

中国临床医学真实世界研究施行规范

中国临床医学真实世界研究施行规范起草专家委员会

摘要: 真实世界临床研究是指在真实临床、社区或家庭环境下获取多种数据,从而评价某种治疗措施对患者健康真实影响的研究。真实世界研究包括观察性真实世界研究和试验性真实世界研究,真实世界研究的纳入人群均为临床实际的患者群体,样本量通常较大。真实世界研究证据是随机对照研究证据的重要补充。真实世界研究的概念于1993年正式提出,近10余年来真实世界研究逐渐兴起,但我国真实世界研究的质量参差不齐,有待规范。为指导我国真实世界研究,我们撰写了本规范,以供临床研究相关人员参考。

关键词: 真实世界研究; 随机对照研究; 循证医学

Chinese practice algorithm on real world study of clinical medicine

Academic committee of Chinese practice algorithm on real world study of clinical medicine

Abstract: Real world clinical studies refer to clinical studies conducted in real practice to evaluate effects of certain therapy on patients' health. Real world study (RWS) data may get from multiple sources which include hospital, community and home. Real world studies can be divided into observational studies and experimental studies. Real world studies always enrolled large sample size of real practice patients. In evidence based medicine system, evidence from real world studies are important supplement to evidence from randomized controlled studies. The concept of real world studies was literally reported in 1993 for the first time. Globally, real world studies develop rapidly in recent 10 years. Yet quality of real world studies in China still need to be improved. We drafted this practice algorithm on real world study to provide reference to related clinicians and researchers.

Key words: Real world study; Randomized controlled study; Evidence based medicine

真实世界研究(real world study, RWS)是指在真实临床、社区或家庭环境下获取多种数据,从而评价某种治疗措施对患者健康真实影响的研究^[1]。RWS包括观察性RWS和试验性RWS,具有如下特点:①相比于随机对照研究(randomized control trial, RCT),RWS的纳入人群均为临床实际的患者群体,对患者的病情限定较宽泛,覆盖人群广,样本量通常较大;②基于患者意愿或临床的实际选择进行分组,不一定要随机化;③RWS评价结果是基于临床真实环境,外部真实性好;④RWS强调综合利用多种数据,包括电子医疗记录、医疗保险理赔数据、药品相关数据和疾控机构数据等,这些数据的随访时间长,涵盖患者人群广,可以收集大量患者的长期随访信息;⑤与传统的前瞻性试验相比,规模更大,证据资源更丰富。

1993年Kaplan等首次以发表论文的形式明确提

出了RWS的概念^[2],近10年来RWS逐渐兴起。尤其是2016年底,美国国会公布的《21世纪治愈法案》提出将采用RWS产生的证据用于药品及医疗器械的审批,引起临床研究的极大关注^[3]。随机对照研究是循证医学的基石,具有很高的内部真实性。但进行RCT研究的过程中,研究者往往会筛选出临床表现典型且同质性高的患者群体,并对干预措施和时间进行特殊化。这些举措不利于RCT研究结果的外推。RWS可以在真实临床环境下评估治疗措施对患者健康的影响,可以为RCT研究的结果提供有力补充^[4]。RWS的应用范围广,涵盖了病因、诊断、治疗与预后等多方面的研究。

近年来发表的大量RWS证据为临床上各型疾病治疗提供了宝贵的经验^[5]。但由于缺乏必要的指导与规范,我国部分RWS的质量有待提高。为规范与指导我国RWS,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》和《中国肝脏病杂志(电子版)》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《中国临床医学真实世界研究施行规

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.04.001

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才队伍建设专项经费(2016-108);登峰计划项目(肝病专业)(DFL20151701)

通讯作者:成军 Email:chengj0817@sina.cn;曹广文 Email:gcao@smmu.edu.cn

范》。

1 RWS 的意义

在循证医学的体系中RCT研究一直处于核心地位。RCT的进行需要严格限定研究人群与诊疗措施,其优点在于显著降低了试验结果的偏倚,其试验结果在其规定范围内较为可信;但缺点在于脱离了真实临床应用环境,对于具体患者的个体化治疗仅能提供参考意见。RWS通过对真实临床患者诊疗数据进行总结,最大程度地为特定类型临床患者的诊疗提供参考。RWS的数据来源广,利用当前发达的电子病历系统以及大数据网络,可以累积大量样本的临床数据,经过规范系统的统计分析整理,可产生大量的真实临床证据(real world evidence, RWE)^[6]。美国国会公布的《21世纪治愈法案》提出将采用RWE用于药品及医疗器械的审批,这是对于RWS重要性的典型体现。综上,RWS可作为RCT的重要延续和补充。

2 RWS 的研究类型

RWS需要根据不同的研究目标和内容选择设计方案。RWS包括观察性研究和试验性研究^[7]。其中观察性研究进一步分为描述性研究(病例个案报告、病例系列、横断面研究)和分析性研究(队列研究、注册研究、巢式病例对照研究、病例对照研究)。观察性研究设计方案中若按照论证强度从高到低依次为前瞻性队列研究(注册研究)、回顾性队列研究(注册研究)、巢式病例-对照研究、横断面研究、病例系列及病例个案报告等^[8,9]。除此之外,还有一些改良的设计方案,如续断性时间序列也被用于观察性RWS。举例来说,为了评估钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT-2i)对2型糖尿病并发冠心病患者的心血管保护作用,研究者收集了来自于6个国家31万例患者的医疗数据(包括医疗索赔数据、电子病历、国家疾病注册系统数据)进行了回顾性的队列研究,结果表明,接受SGLT-2i治疗的糖尿病患者发生心功能衰竭的风险低于接受其他降糖药物治疗的糖尿病患者^[10]。此外,该研究还提示,SGLT-2i对糖尿病患者心血管的保护作用可能不局限于某一种SGLT-2i药物,而是该类药物,从而有力地拓展了前期的双盲RCT研究结果^[11]。

除上述观察性研究外,RWS还可采用试验性研究的设计方法,即真实世界的临床试验,首推实效性临床试验,其理论假设和试验设计均基于日常临床实践,所设置的结局指标也是从临床实际出发,侧重于分析真实世界的实际效果。RWS也可采用随

机分组加计划性干预的设计,不能将干预性真实世界研究与传统的随机对照试验完全对立起来。著名的脊髓灰质炎Salk疫苗现场试验就是一个典型的真实世界试验性研究的例子^[1]。在该研究中,研究者一方面采用了随机对照的试验设计,将623972例儿童随机分配至试验组或对照组,分别接受脊髓灰质炎疫苗和安慰剂注射。通过与安慰剂组比较,研究者证明了脊髓灰质炎疫苗具有确切的保护作用。另一方面,研究者对约100万例儿童进行了非随机干预,患儿全部注射了脊髓灰质炎疫苗,通过这个大型的真实世界试验进一步证明了脊髓灰质炎疫苗的疗效与安全性。

无论是观察性RWS还是试验性RWS,纳入的患者人群异质性都较大,采用的数据来源都较多。这些特点导致RWS易受各类混杂因素和偏倚的干扰,其内部真实性易受影响。

除了上述常规临床研究方法外,近年来随着医学大数据的兴起,基于医疗管理信息数据库的信息分析与大数据挖掘也成为RWS的一个重要发展方向。基于医疗管理信息数据库和大数据分析主要分为两种方式:①在回顾性数据库的基础上,重新构建回顾性队列研究;②对于无法重构为回顾性队列研究、病例对照研究的大数据,考虑用数据挖掘方法进行分析。但应注意的是,由于大数据事先缺乏规范,一些重要数据可能不完整甚至缺失,同时数据库中流水账式的记录在准确性、数据质量、真实可靠程度常无法判断,导致评价结果出现偏差。

3 RWS 的实施

3.1 RWS的样本量计算 一般而言,RWS样本量的估算要根据研究设计类型选择合适的统计学公式计算而得到,这个过程需要尽可能充分的临床信息作为估算的数据基础。但新型RWS的不断出现为RWS的样本量计算带来挑战。在评估样本量大小的过程中,需要重点考虑效应量大小和统计学把握度。预期的效应量越小,需要的样本量越大。设定的统计学把握度越高,需要的样本量越大^[12]。RWS往往采用较宽泛的标准,应尽量选择较大的样本量以保证其能够覆盖更广大的患者群体。在具有异质性的患者群体中可进行亚组分析,从而拓展研究的意义。

3.2 RWS的伦理评估 真实世界临床研究是基于临床科研一体化理念,参与者既有临床医生也有研究者。从医生的角度,真实世界临床研究的首位目标与常规诊疗相同。客观上讲,患者的风险不大于其临床医疗风险且其利益不受损。但RWS仍属于临床研究的范畴,有必要按照通行的临床研究伦理审查

原则和方法对其伦理学问题进行评价^[13-15],具体可参考国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)发布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》进行RWS的伦理审批^[16,17]。但由于RWS是基于临床医学常规操作下回顾性或前瞻性地收集临床数据的研究,因此RWS的伦理评估有其特殊的关注点。

3.2.1 研究方案中适应证的设定 在撰写试验方案时,应注意限定适应证在药物说明书范围内或在相关操作的指南范围内,一般不建议在方案中规定纳入超适应证用药的患者。

3.2.2 知情同意的管理 RWS是基于临床科研信息共享系统开展研究的,要求每个患者的知情同意存在很大的实际难度,可以通过不同层次不同要求的方式更好地实现知情同意。凡是纳入临床科研共享系统就诊的患者,均应告知其参与治疗的有关信息可能会被用于某项研究之中,声明这些信息的应用范围,可查阅其信息的人员范围,并保证保护其隐私。如有问题,可再做进一步的说明。对于符合免除知情同意的情况,可经过伦理委员会批准后免除知情同意。

3.2.3 隐私保护与信息安全 隐私保护与信息安全主要依靠技术层面的合理设计,采取相应的措施来保证信息的安全和机密性。首先是网络的数据安全,要对整个临床科研信息共享系统及其相应的数据运行系统采取必要的加密处理,确保网络安全。同时可尽可能分设不同物理阶段,对采集系统、基本数据库和运算系统等进行分段隔离,分别基于不同的服务器进行,以提高数据安全性级别。对患者的隐私信息,特别是与医学知识无直接关系的隐私信息,应进行加密存储,在数据传输及应用中进行隐藏。在用户管理中,要给每个用户在整个系统中设置唯一的账号,对于不同相关人员赋予不同的权限。要注意进行数据清洗,争取过滤可以识别受试者个体的信息,尽可能避免通过这些信息追溯到受试者个人,给受试者造成伤害。

此外,针对药物上市后进行的RWS或相关治疗措施已经过RCT验证的RWS,其干预措施的疗效和安全性已得到确证,对于患者而言风险较小,在这种情况下,若已获得牵头单位伦理批件,建议分中心采用快速审查或备案形式进行伦理递交文件的审阅和批准,具体采用哪种审批形式最终仍由各研究单位的伦理委员会决定。

3.3 RWS的患者随访管理 RWS中患者的随访管理是保证研究质量的关键环节。为保证随访质量,需

在研究初始对患者进行充分告知与宣教,制定规范的患者随访方案。临床研究团队中负责患者随访的相关人员应接受系统的临床研究培训,建立完备的患者随访提醒系统:①如设计患者随访卡片并发放给患者及时提醒随访时间或由研究者助理根据临床常规及时提醒患者来院随访;②可适当延长患者的随访问期,如3个月或6个月进行一次完整的随访检查,但实际的随访问期应根据治疗适应证及临床常规进行推荐。RWS样本量大,患者来源于真实临床患者,给规范的患者随访带来了极大挑战。在实际操作过程中可通过适当延长随访窗、充分利用多种信息途径以及大数据网络系统等来保证患者的随访质量。

3.4 RWS的数据管理 临床试验数据质量是评价临床试验结果的基础,因此确保所收集数据的真实完整和准确可靠是临床研究的必要前提和保证。参照CFDA 2016年颁布的《临床试验数据管理工作技术指南》,RWS也要从数据管理相关人员、数据管理信息系统、试验数据的标准化和数据管理工作流程等4个方面进行全面的规范和指导。需要注意的是RWS属于上市后研究,由于研究经费有限、数据规模较大以及其收集真实临床数据的特征,其数据管理侧重点与以注册为目的的RCT研究有不同之处。

3.4.1 数据管理相关人员的责任、资质及培训 RWS研究中与数据管理工作相关的人员主要包括申办者、研究者、临床协调员、监查员和数据管理员等。

3.4.1.1 申办者是保证数据质量的最终责任人 申办者应根据项目需要制定数据的质量管理计划并在研究过程中进行系统的质量评价程序以保证研究数据的真实性、准确性和完整性;此外也可责任或委托CRO(contract research organization)公司负责数据管理的流程,但申办者要在研究过程中行使监管责任。

3.4.1.2 研究者负责原始资料的整理收集及项目所需数据的誊录 确保数据收集准确、完整与及时,而且应保证数据真实可靠,否则需对其中的任何不一致做出合理解释。此外也可责任或委托临床协调员等负责资料的整理和数据的誊录过程。

3.4.1.3 临床协调员主要协助研究者进行项目所需数据的整理和誊录,确保誊录的数据与受试者病历及其他原始资料的数据一致。

3.4.1.4 监查员负责核查病例报告表上的数据是否与源文档一致 若发现错误或差异,则应通知研究者请其更正或解释错误或差异,以确保所有数据的记

录和报告正确和完整。

3.4.1.5 数据管理员应按照研究项目的要求,参与设计病例报告表、建立数据库、对数据标准进行管理、并建立和测试逻辑检验程序。此外,数据管理员还应对数据库中的数据进行逻辑性核查,以保证数据的有效性、一致性、完整性及正常值范围与研究中心源文件的一致。数据管理相关人员必须经过药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)、相关法律法规、相关标准作业程序(standard operation procedure, SOP)以及数据管理的专业培训,以确保其具体工作要求的适当资质。

3.4.2 临床试验数据管理系统 RWS研究类型与数据来源较为复杂,大样本研究数据量巨大,为了确保数据的真实、完整和准确,临床试验数据管理的各个阶段均需要一个完整、规范、可靠的临床试验数据管理系统来保障数据收集与管理。

临床试验数据管理系统主要包括纸质病例报告(case report form, CRF)系统和(或)电子病例报告(electronic case reportform, eCRF)系统,由于纸质病例报告的收集相对滞后、资料易遗失且无法达到同步数据核查,因此现在更多使用电子病例报告系统。电子病例报告系统可以实现数据收集、核查和修正的同步进行。但要求系统稳定可靠,能保留临床试验数据的稽查轨迹以及能够根据角色分配管理权限的基本要求。

3.4.3 临床试验数据的标准化 RWS相关信息来源复杂,数据的标准化是保证数据质量的关键,也是研究结果分析和论文发表的基础。本规范建议采用临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)标准进行数据规范,建议依照MedDRA、世界卫生组织药物词典和WHOART术语集等进行数据标准化。

3.4.4 数据管理的工作流程 数据管理工作贯穿于RWS的整个流程,在进行研究之前,必须由数据管理部门根据项目实际情况制定数据管理计划。数据管理计划应包含研究过程中有关数据管理方面的关键内容和相应时间节点并明确相关人员职责。数据管理工作流程一般包括:①病例报告表的设计与填写指南的制定;②根据定稿的病例报告表构建电子数据库及数据库的测试;③数据接收和录入;④数据的完整性、准确性和一致性核查;⑤对于存疑数据的提问、解释或更正;⑥使用标准字典(MedDRA、WHO Drug、WHOART)进行所收集数据与字典中词目的匹配和编码;⑦数据库的锁

定,当所有数据经过核查、清理确保不再进行变动时,则取消数据库的编辑权限,防止对已确定数据的修改和更正;⑧数据备份与恢复,在临床试验过程中,为确保试验数据的安全,应及时备份数据库。此外,如果研究过程中更新了试验方案,且方案的更新涉及数据收集内容的变更,则病例报告表和数据库需要同步更新。

3.5 RWS的数据分析

3.5.1 RWS数据的整合和预处理 在RWS实践的过程中会纳入不同来源、不同格式的数据。在开始数据分析之前,需要对数据进行适当的预处理,主要包括以下步骤:①评估各类数据的相关性、真实性与可溯源性。数据必须能够反映干预措施或暴露因素对目标人群的效应,并且数据中的各元素应有明确定义和可验证的来源,此外,研究者能尽可能地追溯原始数据。②整合各个来源的数据,归纳成合适的格式。研究者需将来自于多个来源的数据整合成统一清晰的格式,保证分析结果的可重复性。③处理离群值与缺失值。离群值会使数据的离散程度增大,难以得到有意义的结果,所以研究者应预先制定合理的离群值排除标准。对于离群值,应探讨其产生的原因。④缺失数据的处理。有时数据的缺失并非是随机的,如果忽略缺失数据的内在规律,将会丢失重要的信息。对于缺失数据,应开展探索性分析,理清缺失值在各个研究因素中的分布情况,判断其分布是否随机。对于可溯源的数据,应务必补全缺失数据^[3,12]。

3.5.2 RWS数据分析的理念 在RWS的数据分析的过程中,应集中精力回答研究中的主要科学问题,回答临床医生和患者真正关心的问题。分析过程中可参考以下步骤:①基线资料评估。研究分组间的基线资料是否均衡可比,各研究因素之间是否存在共线性。②目标评估。研究是否达到了预期的目标,暴露因素或干预措施对患者健康状况的影响是怎样的。③亚组分析。暴露因素或干预措施对每个分组中的各个亚组人群的影响是否相同,是否需要进行亚组分析。④影响效应的因素。有哪些因素影响了暴露因素或干预因素的效能^[3,4,12]。

3.5.3 RWS数据统计方法 RWS中常用的统计学方法与RCT或其他类型的临床研究间无本质的差别,常用的分析方法包括参数检验、非参数检验、回归分析、生存分析、聚类分析和结构方程模型等。只是在RWS中,研究者需要收集更多更详细的信息,并根据实际的数据类型和研究目标酌情应用合理的统计学方法^[12]。

3.6 RWS研究的质量控制 RWS质量控制的根本在于最初研究设计的科学可行。RWS强调还原真实世界,研究对象的纳入和排除标准较宽泛。要确保在患者随访过程中核心随访节点的随访质量。其次RWS质量控制要保证患者数据的真实可溯源,这需要建立系统的随访规范并对研究人员进行规范培训与监管。RWS易受真实临床环境下各类混杂因素和偏倚的干扰,因此在开展一项RWS前应考虑可能的研究偏倚和混杂因素有哪些,并在制定研究计划和编制病例报告表时包含可能引起偏倚和混杂因素的测量和记录,并在数据分析阶段采用分层分析、多因素分析以及倾向性评分等统计方法来控制、校正这些因素^[18,19]。

4 小结

RCT研究为临床患者的治疗提供了基本的参考,而大量的RWS作为RCT研究的延伸与补充,对于改进临床患者的诊治水平具有重要意义,同时还可促进临床指南的改进与提高^[20,21]。目前全世界范围内对于RWS如何设计实施、如何充分利用多渠道的数据,如何将RWS与医学大数据相结合均处在探索阶段。本共识结合现有临床研究的规范并汇总了RWS的进展,对于RWS的设计、样本量计算、患者随访管理、数据管理、统计分析 & 质量控制等多方面给出了基本的意见。后续随着相关证据的不断提出,我们会对RWS的相关规范进行相应更新。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators [J]. *Clin Ther*, 1993, 5(5): 810-818.
- [3] Food and Drug Administration. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: draft guidance for industry and Food and Drug Administration staff [EB/OL]. [http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Device Regulation and Guidance/ Guidance Documents/UCM513027.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Device%20RegulationandGuidance/Guidance%20Documents/UCM513027.pdf), 2016.
- [4] Network for Excellence in Health Innovation. Real world evidence: a new era for health care innovation [EB/OL]. http://www.nehi.net/writable/publication_files/file/rwe_issue_brief_final.pdf, 2015.
- [5] Alam I, Brown K, Donovan C, et al. Real-world effectiveness of simeprevir-containing regimens among patients with chronic hepatitis C cirrus: the SONET study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(1): ofw258.
- [6] Robson C. *Real World Research* [M]. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2011.
- [7] 梁远波, 吴越, 郑景伟. “真实世界”研究的产生背景、概念、方法及其在眼科的应用 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2013, 15(12): 756-759.
- [8] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3647-3655.
- [9] Xie W, Cao Y, Xu M, et al. Prognostic Significance of Elevated Cholestatic Enzymes for Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma in Hospital Discharged Chronic Viral Hepatitis Patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10289.
- [10] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) [J]. *Circulation*, 2017, 136(3): 249-259.
- [11] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [12] Bamberger M, Rugh J, Mabry L. *RealWorld evaluation: Working under budget, time, data, and political constraints* [M]. sage, 2011.
- [13] 席晓宇, 王欣, 陈磊. 医药卫生领域真实世界研究的主要问题及改进方法 [J]. *卫生经济研究*, 2016, (12): 9-12.
- [14] 康德英. 浅议真实世界研究 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(2): 100-103.
- [15] 王思成, 刘保延, 熊宁宁, 等. 真实世界临床研究伦理问题及策略探讨 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(4): 437-442.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. 临床试验数据管理工作技术规范 [EB/OL]. (2016-7-27) [2017-11-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/160961.html>.
- [17] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则 [EB/OL]. (2010-11-08) [2017-11-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0027/55655.html>.
- [18] 曾琳, 陶立元, 赵一鸣. 真实世界临床研究容易忽视的几点问题 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(10): 746.
- [19] 李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 342-345.
- [20] 中华医学会肝病学会中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南2010年最新版 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2011, 5(1): 50-60.
- [21] 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2010, 2(1): 54-58.

收稿日期: 2017-12-01

中国临床医学真实世界研究施行规范起草专家委员会. 中国临床医学真实世界研究施行规范 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017, 9(4): 1-5.