



# 真实世界证据在药品上市后安全性评价的应用前景

Application Prospect of Real World Evidence in Post-Market Safety Evaluation of Drugs

赵骏

国家药品监督管理局药品审评中心

Zhao Jun

Center for Drug Evaluation, NMPA

辛晓娜

国家药品监督管理局药品审评中心

Xin Xiao-na

Center for Drug Evaluation, NMPA

王骏\*

国家药品监督管理局药品审评中心

WANG Jun\*

Center for Drug Evaluation, NMPA

**【摘要】**随着真实世界研究方法学的不断丰富和数据源的数量、质量等研究基础不断提升，真实世界证据在药品安全性评价上具备更加广阔的应用前景。基于新药快速上市对安全检测的挑战，在上市后安全性评价的优势驱动下，在上市后开展真实世界研究进行安全性评价的情形将日渐增多。本文简述了FDA、EMA、PMDA等监管机构和ICH在使用真实世界数据进行安全性评价方面的主要进展，并指出真实世界安全性评价未来主要研究方向至少包括研究框架及方法学的丰富完善、登记系统等数据源的丰富和回归患者为中心，在日常诊疗中重视真实世界研究三个重要方向。

**【关键词】**真实世界研究；安全性评价；监管机构；研究方向

**[Abstract]** With the continuous enrichment of methodology and the improvement of the quantity and quality of data sources, real world evidence has broad application prospects in drug safety evaluation. The challenges of safety evaluation brought by rapid approval of new drugs and the advantages of real world research will drive the increasing use of real world studies for safety evaluation after market approval. This article briefly describes the major progress made by regulatory agencies such as the FDA, EMA, PMDA, and ICH in utilizing real world data for safety evaluation. Furthermore, it points out that the main future research directions for real world safety evaluation include the enrichment and improvement of research framework and methodology, the enrichment of registry systems and other data sources, and the focus on patient-centeredness and the importance of real world studies in daily medical practice.

**[Key words]** real world study; safety evaluation; regulatory agency; research direction

近年来，随着对真实世界数据（real world data, RWD）更加积极的使用，越来越多的药品监管机构接受将真实世界证据（real world evidence, RWE）作为临床试验数据之外的补充证据，认为正确设计和进行的真实世界研究适合支持监管决策。我国药品监督管理局发布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》<sup>[1]</sup>中明确指出真实世界证据支持药物的监管决策应用范围包括为药物上市后要求或再评价提供证据，在特定的情况下需要利用真实世界数据对

药物在真实医疗实践中的效果、安全性、使用情况，以及经济学效益等方面进行更全面的评估，并不断根据真实世界证据做出决策调整。

许多监管机构和工业界具有利用上市后收集的数据进行流行病学安全性评估的丰富经验，例如开展上市后要求或承诺的临床试验、自发报告系统监测、注册研究等研究，这些研究计划通常会包括在上市后风险管理计划、定期安全更新报告、上市后安全研究或有效性研究计划中。随着真实世界研究方法学的不断丰富

和真实世界数据源的数量、质量等研究基础不断提升，世界各国开展的药物流行病学研究的复杂性也显著提高，真实世界证据在药品安全性评价上具备广阔的应用前景，本文将对其需求机制、国际主要药品监管机构进展和未来研究方向进行简要介绍，为后续研究提供参考。

## 一、上市后安全性评价需求

药品在上市前获得的安全性数据有限，对安全性的评价通常

为描述性的，一旦药物获批上市并投入临床使用，超说明书剂量、合并使用其他疾病治疗药物的情况往往比研发时更为复杂，因此通过上市后监测可以更全面地了解药物的安全性风险。已上市的药品需要接受特定目的或持续的监测，以解决在上市前未实现的特定质量、疗效或安全问题和（或）某些方面只能在较长时间内进行评估的问题。不同于以往多依赖被动监测的方式，上市后安全性评价对于真实世界研究的需求越来越高，主要源自于以下两个方面。

### 1. 新药快速上市对安全检测的挑战

“十三五”时期，我国药品监管体制机制逐步完善，药品质量和品种数量稳步提升，在创新药方面，受药品监管政策改革助推，我国医药创新陆续进入收获期。近两年，创新药获批数量快速提升，创新药进入了量变的过程。新药的快速上市，在快速满足患者临床治疗需求和可及性上具备重要价值，是监管机构在进行充分的获益风险评价的基础上做出的科学决策，但是在快速批准的同时，难免会面临样本量有限、严格的纳入排除标准导致受试人群代表性受限、较短的临床安全观察期、不同药物的相互作用和罕见不良事件观察研究效力不足等问题，这部分问题通常需

要通过上市后开展证据等级较高的研究来解决。因此，随着药品研发和监管审批速度的提升，必然会对上市后安全性评价有更多和更高的需求。

### 2. 真实世界研究在上市后安全性评价中的优势

药品上市后安全性评价主要分为被动监测和主动监测，被动监测以ADR（adverse drug reactions）自发报告系统为主，是最为经济和有效探测药物不良事件信号的方法，但存在漏报、难以统计发生率、报告偏倚等问题，例如一些半衰期较长的药品，在临床前研究难以预测，而上市后不良事件距离用药时间过长，会导致患者难以意识到事件与用药的关联性。这个时候，就可以采用主动监测的方式进行，临床主动监测有哨点监测、登记系统、上市后研究等形式，具备可以提升监测信号敏感性、可以对药物不良事件进行充分分析、验证前期探索的不良事件信号等优势，在很大程度上弥补了被动监测的不足。上市后开展的真实世界研究多属于主动监测，其还具有样本量大、随访周期长等优势，可以观察到药品在不同人群的作用、合并不同药物的相互作用、罕见不良事件等临床关注的问题，有助于药品全生命周期的安全管理和风险识别。

因此，真实世界研究在药品

上市后安全性评价中具备其独有的优势，随着药品全生命周期管理理念的发展，其应用将有广泛的前景。

## 二、国际监管机构相应进展

目前国际药品监管机构积极看待真实世界证据在药品安全性评价中的应用，出台了许多相关的技术指导原则。

### 1. 美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）

FDA在2008年启动了试点哨点计划（Sentinel Initiative），为安全监管决策提供信息。在2013年FDA发布了《使用电子医疗数据开展和报告药物流行病学安全性研究的管理规范》<sup>[2]</sup>，关注观察性研究中旨在评估与药物暴露相关的风险因素的技术规范，该指南包括研究设计、分析和结果的建议，描述了与使用电子医疗数据[包括行政索赔数据和电子病历（EMR）数据]进行和报告药物流行病学安全性研究相关的最佳实践。此外FDA在2021年11月发布了《真实世界数据：评估登记数据以支持药品和生物制品的监管决策（草案）》<sup>[3]</sup>，对于登记数据的建立予以关注。

一个典型案例是一项评价治

疗注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 的药物是否会导致儿童和年轻人发生严重的心血管事件的研究，该研究情形如开展常规的随机对照试验几乎不可行：在 ADHD 患者群体每 10 万名儿童中每年只有约 3 人发生严重的心血管事件，对于临床试验的样本量必须足够大才能评估潜在的药物效应。此外，对需要 ADHD 治疗的患者进行随机分组到不接受治疗也存在伦理问题<sup>[4]</sup>。而此时使用真实世界研究则是更为恰当的研究路径，通过使用 4 个来源的医疗保险数据库进行回顾性队列研究，研究者从数据库中识别出严重的心血管事件（心源性猝死、急性心肌梗死和脑卒中），并通过病历审查验证终点，利用 Cox 回归模型的风险比估计了当前用药患者与非用药患者相比的终点相对风险，最终研究结果表示，与不使用药物相比，使用 ADHD 药物的儿童发生严重心血管事件的风险没有增加<sup>[5]</sup>。

## 2. 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA)

欧盟的方法是将 RWE 置于更广泛的大数据背景中，并以大数据工作组的优先建议为指导，这些建议正在通过大数据指导小组实施<sup>[6]</sup>。2021 年 8 月，EMA 提出到 2025 年 RWE 将广泛使用，并且其价值在各种监管案例

中得到确立的愿景<sup>[7]</sup>，在此工作计划下，EMA 和欧洲药品监管网络建立了数据分析和真实世界询问网络 (DARWIN EU<sup>®</sup>)<sup>[8]</sup>，协调整个欧盟的真实世界医疗保健数据库，提供有关人类使用药物（包括疫苗）的使用、安全性和有效性的及时、可靠的证据。DARWIN EU 将使得 EMA 和欧洲药品监管网络中的国家主管当局能够在药品的整个生命周期中随时使用这些数据。此外，EMA 在 2021 年 9 月发布了《关于登记数据相关研究的指导原则》，聚焦于注册登记数据库建立和评价技术要求，该指南的出台对于放宽真实世界数据来源、规范收集使用真实世界数据具有重要意义。

EMA 和欧洲药物流行病学和药物警戒中心网络 (ENCePP) 合作制定药物流行病学方法学标准指南<sup>[9]</sup>，并通过结构化审查和根据收到的意见定期更新以保持其动态性。2023 年 7 月已更新至第 11 版，该报告评估了迄今为止在监管机构主导的 RWD 研究中获得的经验，例如汲取 COVID-19 疫情期间孕妇队列研究经验并应对新的挑战等<sup>[10]</sup>。

## 3. 日本药品和医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)

日本 PMDA 也发布了一些关

于药物流行病学研究的指导原则和通知，包括利用医疗信息数据库对药物安全性进行评估的药物流行病学研究、使用医疗信息数据库进行上市后监测的基本原则、上市后研究计划、数据可靠性评价等技术指南<sup>[11]</sup>。此外，PMDA 于 2018 年 4 月正式启动了其医疗信息数据库网络 (MID-NET)，这意味着除了 PMDA 和合作医院之外，制药行业和学术界现在也可以使用该数据库进行药物安全性评估。

此外，PMDA 与学术界、厚生省和日本医学研究开发机构在登记数据研究方面合作建立了一个临床创新网络 (Clinical Innovation Network, CIN) 推进支持项目，以进一步利用注册在药物开发中的应用，尤其是在传统随机对照试验不可行的罕见病领域<sup>[12]</sup>。该项目包括“有效利用疾病登记系统促进临床创新网络概念的措施研究”，“确保企业使用患者登记数据的伦理的基本方法”和“利用疾病登记系统的成本负担研究”等研究内容<sup>[13]</sup>，旨在研究伦理、获益风险评价等核心技术问题，通过完善登记数据以降低临床研究的成本。这些研究项目采用跨部门研究团队的形式鼓励使用 RWD 来评估药物监管注册时的安全性或有效性。

#### 4. 国际人用药品注册技术协调会 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)

目前 ICH 还没有定稿的关于药物流行病学研究的指导原则。尽管现行 ICH E2E 指导原则的附录“药物警戒计划”讨论了药物流行病学研究的典型设计，ICH E2E<sup>[14]</sup> 主要关注如何制定一项有效的药物警戒计划，以适当地描述产品安全状况，并提供监测产品的路线图。然而 ICH 近几年的工作中充分考虑到了真实世界证据对于药品研发的价值，在指导原则的修订方面，ICH E8 (R1)<sup>[15]</sup> 和 ICH E6(R2)<sup>[16]</sup> 的修订的考虑已经说明，ICH 计划为非传统试

验制定指导原则，在临床试验中关注数据的可靠性和（或）完整性，目前 ICH 已有 M14《使用真实世界数据进行药品安全性评估的药物流行病学研究：规划和设计指导原则》<sup>[17]</sup> 指导原则处于阶段 1，同时有研究术语等新议题<sup>[18]</sup> 正处于讨论阶段。

### 三、未来研究方向

各国监管机构均重视真实世界证据在药品安全性评价上的应用前景，笔者认为目前未来真实世界证据研究未来将会有以下三个主要方向。

#### 1. 研究框架及方法学的丰富完善

无论何种研究设计，监管决策的基础均是将观察到的疗效或

不良事件准确归因到治疗措施的差异，其本质都是进行因果推断，对于未能采用随机的真实世界研究而言，研究的重点之一是偏倚的识别与处理，除了传统的研究设计和倾向评分等分析方法外，近年来，围绕因果推断、孟德尔随机化、混合研究设计、模仿目标临床试验 (Target Trial Emulation) 设计，目标学习 (target learning) 等多个主题均引起了广泛关注和研究，随着数据基础的不断完善和研究技术的提升，机器学习等对数据量要求较高的研究方法也有可能有所应用，值得一提的是先进监管机构并未完全将真实世界研究与随机对照研究完全割裂开来，而是探索通过混合臂或多臂真实世界研究将随机对照试验 (Random



Controlled Trial, RCT) 与真实世界数据融合起来, 工业界也在探索类似的实践, 促进 RCT 和真实世界研究之间将更多的相互结合、相互补充、相互成就。

## 2. 登记系统等数据源的丰富

高质量适用的真实世界数据是产生真实世界证据的前提条件, 已发布的《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》<sup>[19]</sup>中给出了真实世界数据常见的主要来源, 其中, 注册登记数据库作为真实世界数据的重要来源, 以特定患者为研究人群, 整合多种数据来源, 信息采集较为规范, 对于评价药物的有效性、安全性具有较好的适用性。在真实世界数据源获取较为困难的情况下, 前瞻性的设计、新建立注册登记数据库并对已收集的注册登记数据进行有效的整合、科学合理的评价, 可以丰富真实世界研究的数据来源, 从而解决开展真实世界研究的瓶颈问题。

我国具有数据资源丰富、体量大等战略资源优势地位。国际监管机构近年来对注册登记数据库的关注与日俱增, 当前应积极

总结和借鉴国外监管机构的经验, 有必要在政策红利支持下, 系统提升 RWD 环境和体系建设, 特别是在罕见病用药、儿童用药和中医药等方面, 创建临床创新数据网络建设, 完善数据和研究方法相关的行业规范和指导原则。在登记系统等数据网络的建立过程中, 若研究需构建分布式数据网络从而获取多中心数据, 由于多源数据的结构和类型的复杂性、样本规模和标准的差异性, 使用通用数据模型 (common data model, CDM) 对源数据进行提取、转换、加载将更加高效可溯源, 确保源数据在语法和语义上与目标分析数据库的结构和术语一致, 然而 CDM 在我国的应用尚处于起步探索阶段, 随着数据源的逐渐丰富, CDM 的研发和使用将会更加普遍。

## 3. 回归患者为中心, 在日常诊疗中重视真实世界研究

现阶段开展回顾性的真實世界研究常常面临关键研究信息收集不足、患者随访信息和体验数据缺失等问题, 而部分适应症开展前瞻性真实世界研究则面临随

访时间较长的问题, 真实世界研究收集信息与日常诊疗的脱节增加了研究开展的难度。随着对真实世界数据的价值重视, 在日常诊疗过程中收集患者信息, 有针对性地记录随访结局和患者体验数据将会越来越普遍和节约研究成本, 对于研究者和患者的培训、穿戴式设备的普及、患者报告结局的研发与验证等都有助于真实世界研究进一步回归患者为中心, 在日常诊疗中规范采集真实世界数据, 组织患者参与和将真实世界研究融入常规临床实践中将大大加快我国的真实世界研究步伐。

(收稿日期: 2023-08-07)

(编辑: 王宇润)

### 第一作者简介

赵骏, 男, 硕士, 国家药品监督管理局药品审评中心审评员。专业方向: 新药生物统计学评价研究

### 通讯作者简介

王骏, 男, 博士, 国家药品监督管理局药品审评中心统计与临床药理学部部长, 研究员。专业方向: 新药统计学审评、临床药理审评和一致性评价

### 参考文献



请扫描二维码