据自由难以平衡

考虑到PED二次利用模式的多元性以及流转方式的多样性，如何在数据安全和数据自由之间取得平衡成为问题：(1)数据的流转是否伴随数据所有权的转移？(2)对于不同的PED类型，患者的控制程度和自主权是否不同？(3)当PED与其他RWD库整合时，患者如何持续对数据的用途和状态进行跟踪？每次数据整合或变更用途是否都需要签署新的知情同意书？(4)若患者权益在数据处理过程中受损，可采取哪些救济措施？

6　我国PED应用于RWS的相关政策建议

6.1　研究并出台专项指南文件

由于患者参与机制及PED的应用在传统临床试验和RWS中存在很大不同，因此监管机关有必要出台专项文件进行指导。指南文件可重点关注以下问题：(1)术语辨析——部分术语间存在含义交叉重叠的问题，应进行明确界定；(2)PED在RWS中的价值和具体应用场景；(3)在RWS中收集PED的良好实践经验、案例或其他，应进行明确界定；(4)向监管方报告PED收集计划及实施过程的规范格式；(5)评价PED适用性的结构化框架；(6)数据归属与隐私问题；(7)指导、规范PED的数据治理过程。

6.2　患者参与量表的开发与认证

患者参与是确保PROMs能够如实反映患者体验的必要条件之一。患者可参与到量表研发的3个阶段中：(1)确定核心结果集和构建概念框架，确保PROMs所测量的结果和领域对患者是重要的；(2)条目开发——参与形式包括焦点小组访谈、半结构化访谈等；(3)检查量表的可理解性和内容的有效性。此外，为了确保PROMs能真正反映患者视角，建议将患者参与程度作为评价PROMs的维度之一，并规范向监管方进行相关说明的范式[14]。

6.3　建立PROMs资格认证程序

针对目前我国PROMs存在的挑战，为鼓励相关主体研发高质量的测量工具，统一并规范评价标准，推动测量工具在真实世界中的应用与共享，可借鉴美国FDA建立PROMs资格认证的程序(图2)：(1)实施分阶段的申请审批流程，以促进监管方与申请人之间的沟通，便于监管方指导和资料更新，降低认证失败的风险。(2)构建基于证据的审评框架。申请人应当在申请材料中提供PROMs及其使用背景、所满足的药物研发需求、数据收集和分析计划等信息，并提供充分的科学证据证明该工具符合资格认证标准。(3)建立信息更新与共享机制。为解除和修改已认证的PROMs提供途径，鼓励PROMs知识产权、所有权及其他权益的流转，有助于PROMs的推广与应用[15]。

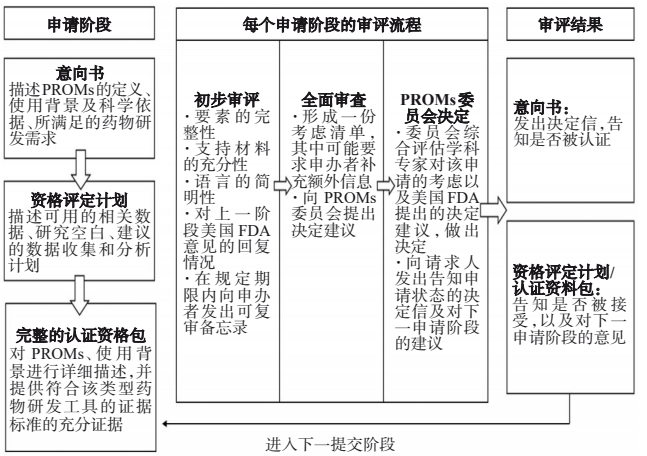


图2　美国FDA的PROMs资格认证程序

6.4　拓展收集真实世界中PED的途径

多样的PED类型和丰富的PED资源能为RWS的良好实践提供重要支持，因此建议扩大RWD中的PED来源：(1)定期召开患者会议收集信息，同时加强患者组织建设及延伸患者组织合作。(2)搭建患者社区平台——除由患者主动分享信息之外，还可将监管部门、研究人员及药企等接入平台，及时发现潜在的安全风险和未满足的需求。(3)加强专业数据平台建设——可借鉴国际上较为成熟的PED平台，如PatientsLikeMe、MedHelp、WebMD、Drugs.com、Health-Boards.com等。(4)开发交互式健康记录功能，使患者能够在电子健康记录中添加信息。

6.5　探索PED与其他RWD整合的方法

在RWS中，PED并非其他RWD的替代，而是作为其他RWD的补充以生成更完整的数据集，因此链接数据源至关重要。以PRO与电子健康记录的整合为例，目前主要有3种策略：(1)将PRO评估作为电子健康记录系统中的一部分。在这种情形下，PRO数据可以实时调出或调入电子健康记录系统，以便支持临床决策、纵向跟踪患者情况、获得患者实时反馈；(2)将PRO评估独立于电子健康记录之外——使用第三方或者内部开发的独立系统收集PRO，并通过特定的接口和映射自动实时地作为离散化的字段纳入到电子健康记录系统中；(3)最小系统集成——将PRO测量结果从PRO系统中单向推送到电子健康记录系统进行储存，方法包括扫描文档、由工作人员手动输入或在临床医生记录中手动记录等[16]。

6.6 优化患者知情同意机制

传统的知情同意模式难以适应大数据时代的要求，应向动态机制转变，以确保患者能够全程控制其数据，并获得前瞻性的保护[17]。主要模式有：(1)动态知情同意。通过建立通信平台来支持实现个性化同意，促进研究者和参与者之间持续的双向沟通。(2)泛知情同意。以研究对受试者的低风险性为基础，允许数据提供者在初始同意时，授权其数据被用于未来的研究，而无需每次研究都重新获得同意。(3)动态+泛知情同意。动态知情同意可以弥补泛知情同意中受试者不能随时退出研究和研究过程不透明的不足。

6.7 建立药监部门与医保部门的证据协同机制

除了支持药品监管决策外，由PED产生的RWE还可用于卫生技术评估，为医保支付范围的确定、卫生政策的制定提供支持。考虑到在药物全生命周期中，PED可能被药监及医保部门多次测量，并有证据迁移的可能性，因此有必要进一步探索部门之间的数据共享与证据协同机制，进而提高行政决策的效率。

7 结语

PED将患者的需求、偏好和感受纳入RWS中，为药物监管决策带来患者价值视角。目前，我国PED在RWS中的应用尚处于起步阶段，面临数据标准不完善、收集方法有限、数据治理能力不足等挑战。鉴于此，建议结合我国国情，从政策框架、数据治理、技术创新等方面发力，借鉴美国FDA等在PED应用方面的有效经验，推动建立涵盖数据收集、数据治理、数据整合、证据生成、隐私保护的综合性指南框架，推动“以患者为中心”理念在我国药品监管体系中的深入应用。

参考文献

[1] SHERMAN R E, ANDERSON S A, DAL PAN G J, et al. Real-world evidence: what is it and what can it tell us?[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297.

[2] OBEN P. Understanding the patient experience: a conceptual framework[J]. J Patient Exp, 2020, 7(6): 906-910.

[3] WOLF J A, NIEDERHAUSER V, MARSHBURN D, et al. Defining patient experience[J]. Patient Exp, 2014, 1(1): 7-19.

[4] OEHRLEIN E M, SCHOCH S, BURCU M, et al. Developing patient-centered real-world evidence: emerging methods recommendations from a consensus process[J]. Value Health, 2023, 26(1): 28-38.

[5] TARDY A L, MARGUET S, COSTANTINO H, et al. Profile and quality of life of the adult population in good health according to the level of vitality: European NHWS cross sectional analysis[J]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 1061.

[6] PURPURA C A, GARRY E M, HONIG N, et al. The role of real-world evidence in FDA-approved new drug and biologics license applications[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 111(1): 135-144.

[7] LESKUR D, BOZIC J, RUSIC D, et al. Adverse drug reaction reporting via mobile applications: a narrative review [J]. Int J Med Inform, 2022, 168: 104895.

[8] WICKS P, VAUGHAN T E, MASSAGLI M P, et al. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(5): 411-414.

[9] 任燕，姚明宏，姚晨，等. 特许创新药械在博鳌乐城开展真实世界数据研究的模式探索[J]. 中国食品药品监管，2020(11)：14-20.
REN Y, YAO M H, YAO C, et al. Exploration of framework for real world data studies on special innovative medical products in Boao lecheng[J]. China Food Drug Adm Mag, 2020(11): 14-20.

[10] SHEN L S, ZHOU J, CHEN Y D, et al. Treatment patterns, effectiveness, and patient-reported outcomes of palbociclib therapy in Chinese patients with advanced breast cancer: a multicenter ambispective real-world study[J]. Cancer Med, 2022, 11(22): 4157-4168.

[11] XIAO Y, XUE Z, ZHANG Z, et al. Patient reported outcomes of vonoprazan in Chinese reflux esophagitis patients: a prospective real-world study[J]. Value Health, 2024, 27(6): S48-S48.

[12] 张雯，黄青梅，黄跃师，等. 患者报告结局测量工具质量评价标准的研究进展[J]. 护士进修杂志，2020，35(20)：1825-1830.
ZHANG W, HUANG Q M, HUANG Y S, et al. Research progress of quality evaluation criteria on tools for patient-reported outcome measures[J]. J Nurses Train, 2020, 35(20): 1825-1830.

[13] MEADOWS K A. Patient-reported outcome measures: an overview[J]. Br J Community Nurs, 2011, 16(3): 146-151.

[14] WIERING B, DE BOER D, DELNOIJ D. Patient involvement in the development of patient-reported outcome measures: a scoping review[J]. Health Expect, 2017, 20(1): 11-23.

[15] FDA. Qualification process for drug development tools guidance for industry[EB/OL]. (2020-11) [2024-05-10]. https://www.fda.gov/media/133511/download.

[16] ALBERT W. Users' guide to integrating patient-reported outcomes in electronic health records[EB/OL]. [2024-05-10]. https://www.pcori.org/sites/default/files/PCORI-JHU-Users-Guide-To-Integrating-Patient-Reported-Outcomes-in-Electronic-Health-Records.pdf.

[17] 高志宏. 大数据时代“知情-同意”机制的实践困境与制度优化[J]. 法学评论，2023，41(2)：117-126.
GAO Z H. Practical dilemma and institutional optimization of “informed-consent” mechanism in the era of big data[J]. Law Rev, 2023, 41(2): 117-126.

（收稿日期：2024-06-11　修回日期：2024-10-22）
（编辑：刘明伟）