

· 热点关注 · 患者报告结局 ·

《将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量： PRO 伦理指南》解读



扫描二维码
查看原文

周慧¹, 林颖^{1, 2}, 周国进¹, 唐可京¹, 元刚^{3, 4*}, 姚弥^{5, 6*}

【摘要】 患者报告结局 (PRO) 可为医疗决策、卫生政策的制定提供证据, 还可作为症状监测的参考指标。基于 PRO, 医务人员可为患者提供及时的、个性化的医疗照护。随着 PRO 在临床研究中的广泛应用, 一些与之相关的伦理问题受到广泛关注。《将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量: PRO 伦理指南》(简称 PRO 伦理指南) 是基于专家共识、专门从伦理角度出发修订的, 目的是为临床研究中 PRO 内容的伦理考量提供参考与依据。优化 PRO 临床研究的伦理问题能够提高 PRO 的数据质量, 同时最大限度地降低受试者的风险, 减轻受试者负担, 避免对受试者造成伤害, 保护受试者和研究人员的权益。本文对发表于 2022 年的 PRO 伦理指南进行解读, 旨在为广大同行提供参考, 并引起其对 PRO 相关伦理问题的重视。

【关键词】 患者报告结局; 伦理; 指南; 临床研究; 病人结局评价; 指南解读

【中图分类号】 R 195 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0598

周慧, 林颖, 周国进, 等. 《将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量: PRO 伦理指南》解读 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (4): 395-400. [www.chinagp.net]

ZHOU H, LIN Y, ZHOU G J, et al. Interpretation of *Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research (the PRO Ethics Guidelines)* [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (4): 395-400.

Interpretation of *Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research (the PRO Ethics Guidelines)* ZHOU Hui¹, LIN Ying^{1, 2}, ZHOU Guojin¹, TANG Kejing¹, YUAN Gang^{3, 4*}, YAO Mi^{5, 6*}

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

2. Office of Ethics Committee, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

3. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

4. Phase I Clinical Trial Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

5. Department of General Practice, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

6. Department of General Practice, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

*Corresponding authors: YUAN Gang, Associate chief physician, Master supervisor; E-mail: yuangang@mail.sysu.edu.cn

YAO Mi; E-mail: mi.yao@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Patient-reported outcome (PRO) can provide evidence for medical decision making, health care policy development, and also serve as symptom parameters for condition monitoring to provide timely care targeting personal needs. With the widespread applications of PRO in clinical research, related ethical issues have received deeply attention. Published in 2022, the *Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research (the PRO Ethics Guidelines)*, is an important consensus-based reference developed for addressing ethical considerations of PRO in clinical research. Addressing ethical issues in PRO can improve the quality of PRO data while minimizing the risk, burden, and harm to participants and protecting the rights of participants and researchers. We interpreted the guideline, aiming to provide a guide for colleagues addressing ethical issues of PRO, and to increase their attention to these issues.

【Key words】 Patient-reported outcome; Ethics; Guidelines; Clinical research; Patient outcome assessment; Interpretation of guidelines

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金 (2022A1515010954)

1.510080 广东省广州市, 中山大学附属第一医院药学部 2.510080 广东省广州市, 中山大学附属第一医院伦理委员会办公室

3.510080 广东省广州市, 中山大学附属第一医院老年医学科 4.510080 广东省广州市, 中山大学附属第一医院 I 期临床试验中心

5.100034 北京市, 北京大学第一医院全科医学科 6.100191 北京市, 北京大学医学部全科医学学系

*通信作者: 元刚, 副主任医师, 硕士生导师; E-mail: yuangang@mail.sysu.edu.cn

姚弥; E-mail: mi.yao@bjmu.edu.cn

本文数字出版日期: 2022-11-24

患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO) 是指完全由患者本人报告的疾病症状、健康状况或健康相关的生活质量^[1]。在科学设计的基础上, 严谨收集的 PRO 结果可作为临床决策、医疗成本效益分析和保险赔付的参考, 也可作为指南撰写和卫生政策制定的依据^[1-2], 其在临床研究/实践中的重要性已被业内广泛认可^[3]。

虽然 PRO 是临床研究的重要组成部分, 但有调查显示, 研究方案中 PRO 的内容常缺失, 研究报告中也常存在 PRO 结果披露不完整、未报告的问题^[4]。药物临床试验、多中心临床试验研究方案中 PRO 背景和依据等内容的缺失可能导致合作各方不重视甚至忽略相关评估, 并使相关培训内容的设置缺乏依据。如果研究人员无法向患者阐明收集 PRO 的理由和必要性, 患者就不清楚完成相关评估的作用及重要性, 可能导致其不配合、不规范填写问卷, 以及评估数据缺失等现象的出现。低质量或不完整的 PRO 数据使得结果解释变得复杂, 甚至结果与预期目标相悖, 这种情况下研究团队倾向不展示 PRO 的结果, 最终造成资源浪费^[5]。由此可见, 将 PRO 全流程设计得更加合理, 保障其结果的可靠性和有效性是恪守科研伦理的重要体现。不必要的频繁使用 PRO 会使得患者产生厌烦的情绪, 增加患者相关量表填写负担; 过多的评估条目也会让患者出现随意作答的情况, 从而使得数据无法反映患者真实的想法。因而通过伦理审查和考量, 一方面可以保障患者的权益和利益, 另一方面也有益于提高评估数据的真实性和有效性^[6-7]。

伦理问题的考量应基于既定的原则、理论和价值观, 同时也要兼顾个人和社会的利益^[6]。2018 年颁布的《临床试验方案纳入患者报告结局的指南 - 扩展声明》(简称 SPIRIT-PRO 指南)^[8-9] 专门就规范撰写研究方案中 PRO 相关内容给出推荐意见, 但对 PRO 伦理层面的关注度有限。因此, 有必要制定 PRO 的伦理指南/共识来解决和强调这一问题。开发《将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量: PRO 伦理指南》(简称 PRO 伦理指南)^[10] 的目的在于为伦理委员会从方案审查的立场提供指导, 同时为研究人员在设计方案时规划清晰的伦理落脚点提供参考, 从而保护受试者和研究者的权益。本文对 PRO 伦理指南进行解读, 以期增强业内同行获取 PRO 伦理角度参考意见的便利度, 提高研究者对于临床研究中 PRO 伦理问题的认知和重视程度。

1 PRO 伦理指南建立的方法和流程

PRO 伦理指南工作组在遵循提高健康研究质量和透明度网络联盟共识的基础上通过专家函询法开发了 PRO 伦理指南。PRO 伦理指南工作组由 11 名国际专家、患者和公众组成, 负责监管本指南开发的全流程。

PRO 伦理指南工作组在检索与 PRO 伦理相关的文献并对其进行系统回顾分析的基础上, 结合 2018 年颁布的 SPIRIT-PRO 指南^[8] 中相关条目的内容, 遴选出 23 个初始推荐条目, 并对其进行了第 1 轮专家函询 (96 名参会者)。在第 2 轮专家函询 (85 名参会者) 和国际咨询会 (25 名参会者) 后, 最终确定了 14 个推荐条目 (表 1), 14 个推荐条目共同构成 PRO 伦理指南的主体。除此之外, PRO 伦理指南还对各推荐条目做出了解释和说明。本文将对推荐条目进行有详有略的说明, 以便研究者更好地理解 and 把握 PRO 伦理指南的精神。

2 PRO 伦理指南内容解读

2.1 引言部分: 背景与基本原理 研究发现, 有部分研究者并未在研究方案中明确使用 PRO 来具体研究何问题、评估的目的是什么, 也没有说明这样做的理由和依据^[4, 11-12]。PRO 伦理指南强调, 在审查研究方案中背景与基本原理部分时, 要关注“PRO 具体研究问题是否明确? 进行 PRO 评估的理由和原理是什么?” (推荐条目 1)。明确定义 PRO 能够很好地帮助研究者在知情同意过程中向受试者解释完成 PRO 评估的原因, 这有助于受试者对评估建立起信任感, 促使其更好地配合完成评估, 尤其是当评估内容涉及个人私密、敏感信息时^[8]。除此之外, 还要关注“PRO 评估的目标或假设是否明确定义?” (推荐条目 2)。这就意味着还需要进一步审查 PRO 评估的概念、方法、时间点和结果分析方法的选择是否科学^[13]。随意的 PRO 设计会影响数据的报告质量。报告的数据无法使用不仅增加了受试者不必要的填写负担, 浪费了受试者的时间和精力, 还损害了其权益。

2.2 方法部分

2.2.1 受试者, 干预, 结果 PRO 是由患者本人直接报告的一系列结果, 因此对患者有阅读和理解能力上的要求。PRO 伦理指南认为审查时需要关注“是否对参与 PRO 评估的受试者提出明确要求 (如对其语言、读写能力的要求), 并且对这些标准做出清楚的解释?” (推荐条目 3)。虽然这一要求是不言而喻的, 但从伦理上看需要对排除其他亚组的理由做出充分解释, 以确保公正。

方法部分的审查重点在于“指定了哪些 PRO 概念/领域 (如与健康相关的总体生活质量、核心条目、具体症状) 和评估工具? 如何明确和合理解释 PRO 分析的衡量标准 (如从基线到终点的变化、最终值、事件发生时间)、主要时间点和相关的时间范围?” (推荐条目 4)。如果可能的话, 所选择的 PRO 工具应在目标人群中得到验证^[14]。研究方案的制定者和伦理审查员应仔细考虑使用问卷的数量、问题的可接受度, 以及参与者的负担水平^[15]。理论上,

表 1 《将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量：PRO 伦理指南》的推荐条目及其说明

Table 1 Recommended items in the *Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research (the PRO Ethics Guidelines)* along with explanations

项目	合理性说明 (提示 / 反馈理由)
引言：背景与基本原理	
推荐条目 1: PRO 具体研究问题是否明确? 进行 PRO 评估的理由和原理是什么	这对于高质量的研究是必要的,也是保证临床研究符合伦理要求的前提条件。与受试者就 PRO 评估的合理性进行沟通是对受试者的一种保护
推荐条目 2: PRO 评估的目标或假设是否明确定义	这对于高质量的研究是必要的,也是保证临床研究符合伦理要求的前提条件。评估不科学会降低受试者参与研究的意愿和主动性
方法：受试者, 干预, 结果	
推荐条目 3: 是否对参与 PRO 评估的受试者提出明确要求 (如对其语言、读写能力的要求), 并且对这些标准做出清楚的解释	明确的人选标准有利于保障研究的科学性, 合理且平等的人选标准有利于公平
推荐条目 4: 指定了哪些 PRO 概念 / 领域 (如与健康相关的总体生活质量、核心条目、具体症状) 和评估工具? 如何明确和合理解释 PRO 分析的衡量标准 (如从基线到终点的变化、最终值、事件发生时间)、主要时间点和相关的时间范围	确保 PRO 评估与研究目标相契合, 这也是保证临床研究符合伦理要求的前提条件。评估不科学会降低受试者参与研究的意愿和主动性
推荐条目 5: PRO 评估的时间表是怎样的? PRO 评估的内容和频率的相关信息是否在宣传册中得到较好的体现	清晰的流程有益于保障研究的科学性。与受试者就该内容进行有效的沟通可使其自主权得到保护
推荐条目 6: 当 PRO 作为主要研究终点时, 样本量的确定依据是什么	这对于高质量的研究是必要的,也是保证临床研究符合伦理要求的前提条件
方法：数据收集、管理和分析	
推荐条目 7: 提供了哪些关于数据收集计划的细节? 包括允许的 PRO 管理模式 (如通过纸质、电话、电子化、其他方式) 和地点 (如诊所、家庭、其他)	这对于高质量的研究是必要的,也是保证临床研究符合伦理要求的前提条件。提供选择有助于保护受试者的自主性和促进包容性
推荐条目 8: 在研究期间将怎样 (如果有) 对有关反应的 PRO 数据进行监测, 并且如何告知临床有关受试者的个人情况	针对受试者可能会遭受伤害这一问题建立起监督和反馈机制, 是落实“不伤害”原则的生动实践, 有助于保护受试者。明确监督和反馈的内容有利于促进受试者的自主性
推荐条目 9: 如何最大限度地减少和克服完成 PRO 评估的障碍 (如管理模式、语言、文化需求、可接受性), 以促进包容性	有助于提高包容性和受试者的自主性
推荐条目 10: 如何描述和解决受试者的可接受性和负担问题	有助于促进受试者的自主性和降低其受伤害的风险, 提高研究质量。是保证临床研究符合伦理要求的前提条件
推荐条目 11: 在受试者没有能力或无法自己报告 PRO 数据的背景下, 要明确 PRO 问卷将如何被完成和管理 (如代理报告)	有助于增加受试者获益, 促进其自主性。提供了通过其他渠道无法获得的以患者为中心的信息
推荐条目 12: 陪护人和 / 或公众的意见是如何被纳入 PRO 研究设计的? 如果没有征求或采纳意见, 如何解释合理性	可以提高研究的质量, 是保证临床研究符合伦理要求的前提条件。纳入具有代表性的受试者可促进包容性、多样性和公平性
推荐条目 13: 引入了哪些机制来减少 PRO 数据的缺失? 如何向受试者解释这些措施 (如通过应用程序提醒 / 通知、电话随访)	这对于高质量的研究是必要的,也是研究符合伦理的前提。评估不科学、质量低下会降低受试者参与研究的意愿和自主性
传播	
推荐条目 14: 为公开 PRO 的结果, 提出了哪些宣传计划 (如为研究参与者和公众提供出版物和通俗易懂的摘要)	能够增加受试者获益和保护受试者的自主权

注: PRO= 患者报告结局

PRO 的应用应当以现有量表的使用指引为依据, 以提高数据的质量并确保评分的标准化和一致性^[8, 16]。当考虑将一种 PRO 工具运用于新人群时, 应向具有代表性的患者获取关于问题的适用性和适宜性的意见, 由此确定这些问题是否与目标人群相关^[16]。

确定评估工具后, “PRO 评估的时间表是怎样的? PRO 评估的内容和频率的相关信息是否在宣传册中得到较好的体现?” (推荐条目 5) 也是需要重点关注的内容。让受试者参与研究的第一步应当是向其明确展示完整的评估计划时间表, 良好的知情同意过程应包括告知受试者其需要接受的评估的内容和要求并得到其同意和理解这一步骤。

PRO 伦理指南还强调必须明确 “当 PRO 作为主要研究终点时, 样本量的确定依据是什么?” (推荐条目

6)。样本量太小可能产生不确定的结果, 甚至是无价值的的数据; 样本量过大则使更多的受试者面临填写、随访负担, 平添无意义的成本。SPIRIT-PRO 指南提出: 如果 PRO 作为研究的主要结局, 研究样本量的估算依据应为预试验结果; 如果 PRO 是次要结局, 那么样本量满足假设检验的要求即可; 若 PRO 为探索性终点, 则没有相应的要求。

2.2.2 数据收集、管理和分析 在开展伦理审查时, 应注意方案中 “提供了哪些关于数据收集计划的细节? 包括允许的 PRO 管理模式 (如通过纸质、电话、电子化、其他方式) 和地点 (如诊所、家庭、其他)? ” (推荐条目 7)。研究者要去了解并确认 PRO 数据的收集方式和地点, 并在知情同意过程中告知潜在的受试者。理论上, 由受试者选择完成方式会更加适宜, 也利

于提高 PRO 评估的应答率^[17-18]。当收集到令人担忧的 PRO 结果,如抑郁、有自残或自杀风险,需进一步关注受试者的状态或对其治疗方案做出进一步调整^[19]。反馈 PRO 结果后及时得到关注或干预是受试者权益和利益得到切实保障的生动体现,应在研究方案中阐明研究期间是否、为何及由何人监测 PRO 数据,并将与何人共享这些信息(明确是否会与患者的照护团队共享研究数据或信息,是否会被录入电子病历系统)^[19]。因而 PRO 伦理指南建议,研究者应在研究方案中主动报告“在研究期间将怎样(如果有)对有关反应的 PRO 数据进行监查,并且如何告知临床有关受试者的个人情况?”(推荐条目 8)。PRO 伦理指南特别指出:(1)所有参与 PRO 预警管理的研究人员都应接受适当的培训;(2)是否向受试者提供其他支持途径(如 24 h 求助热线)也是设计研究方案时需要考虑的内容^[20]。

PRO 数据收集方案应适用于多样化的人群,这就意味着 PRO 数据收集计划要能够应对可能面临的各种阻力。例如:农村地区或经济水平欠发达地区可能存在网络信号差或电脑、智能手机普及率低等问题。PRO 伦理指南提到了一项针对在 50 个癌症中心接受化疗的成年患者进行的临床试验^[21],该研究提供了接入互联网和未接入互联网两种选项以供受试者选择,接入互联网者通过互联网远程完成 PRO 评估,未接入互联网者通过电话完成 PRO 评估,其中有 35% 的受试者选择通过电话完成 PRO 评估,这说明,如果没有可替代的方式,该部分人群将无法被纳入此研究。因而推荐条目 9 强调,研究者应在研究方案中报告:“如何最大限度地减少和克服完成 PRO 评估的障碍(如管理模式、语言、文化需求、可接受性),以促进包容性?”

在设计 PRO 评估流程时,应当考虑填写负担的问题(推荐条目 10:如何描述和解决受试者的可接受性和负担问题?)。受试者的填写负担可从 PRO 评估的频率、时间,以及受试者的认知水平、疾病严重程度、治疗毒性和读写能力等方面来考量^[13]。研究者还应当考虑 PRO 工具是否存在内容重复和/或涉及敏感内容的问题。此外,问卷的长度、数量和研究终点的选择,以及研究团队的负担水平、信息传递方式和评估计划是否合理也会对收集的 PRO 数据的质量造成重要影响。虽然选择简短的问卷是减轻受试者负担、保障数据完整性的有效措施,但是伦理委员会也不应随意否决 PRO 数据收集计划,特别是当研究人员在选择 PRO 工具的过程中征求了具有代表性的目标人群的意见来证明评估负担是可接受的情况下。PRO 伦理指南提出一个重要的观点——如果受试者充分了解 PRO 数据收集的价值和数据将被如何使用,其是有可能愿意完成冗长的问卷的^[22]。就这一点来说,基于研究目标人群的意见

选择问卷比较可靠,这与 PRO 伦理指南中推荐条目 12(陪护人和/或公众的意见是如何被纳入 PRO 研究设计的?如果没有征求或采纳意见,如何解释合理性?)有一定的相通性,即在设计研究方案时应邀请患者和/或公众参与。这也是保证临床研究符合伦理要求的前提条件。患者基于自身生活经验为研究提供宝贵见解,有助于确保研究符合其需求和被其认可;而公众可从社会角度针对研究与患者需求的相关性提出更广泛的见解^[23-24]。

在数据管理方面,PRO 伦理指南中推荐条目 11〔在受试者没有能力或无法自己报告 PRO 数据的背景下,要明确 PRO 问卷将如何被完成和管理(如代理报告)〕还谈到应当保护行为能力不足的受试者(如年幼的儿童和认知受损的成人)在临床研究中的利益。针对这类人群,PRO 评估的目标或假设同样需要被明确定义,PRO 评估的原理亦要清晰,并且其不应被毫无道理地排除在相关研究之外。在设计研究方案时,研究人员要考虑到这类人群可能存在代理报告(患者的代理人将自己设想成患者来完成报告)的需求,并要明确代理报告的适用范围。PRO 伦理指南特别指出,研究者要认识到缺乏或丧失同意参与研究的能力并不总是等同于无法自主完成 PRO 评估(在得到或未得到帮助的情况下),应具体说明对此类受试者提供的适当支持。PRO 数据缺失的问题〔推荐条目 13:引入了哪些机制来减少 PRO 数据的缺失?如何向受试者解释这些措施(如通过应用程序提醒/通知、电话随访)?〕通常是由方法、运营、管理和患者等方面的因素综合造成的^[25]。PRO 数据缺失使结果的解释复杂化,增加了得出无效结论的风险,甚至可导致 PRO 结果不予披露^[25-26]。虽然并非所有的 PRO 数据缺失问题都可以避免,但多种策略有助于减少此类问题的发生^[17]。PRO 伦理指南提出以下建议:

- (1) 使用适合解决研究问题的最少数量的问卷;
- (2) 建立标准化和文件化的 PRO 评估管理程序;
- (3) 通过提供最新进展或建立奖励机制,教育或吸引受试者;
- (4) 采取切实的质量保证措施(如监测完成率、提醒受试者即将接受或错过的评估);
- (5) 在每个中心指定专人负责 PRO 评估工作;
- (6) 培训研究团队人员,以及提供其他管理模式(如提醒、通知和随访电话)。在研究方案中,应叙述采用何种措施来减少数据丢失^[17, 27]。

2.3 传播 公开 PRO 结果具有重要的现实意义。推荐条目 14 强调,伦理审查的要点还应包括“为公开 PRO 的结果,提出了哪些宣传计划(如为研究参与者和公众提供出版物和通俗易懂的摘要)?”。PRO 伦理指南指出,PRO 数据通常被主流或专业领域的出版物忽略^[4]。PRO 数据报告的缺失可能会使结果的解释不充分,阻碍研究成果向临床实践转化,从而导致药物、治疗手

段难以惠及广大患者，甚至让医务人员在日常医疗活动中继续采取不正确的做法^[27]。未披露 PRO 结果是对受试者时间、精力及贡献的不尊重。以通俗易懂的语言向患者、受试者和公众分享 PRO 结果的主要内容，并在共同决定治疗方案时给予患者权力，将有助于提高患者的自主权。因而 PRO 伦理指南建议，将 PRO 结果在研究的主报告中披露，或在次要出版文件中对其进行报告，并提供针对 PRO 数据的详细说明。

3 讨论

PRO 伦理指南是基于多国专家意见达成的国际共识，提出了在设计和审查研究方案中 PRO 相关内容时需要考虑的伦理问题，同时强调了健全伦理设计、加强科学伦理设计的必要性。临床研究都需接受伦理审查，这是普遍共识，伦理审查的侧重点在于审查受试者的利益和权益是否被侵害。以往伦理委员会进行伦理审查时会将目光放在侵入性操作，以及随访补贴、赔付标准是否符合市场规律等方面^[8]。虽然 PRO 评估中不存在这些传统问题（对受试者造成躯体伤害、侵入性操作，以及因返院随访耗费大量的时间、精力），但研究者却忽略了完成 PRO 评估对受试者而言本身就是一种负担。随意使用 PRO 会导致结果难以解释，甚至不予披露，这种不科学的做法不仅造成了资源浪费，也未遵循伦理规范。

PRO 伦理指南强调，研究者应能对“为什么收集 PRO”“使用 PRO 的依据”和“使用 PRO 来具体研究什么问题”等问题做出非常明确的回答。由于 PRO 具有主观性较强的特点，在选定其作为结局指标之时就需要对自我统一性、组间同质性问题进行充分考量。一旦出现因笔误要修改原始数据的情况，可能会引来监察、核查人员的质疑，同时向其解释修改的原因亦较为困难。因而对于以注册上市为目的的临床试验，应当十分谨慎地考虑选用何种评估工具，如何设计和实施整个 PRO 评估的流程和计划，如何培训研究人员和指导受试者科学且规范地完成评估，这将有助于提高 PRO 数据的质量。PRO 伦理指南开发的特点在于：以 PRO 为背景，充分参考了研究小组、伦理委员会、患者、受试者和公众的意见。因此不难看出，PRO 伦理指南提出的要求是无法仅通过修改 PRO 评估的流程和计划就能达到的，而是需要对研究方案进行综合调整。

PRO 伦理指南也存在一定的局限性。PRO 伦理指南工作组是在检索与 PRO 伦理相关文献的基础上，结合 2018 年颁布的 SPIRIT-PRO 指南中相关条目的内容，遴选出 23 个初始推荐条目的，故无法排除还有一些与 PRO 伦理相关的重要内容未被列入其中的可能性。例如：随着越来越多的研究者采用电子化的方式收集 PRO 数据（尤其是委托第三方或服务平台协助开展数据采集工作），受试者个人信息被泄露的风险也越来越高。2021

年我国新颁布实施的《中华人民共和国个人信息保护法》强调了在互联网“大数据”的时代下，要加强、重视对个人信息的保护。已有部分申办方针对个人信息可能被采集这一问题采取了单独进行知情同意这一措施。而 PRO 伦理指南并未针对此内容提供推荐意见。其次，在文献回顾部分，文献检索时限截至 2020 年 3 月。随着更多研究数据的披露，不排除会有新的伦理问题不断出现。中国的研究者也需要以动态的观点、审慎地审视 PRO 伦理指南推荐的各个条目。最后，某些推荐意见可能不适用于所有类型的试验，研究人员需要具体问题具体分析，而不能以一概全或仅刻板遵守。

PRO 伦理指南为研究人员提供了一个参考框架，为研究人员在设计方案时规划清晰的伦理落脚点提供了参考，也使其在提交伦理审查申请前就能明确知晓如何应对将要面对的质疑。同时也为伦理委员会提供了一个便利的审查研究设计的工具，为专家在伦理审查会议上详细讨论相关要点提供了理论支撑。本文对 PRO 伦理指南进行解读，旨在为广大同行提供参考，并引起其对 PRO 相关伦理问题的重视。

作者贡献：周慧负责论文的撰写和修订，并对文章负责；林颖负责提出指导意见；周国进负责翻译指南；唐可京负责文章的审核；元刚、姚弥负责提出文章思路、指导文章撰写、论文修订，并确认了论文最终版，对文章负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CALVERT M, KYTE D, PRICE G, et al. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society [J]. BMJ, 2019, 364: k5267. DOI: 10.1136/bmj.k5267.
- [2] BASCH E, DEAL A M, DUECK A C, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment [J]. JAMA, 2017, 318 (2): 197-198. DOI: 10.1001/jama.2017.7156.
- [3] 隆莉芝, 袁玲. 患者报告结局的应用近况及思考 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (32): 4120-4127. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.015.
- [4] LONG L Z, YUAN L. The application and consideration of patient-reported outcomes [J]. Chinese General Practice, 2020, 23 (32): 4120-4127. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.015.
- [5] KYTE D, RETZER A, AHMED K, et al. Systematic evaluation of patient-reported outcome protocol content and reporting in cancer trials [J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111 (11): 1170-1178. DOI: 10.1093/jnci/djz038.
- [6] ZHOU H, YAO M, GU X, et al. Application of patient-reported outcome measurements in clinical trials in China [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5 (5): e2211644. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.11644.
- [7] CRUZ R S, MERCIECA-BEBBER R, AIYEBUSI O L, et al. The need for ethical guidance for the use of patient-reported outcomes in

- research and clinical practice [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (4): 572-573. DOI: 10.1038/s41591-021-01275-z.
- [7] 李会娟, 苑杰, 武阳丰. 研究者发起的临床研究中常见伦理问题及监管考量 [J]. *医学与哲学*, 2022, 43 (7): 6-10. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2022.07.02.
- LI H J, YUAN J, WU Y F. Common ethical issues in investigator-initiated clinical studies and regulatory considerations [J]. *Medicine and Philosophy*, 2022, 43 (7): 6-10. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2022.07.02.
- [8] CALVERT M, KYTE D, MERCIECA-BEBBER R, et al. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO extension [J]. *JAMA*, 2018, 319 (5): 483-494. DOI: 10.1001/jama.2017.21903.
- [9] 周慧, 姚弥, 陈杰, 等. 《临床试验方案纳入患者报告结局的指南-扩展声明》解读 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30 (14): 1296-1301.
- ZHOU H, YAO M, CHEN J, et al. Interpretation of "the guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO extension" [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2021, 30 (14): 1296-1301.
- [10] CRUZ RIVERA S, AIYEGBUSI O L, IVES J, et al. Ethical considerations for the inclusion of patient-reported outcomes in clinical research: the PRO ethics guidelines [J]. *JAMA*, 2022, 327 (19): 1910-1919. DOI: 10.1001/jama.2022.6421.
- [11] MERCIECA-BEBBER R, FRIEDLANDER M, KOK P S, et al. The patient-reported outcome content of international ovarian cancer randomised controlled trial protocols [J]. *Qual Life Res*, 2016, 25 (10): 2457-2465. DOI: 10.1007/s11136-016-1339-x.
- [12] 李文姣, 程倡, 王晗, 等. 基于 CiteSpace V 软件的患者报告结局文献计量学分析 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (32): 4128-4134. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.317.
- LI W J, CHENG L, WANG H, et al. Bibliometric analysis of patient-reported outcomes using CiteSpace V [J]. *Chinese General Practice*, 2020, 23 (32): 4128-4134. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.317.
- [13] US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [EB/OL]. (2019-10-17) [2022-07-05]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- [14] 陈千吉, 陈红, 张英, 等. 患者报告结局测量工具选择路径: 以中国腰痛患者日常生活活动能力量表的选择为例 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (36): 4648-4652, 4660. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.068.
- CHEN Q J, CHEN H, ZHANG Y, et al. Selection path of patient-reported outcome measures: a case study of selecting an activities of daily living scale for Chinese patients with low back pain [J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24 (36): 4648-4652, 4660. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.068.
- [15] 陈泽, 陈珏璇, 段玉婷, 等. 随机对照试验中的患者报告结局: CONSORT PRO 扩展版 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21 (3): 347-354. DOI: 10.7507/1672-2531.202008183.
- [16] EMANUEL E J, WENDLER D, GRADY C. What makes clinical research ethical [J]. *JAMA*, 2000, 283 (20): 2701-2711. DOI: 10.1001/jama.283.20.2701.
- [17] MERCIECA-BEBBER R, PALMER M J, BRUNDAGE M, et al. Design, implementation and reporting strategies to reduce the instance and impact of missing patient-reported outcome (PRO) data: a systematic review [J]. *BMJ Open*, 2016, 6 (6): e10938. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010938.
- [18] RUTHERFRD C, COSTA D, MERCIECA-BEBBER R, et al. Mode of administration does not cause bias in patient-reported outcome results: a meta-analysis [J]. *Qual Life Res*, 2016, 25 (3): 559-574. DOI: 10.1007/s11136-015-1110-8.
- [19] KYTE D, DRAPER H, CALVERT M. Patient-reported outcome alerts: ethical and logistical considerations in clinical trials [J]. *JAMA*, 2013, 310 (12): 1229-1230. DOI: 10.1001/jama.2013.277222.
- [20] MERCIECA-BEBBER R, CALVERT M, KYTE D, et al. The administration of patient-reported outcome questionnaires in cancer trials: interviews with trial coordinators regarding their roles, experiences, challenges and training [J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2018, 9: 23-32. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.11.009.
- [21] BASCH E, STOVER A M, SCHRAG D, et al. Clinical utility and user perceptions of a digital system for electronic patient-reported symptom monitoring during routine cancer care: findings from the PRO-TECT trial [J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2020, 4: 947-957. DOI: 10.1200/CCL.20.00081.
- [22] SHEPSHELOVICH D, MCDONALD K, SPREAFICO A, et al. Feasibility assessment of using the complete Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) item library [J]. *Oncologist*, 2019, 24 (4): e146-148. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0332.
- [23] WILSON P, MATHIE E, KEENAN J, et al. Research with patient and public involvement: a realist evaluation the RAPPORT study [EB/OL]. [2022-07-05]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315999/pdf/Bookshelf_NBK315999.pdf.
- [24] ROGER W. Patient led PROMs must take centre stage in cancer research [J]. *Research Involvement and Engagement*, 2018, 4: 7. DOI: 10.1186/s40900-018-0092-4.
- [25] HIRMAN J, FLYER P. Missing data in clinical trials [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (26): 2557-2558. DOI: 10.1056/NEJMc1213388.
- [26] RETZER A, CALVERT M, AHMED K, et al. International perspectives on suboptimal patient-reported outcome trial design and reporting in cancer clinical trials: a qualitative study [J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (16): 5475-5487. DOI: 10.1002/cam4.4111.
- [27] CALVERT M, KING M, MERCIECA-BEBBER R, et al. SPIRIT-PRO extension explanation and elaboration: guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in protocols of clinical trials [J]. *BMJ Open*, 2021, 11 (6): e45105. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045105.

(收稿日期: 2022-08-16; 修回日期: 2022-10-23)

(本文编辑: 陈俊杉)