

专题——真实世界研究

真实世界研究

张俊华 郑文科 张伯礼 金鑫瑶 庞稳泰 庞 博 杨丰文 王 辉

(天津中医药大学循证医学中心,天津,301617)

摘要 真实世界研究成为医药研究领域的一个热点,但也存在概念不清、认识不足、方向不明等问题。本文从真实世界研究兴起的背景、真实世界研究的概念、应用场景、发展现状、存在的问题及发展建议等方面进行了论述,深化对真实世界研究的认识。科学研究没有捷径,每一种研究方法都有优势和不足,我们需要理性看待真实世界研究的价值。

关键词 真实世界研究;现实世界研究;真实世界证据;真实世界数据;临床试验;随机对照试验;中医药;大数据。

Real World Study

Zhang Junhua, Zheng Wenke, Zhang Boli, Jin Xinyao, Pang Wentai, Pang Bo, Yang Fengwen, Wang Hui

(Evidence-based Medicine Centre, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract Real world Study(RWS)has become a hot topic in the field of medical research. However, there are still some problems, such as unclear concept, insufficient understanding and unclear direction etc. This paper discussed on the background of the rise of RWS, the concept of RWS, application field, development status, existing problems and suggestions, in order to deepen the comprehension of RWS. There is no shortcut in scientific research. Each research method has its advantages and disadvantages. We need take rational view on the value of RWS.

Key Words Real world study; Reality world research; Real world evidence; Real world data; Clinical trial; Randomized clinical trial; Traditional Chinese medicine; Big data

中图分类号:R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.12.001

随着医学的发展,人们对疾病和健康的认识不断加深,防治疾病和维护健康的技术手段也不断丰富。如何选择成本效果更优且更适合个体化需求的干预措施或方案,成为临床诊疗或卫生政策制订必须面对的重要问题,这种需求推动了相关理论和方法的创新,其中影响最大的当属循证医学(Evidence-based Medicine,EBM),而近几年最受关注的是真实世界研究(Real-World Study,RWS)。

2016 年 12 月,美国国会颁布《21 世纪治疗法案》,要求 FDA 在医疗产品审批和监管程序中纳入真实世界证据(Real World Evidence,RWE)^[1]。2016 年 FDA 工作人员在《新英格兰医学杂志》发表论文,阐述了对 RWE 的看法^[2];2017 年 8 月 31 日发布了《采用真实世界证据支持医疗器械的监管决策》正式文件^[3];2018 年 12 月发布了《真实世界证据方案框架》,为应用 RWE 支持药品和生物产品审评提供了相对清晰的路线图^[4];2019 年 5 月,又发布了《向 FDA 提交使用真实世界数据和真实世界证据申请药品和生物制品审评》的指导原则草案^[5]。FDA

一系列文件的出台,推动 RWS 逐渐成为关注的焦点。

国内外学术组织、药品管理部门和专家学者从不同的角度谈了对 RWS 的理解,总体上以推崇为主,也有不同声音。国内学术界,特别是中医药领域对 RWS 有很高的期望,但需要深入地理解并研判 RWS 的内涵、外延、特征和应用价值,而不是概念上的盲从。本文通过对国内外相关信息的综合分析,围绕 RWS 兴起的背景、RWS 相关概念、应用价值、发展建议等方面进行概述,以期对相关研究的开展和政策制定提供信息。

1 RWS 发展的时代背景

循证医学兴起的 20 多年间,推动了临床试验的快速增长,但国内外面临的一个共同问题是:高质量的证据不足。如何适应证据需求多样化和高速增长的挑战,如何充分利用信息技术发展的成果,促使研究者探索新的研究范式^[6]。以下从 3 个方面分析 RWS 的兴起背景。

1.1 多样化证据需求的快速增长 世界卫生组织公布的 4 个影响人类健康的因素中,遗传基因占

15%, 生态环境占 17%, 医疗条件占 8%, 个人生活方式占 60%。因此, 健康维护意义重大, 医学目的也逐渐从疾病防治转向维护健康, 研究的焦点从研发药品等干预措施转向对健康相关危险因素的发现和防控, 医疗行为也从医患之间间歇性互动向全过程、全周期连续照护发展。这些因素导致健康相关决策所需证据的多样化和快速增长。证据需求远远超过传统临床试验(如 RCT)所能提供的范畴, 需要基于真实世界数据产生证据的解决方案。

1.2 传统临床试验面临多重挑战, 特别是随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)面临的依从性困境和高成本问题。RCT 具有良好的偏倚控制, 具有高的内部真实性, 但结果的外推性差, 这是传统临床试验的局限所在。从实施层面, RCT 也面临着诸多困难。一方面, 严格的条件限制, 导致研究方案脱离临床实际, 研究者不能遵循方案, 势必影响研究效率和数据质量; 另一方面, 患者对临床试验缺乏充分的认识和理解, 在 RCT 研究过程中不能按照要求接受干预, 特别是在安慰剂对照的研究中, 患者不能依从研究方案, 导致研究数据不真实; 第三是 RCT 研究成本过高, 需要大量的财力、物力和人力投入, 除了大型药厂支持外, 一般研究者没有足够的财力开展大样本的 RCT 研究。相比而言, 基于日常生活或临床诊疗中获取的数据进行研究, 具有更好的操作者和经济性。

1.3 医疗健康信息平台发展及大数据技术的应用, 为利用真实世界数据提供了条件。21 世纪是数据引导决策的时代。各级医疗机构、医保部门、医药监管部门积累了大量的数据, 建成了多种数据库平台, 使基于医疗数据进行研究提供便利; 基于移动终端和可穿戴设备, 使人们日常生活数据可以被收集、存储、分析, 为基于日常生活数据分析危险因素提供了条件。大数据、人工智能等技术的发展完善, 为基于生活数据、体检数据、医疗数据等多维度数据整合和综合分析提供技术支撑, 基于真实世界数据产生真实世界证据成为可能。

RWS 的重要价值是可以弥补传统临床试验的不足, 利用已有的多样化数据产生多样化证据, 在一定程度上满足医护人员、患者、管理者以及公众对多样化证据的需求。面向问题和需求, 需要新的解决方案, 推动 RWS 成为热点。

2 RWS 相关概念

国际药物经济学与结果研究学会(ISPOR)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administra-

tion, FDA)对真实世界证据(Real World Evidence, RWE)和真实世界数据(Real World Data, RWD)有较明确的定义^[3,7-9]。真实世界数据:是指除了传统临床试验以外,从多种来源收集的患者健康状态和/或医疗保健相关数据^[2,10]。真实世界证据:是对真实世界数据分析获得的有关医药产品使用和潜在受益和风险的证据。RWS 也被称为现实世界研究,是国内学术界习惯使用的一个概念。然而,国内外还没有确切的定义,ISPOR 和 FDA 的文件中均没有提及 RWS。

2.1 RWS 的定义 国家药审中心组织起草的《真实世界证据支持药物研发的基本考虑(征求意见稿)》提出,“RWS 是药物研发的一种策略和路径”^[10],没有明确 RWS 的定义。吴阶平医学基金会发布的《RWS 指南》提出, RWS 是对临床常规产生的真实世界数据进行系统性收集并进行分析的研究。该定义对数据产生的范围局限在临床环境,没有涵盖日常生活过程中的健康相关数据、医保数据等其他数据来源;该定义强调了 RWS 与 RCT 是互补的关系^[11]。

RWS 尚无明确的定义,有其内在原因:RWS 并非是一种特定的研究方法,其强调的是数据来源的日常化、常态化。对 RWS 定义,我们可以从广义和狭义 2 个层面来理解:从广义上给一个定义, RWS 是收集分析真实世界数据形成真实世界证据的研究。这个定义更宏观,主要是在思维层面,而在技术层面没有体现当今研究方法 with 过去研究方法上的差异性。

全面认识 RWS, 需要考虑 RWS 受到重视的背景, 一个重要特征是移动互联、大数据、人工智能等信息技术的发展和健康相关数据平台的建设, 为我们基于数据做研究成为可能, 跨越组织人力采集数据这一环节, 可以大大节约研究成本, 提高研究效率, 这也是 RWS 受到青睐的始动因素, 体现的是需求牵引。从狭义角度理解, RWS 是基于数据平台记录的医疗或健康数据开展的研究。强调 RWS 是基于数据的研究, 可以与以往研究方式进行区分, 避免 RWS 概念的泛化, 更有现实意义。

2.2 RWS 涉及的研究类型 RWS 并不是新的研究类型, 而是几乎包括所有观察性和试验性研究设计类型^[12]。从研究设计上, RWS 既包括所有观察性研究设计方案, 如队列研究、病例对照研究、注册登记研究等, 也包括临床试验, 如临床对照试验, 实效性 RCT 研究也被认为是 RWS 的一种设计类型。所以

说,RWS 也可能包括 RCT,但严格条件限制的解釋性 RCT 除外。见表 1。

综合国内外文献^[13],从不同角度分析 RWS 与传统 RCT 的差异。见表 2。RCT 与 RWS 根本不同是数据产生的环境:RCT 是相对严格控制的条件下,即“理想世界”,开展研究;而 RWS 是基于临床诊疗实际和日程生活场景,即“现实世界”,进行数据收集研究。

3 RWS 的应用价值

对于真实世界证据的作用,不同学术团体或管理部门有不同的见解,但至少有两条共识:一是形成研究假说;二是完善说明书。美国 FDA 提出了真实世界证据(RWE)在医疗器械监管中的价值^[5,7],可以概述为 10 个方面:1)形成前瞻性临床试验需要检验的假说;2)作为历史对照或贝叶斯试验的先验概率;分层分析或富集分析的依据;3)作为同期对照或者作为一种临床研究数据采集的机制;4)鉴别、验证或支持生物标志物的临床真实性;5)作为支持批准人道主义器械豁免、上市前批准申请或重新申请的证据;6)支持医疗器械重新分类申请;7)支持(器械)说明书适应证扩展和安全性及有效性信息更新;8)公共健康监测和信号识别;9)有条件审批产品的上市后研究;10)形成产品应用报告,或以上市后数据代替上市前数据。

对于 RWS 在中医药领域的应用,有 6 个适用场

景:1)中药安全性评价;2)明确中医药临床定位和作用规律;3)适用于非药物治疗的效果评价;4)“治未病”技术的评价;5)以终点事件为指标的研究;6)中西药相互作用的评价;7)支持 RCT 优化设计。

4 我国 RWS 发展现状

2018 年,孙鑫教授在 BMJ 上发表了文章,介绍中国 RWS 的情况,认为我国 RWS 开展较早,1983 年以前有 338 个注册登记研究发表。对于 RWS 这个概念,最早是 2007 年杜文民教授在第一届中国药物警戒研讨会上进行了讲解。2009 年任德权教授将其引入中医药领域,并指导应用于中药注射剂安全性评价研究^[14]。中国中医科学院谢雁鸣教授 2010 年发表文章,探索 RWS 在中药上市后再评价中的应用价值^[15]。此后,RWS 陆续有文献发表,并在中药注射剂安全性研究中得到推广应用。2019 年 5 月,国家药审中心发布了《真实世界证据支持药物研发的基本考虑(征求意见稿)》^[10]。RWS 逐步受到学术界、企业界、管理部门和公众的广泛关注。

4.1 RWS 相关学术团队与研究规范 RWS 相关学术团体纷纷成立。2017 年,中国循证医学中心联合相关机构共同发起成立了中国真实世界数据与研究联盟,并举办了 2 届真实世界数据与研究大会。

一些学术组织也发布了 RWS 相关技术规范。2018 年 8 月 3 日,由吴阶平医学基金会肿瘤医学部主委吴一龙教授牵头组织相关专家撰写的《RWS 指

表 1 RWS 涉及的研究类型及数据来源

研究分类	设计类型		数据来源
试验性研究(分配干预)	大而简单临床试验(不随机)	临床病例	临床病例
	实效性随机对照试验(随机分配)	临床病例	
观察性研究(不分配干预)	前瞻性研究(新产生数据)	疾病登记;问卷调查;队列研究;穿戴设备采集数据	疾病登记;问卷调查;队列研究;穿戴设备采集数据
	回顾性研究(已有数据)	医院信息数据库;健康档案;医保数据库;出生/死亡登记数据库;监测数据库等	

表 2 RWS 与传统随机对照试验的比较

比较条目	严格条件临床试验	RWS
目的	特定条件下的功效;注重因果关系	复杂环境下的效果;注重相关关系
用途	医疗产品上市审批	上市后全面评价
研究设计	随机对照试验为主	观察性研究为主
研究对象	严格筛选的受试者	无限制条件或宽松条件
样本量	通常较小(十/百例级)	通常很大(千/万例级)
干预措施	严格干预方案	不分配干预或可调整
对照	严格设定对照	常规对照或无对照
患者依从性	较低	较高
结局指标	中间指标为主	终点指标为主
随访	时间较短	多为长时间随访
数据及分析难度	通常数据少、难度较低	通常数据多、难度较高
成本投入	单个样本数据成本高	单个样本数据成本低

南》在广州发布。2018年,《中华实验和临床感染病杂志(连续型电子期刊)》《中国肝脏病杂志(连续型电子期刊)》和《解放军医学杂志》编辑部邀请国内相关专家,对现有RWS相关资料进行汇总讨论,形成了《中国临床医学RWS施行规范》。2018年9月,“2018医学事务领导人高峰论坛暨第三届中华医学事务年会(CMAC)之国内药企专场”在上海召开,会上发布了《RWS实践专家共识》。2019年7月,中国真实世界数据与研究联盟(ChinaREAL)在《中国循证医学杂志》上刊登了通过严格的方法和流程制作的5个真实世界数据与研究技术规范,以解决如何基于真实世界数据建立研究型数据库和基于这些研究数据如何开展治疗结局的评价问题,为构建真实世界数据体系提供了参考依据。

4.2 中医药领域RWS概况 中医药是我国最早引入并开展RWS实践的领域,特别是在中药安全性评价领域取得了显著成效。田金徽团队对2018年前中医领域RWS文献进行检索,共得到373个发表的文献^[16]。我们检索中国临床试验注册平台(www.chictr.org.cn),至今共有92个中医药RWS注册信息,2019年有24个研究注册,并呈现快速增长趋势。

中医药领域的相关学术组织也在不断发展,一些标准和规范也陆续发布。2018年12月,世界中医药学会联合会真实世界研究专业委员会成立,已召开2届学术年会。2019年10月,中国中药协会RWS专业委员会成立,旨在构建中医药RWS关键方法体系,推动研究规范开展和证据的合理应用,举办了首届中医药RWS学术大会。

中华中医药学会中医药标准化网站显示,2017年5月,基于中医RWS的特点和我国的实际情况,刘保延教授等牵头撰写了《中医药真实世界临床研究技术规范》团体标准^[17-18],内容涵盖研究方案设计、临床病历信息采集、数据分析、质量控制、数据安全以及数据共享等各个环节;2018年11月,谢琪、刘春、刘保延教授等牵头起草的中华中医药学会团体标准《中医真实世界数据采集操作规范》完成^[19];2017年9月,谢雁鸣教授等专家起草了《中成药临床安全性监测总结报告规范》^[20]。2019年10月,中国中药协会真实世界研究专业委员会发布了《中国中成药RWS技术指导原则》征求意见稿。

5 RWS的问题与对策

RWS不一定就能产出真实的数据或真实的证据。因为所有的研究都需要科学可行的设计,都需

要关注数据的真实性和研究过程的透明度。虽然RWS越来越受到重视,但目前开展RWS至少存在3个方面的关键问题:1)数据质量问题。回顾性或前瞻性观察研究以及基于数据库的研究,均面临着数据混杂和干扰因素多,数据准确性、可靠性和完整性不高问题;2)数据分析问题。如何从庞杂的数据中清洗形成与研究目的相契合,且可供分析的数据,是RWS面临的一个共性问题;3)研究过程透明化没有引起重视,数据的完整性及可靠性难以得到保障,研究结果会受到多种偏倚影响,不能支撑相关决策制订;4)医疗健康相关数据缺乏顶层设计和规范化运行,存在大量多源异构的数据孤岛,数据可及性差,且关键信息不能联通;5)隐私和数据安全问题没有得到妥善解决。

解决这些问题必须加强2个方面的工作。一是开展顶层设计,建立优质数据平台。健康数据平台的搭建需要政府部门的统一规划,加大研究投入,从多源数据仓库建设、个人隐私数据保障、高水平研究队伍建设等方面统筹规划,有序实施,才能实现高质量数据的产生和可利用。二是推进RWS的透明化。应从RWS方案注册、统计分析计划的发表、数据清洗方案的制定、结果报告规范和数据共享等方面,加快推进RWS透明化的实施,更好控制混杂和偏倚,保障数据质量和结论的可靠性。

6 小结

RWS是一个较新的概念,相关技术方法还有待完善。ISPOR、FDA等国际组织认可真实世界证据的重要性和价值,但也承认真实世界数据的局限性。RWS包括多种研究类型,既没有增加新的研究方法,也不能替代既往的研究方法。RWS是传统随机对照试验的补充,各有各的应用条件和实施要求,可以起到相互补充,相辅相成的作用。

RWS不等于随便找些数据进行分析那么简单,同样需要方案设计和质量控制,同样需要平台建设和多种资源的支持。面对大量混杂的数据,如果没有强大的技术支持,数据清洗和分析将不能实现。对RWS产生的RWE,也需要进行分类分级评价,特别是重视对研究数据的可靠性、完整性和准确性等方面进行评估,分析研究偏倚和混杂控制是否到位,研究过程是否规范透明,数据集的形成是否合理,结局指标是否重要等方面对证据质量进行评估。

RWS之所以引起国内外的高度关注,主要因为它给我们带来了利用健康相关数据的新路径,但并不是一条捷径。我们要正确看待RWS,既不能

盲从,也不贬低,要加强理性思考和客观认识。特别是中医药研究领域,必须充分认识 RWS 的优势与不足,摒弃用 RWS 代替 RCT 的想法,在合适的应用场景下开展 RWS,生产真实世界证据,以满足中医药相关决策需求。

致谢:感谢任德权教授对中医药真实世界研究所做的重大贡献和生前对本文相关内容的指导。

参考文献

- [1] H. R. 6-21st Century Cures Act[EB/OL]. [2015-07-13]. <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/6>.
- [2] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence-What Is It and What Can It Tell Us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (23): 2293-2297.
- [3] U. S. Food and Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions-Making for Medical Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration staff [EB/OL]. [2017-08-31]. <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>.
- [4] FDA. Framework for FDA's Real-World Evidence Program [EB/OL]. [2018-11]. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
- [5] FDA CDER, CBER. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. Guidance for Industry [EB/OL]. [2019-05]. <https://www.fda.gov/media/124795/download>.
- [6] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54 (6): 451-455.
- [7] Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W, on behalf of GetReal Work Package. What is real-world data? a review of definitions based on literature and stakeholder interviews[J]. Value Health 2017, 20: 858-865.
- [8] Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report[J]. Value Health, 2007, 10 (5): 326-335.
- [9] Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness; Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making[J]. Value Health, 2017, 20 (8): 1003-1008.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》意见的通知[EB/OL]. [2019-05-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314865>.
- [11] 吴阶平. 2018 年中国真实世界研究指南[EB/OL]. [2019-10-20]. <https://wenku.baidu.com/view/6bed76a5b9f67c1cfad6195f312b3169a451ea05.html>.
- [12] Xin Sun, Jing Tan, Tang Li, et al. Real world evidence: experience and lessons from China[J]. BMJ, 2018, 361: k1580.
- [13] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 重新认识真实世界研究[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17 (2): 126-130.
- [14] 钟振华. 中药注射剂的真实世界研究[J]. 中国处方药, 2009, 8 (4): 19.
- [15] 谢雁鸣, 毛平, 田峰. 真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21 (3): 324-327.
- [16] 陈吉, 孙月, 布优祥, 等. 中医领域真实世界研究现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18 (11): 1216-1223.
- [17] 《中医药真实世界临床研究技术规范》等 3 项团体标准立项公告. [2017-05-02]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyxh/tzgg/201705/872a650f4a664d2fabfb83314450876.shtml>.
- [18] 关于《中医真实世界研究技术规范》团体标准公开征求意见的通知. [2017-10-16]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyxh/bzhjsj/201710/9e252d66422c481993f02080cc45410f.shtml>.
- [19] 关于中华中医药学会团体标准《中医真实世界数据采集操作规范》公开征求意见的通知. [2018-11-20]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyxh/bzhjsj/201811/54f094a6fc764087b633e258ea42ea2e.shtml>.
- [20] 关于《中成药临床安全性监测总结报告规范》团体标准公开征求意见的通知[EB/OL]. [2017-09-27]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyxh/bzhjsj/201709/cdc81e558c3641fc871b4b7ca48ff24f.shtml>.

(2019-11-10 收稿 责任编辑:徐颖)