

真实世界研究案例总结与思考

Summary and reflection of real – world study cases

衡明莉¹, 钟思睿², 张晨博¹,
孙凤宇¹

(1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076; 2. 国家药品监督管理局 药品审评检查大湾区分中心, 广东 深圳 518000)

HENG Ming – li¹, ZHONG Si – rui²,
ZHANG Chen – bo¹, SUN Feng – yu¹

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China; 2. Guangdong – Hong Kong – Macao Greater Bay Area Center for Drug Evaluation and Inspection, National Medical Products Administration, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China)

作者简介: 衡明莉 (1980 –), 女, 副研究员, 主要从事生物统计学审评工作

通信作者: 衡明莉

MP: 13102028865

E – mail: mingli_heng@163.com

摘要: 在药物研发与监管领域, 真实世界证据正逐渐成为重要组成部分。美国 2016 年通过《21 世纪治愈法案》鼓励美国食品药品监督管理局运用真实世界证据, 欧盟药品管理局也通过相关项目推动真实世界研究发展, 我国 2020 年发布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则》促进了国内该领域的发展。本文通过 3 个具体案例, 对包括回顾性观察性研究、前瞻性随机对照研究、回顾性队列研究的设计及结果展开梳理, 深入探讨其中的统计学关键内容, 并详细说明统计学考虑。总的来说, 真实世界研究虽适用于多种研究目的和设计, 能在 RCTs 难以覆盖的场景发挥作用, 但也存在数据质量不一、潜在偏倚、标准化不足等局限。基于此, 本文强调真实世界研究需结合严谨设计、合理数据治理和先进统计方法, 确保结果科学可靠。设计时要重视偏倚控制, 数据治理要注重适用性评价, 统计分析要以因果推断为核心, 同时建议在方案设计时关注关键统计学问题, 并与药品审评中心沟通达成一致。

关键词: 真实世界研究; 统计学; 研究设计

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.21.024

中图分类号: R97

文献标志码: C

文章编号: 1001-6821(2025)21-3143-04

Abstract: In the field of drug development and regulatory science, real – world evidence (RWE) has progressively emerged as a pivotal component. The United States enacted "the 21st Century Cures Act" in December 2016 to encourage Food and Drug Administration (FDA) to leverage real – world evidence, while the European Medicines Agency (EMA) has advanced the development and utilization of RWE through relevant initiatives. In January 2020, China issued the "Guideline on the Use of Real – World Evidence to Support Drug Development and Review," which has significantly catalyzed the advancement of this domain domestically. This paper examines 3 specific cases encompassing retrospective observational studies, prospective randomized controlled trials, and retrospective cohort studies. It systematically analyzes their respective designs and outcomes, delves into the critical statistical elements involved, and provides detailed insights into the associated statistic considerations. Overall, while real – world research is applicable to a wide range of study objectives and designs and plays a vital role in scenarios where randomized controlled trials (RCTs) are challenging to implement, it is also constrained by issues such as variable data quality, potential biases and inadequate standardization. In light of these challenges, the paper underscores the necessity for real – world research to integrate rigorous study design, robust data governance, and advanced

statistical methodologies to ensure the scientific reliability and validity of the findings. Particular emphasis is placed on bias control during the design phase, the importance of suitability assessments in data governance, and the centrality of causal inference in statistical analysis. Additionally, it recommends that key statistical issues be carefully considered during protocol development and that alignment be achieved with the Center for Drug Evaluation (CDE) to facilitate the generation of high-quality, evidence-based regulatory decisions.

Key words: real world study; statistics; design

真实世界证据可以是药物监管决策证据的组成部分,支持监管决策形成综合、完整而严谨的证据链,从而提高药物研发和监管的科学性和效率。美国于2016年12月通过《21世纪治愈法案》^[1],鼓励美国食品药品监督管理局开展研究并使用真实世界证据支持药物和其他医疗产品的监管决策,加快医药产品开发。欧盟药品管理局于2013年参与的GetReal Initiative项目^[2],致力于开发出收集与综合RWE的新方法,以便更早地用于药品研发和医疗保健决策过程。2020年1月我国《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则》^[3]的发布,极大地推动了国内真实世界研究的发展,本文结合目前审评案例,讨论了真实世界研究中的关键统计学内容,希望能够促进对真实世界研究的深入理解,为高质量地设计、实施、分析和结果解释提供参考。

1 案例分析

1.1 案例1

研究设计 A药为抗肿瘤药,在国外已获批,计划通过一项真实世界研究支持其在国内的获批,该研究采用基于真实世界数据的多中心、回顾性、观察性研究设计,患者的诊疗、疾病的管理、信息的收集等完全依赖于日常医疗实践。在全国范围内选择8家使用A药比较集中的公立医院,收集2015年1月至2018年12月间接受基础治疗联合或不联合A药治疗某病的临床数据,对纳入研究的患者生存随访数据进行分析,以评价A药联合基础治疗某病的有效性。

治疗方式中联合使用A药治疗的为研究组,不联合使用A药治疗的为对照组,从每家中心的所有对照组病例中随机抽取3倍于研究组的数量进行采集,如对照数量不足3倍则全部采集。本研究的主要终点为3年生存(overall survival, OS)率。根据专家、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)临床试验以及文献选择混杂因素,并提供了有向无环图。适用性评价首先从可及性、伦理、合规、代表性、关键变量完整性、样本量和源数据活动状态等维度,对源数据进行初步评价和选择,然后从数据的相关性、可靠性等方面进行评价。主要分析方法:先进行倾向性

评分1:1匹配,然后进行生存分析。敏感性分析:考虑不匹配、不同匹配比例、逆概率加权、偏倚定量分析、缺失数据填补等方法。

本研究共收集25442例。去重及依据排除受试者标准筛选排除23192例(其中包括去重和初步筛选排除4701例,按照具体排除标准对应排除17080例,对照组随机排除1411例),经初步筛选后对2250例患者数据进行了电子数据采集(electronic data capture, EDC)数据采集。在2250例受试者基础上,进一步数据清理后,再次排除319例,最终剩余1931例纳入匹配模型,研究组308例,对照组1623例。基于倾向性评分(propensity score, PS)匹配后(1:1)的患者612例,其中研究组306例,对照组306例。

主要终点在组间比较,主分析结果显示,组间差异有统计学意义,大多数敏感性分析结论与主分析不一致。

统计考虑 ①经PS匹配后,标准化差异仍较大(>20%)的基线变量较多,未进行校正的基线变量(包括经PS匹配后标准化差异仍较大的基线变量)可能影响疗效评价,由于本研究样本量较少,难以将不均衡因素均纳入模型进行校正,因此基线不均衡因素对于终点指标的影响无法全部被校正,可能为疗效评价带来偏倚,主要分析结果可能为有偏结果;②采用定量偏倚分析E值(E-value)评价,结果显示,当未测的混杂与研究分组和结局关联强度指标率比(rate ratio, RR)同时达到1.74时,可以推翻目前研究结论。当前E-value值较小,不能排除未测混杂偏倚的影响;③大多数敏感性分析与主分析结论不一致,结论不稳健。

1.2 案例2

研究设计 B药为升白细胞药,基于前期科学性评估,化疗后24h给药的科学性依据已较为充分,上市后计划通过一项真实世界研究支持其增加适应症,将用药时间由原来的化疗结束后48h使用,扩展到化疗结束后24h使用。该研究采用多中心、前瞻性、随机、开放、平行、干预性、非劣效性试验设计,在接受高危中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)风

险化疗方案的某病患者中,比较化疗后 24 h 和化疗后 48 h 皮下注射 B 药的有效性。主要终点为第 1 化疗周期 FN 的发生率,采用分层随机法对患者进行随机分配。

研究人群 RCT 研究通常在同一瘤种、处于相同肿瘤分期、接受相同化疗方案及既往未曾接受化疗的非髓性恶性肿瘤患者中开展。该研究纳入不同肿瘤分期且不同化疗方案的某病患者作为研究人群。

随访 RCT 研究设计通常设计在每化疗周期内的 D4 ~ D15 每天进行血常规检查以对绝对中性粒细胞计数 (absolute neutrophil count, ANC) 的数据进行收集。根据《中国临床学会 (CSCO) 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南 (2021)》^[4], 化疗后 24 h 使用重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony - stimulating factor, rhG - CSF) 对中性粒细胞发育和分化的调节, ANC 谷值发生在化疗后 7 天左右。为覆盖患者 ANC 谷值, 准确评估患者粒细胞减少风险程度, 本研究按照指南建议规定受试者在每化疗周期第 (5 ± 1) d、第 (8 ± 1) d、第 (11 ± 1) d 和第 (15 ± 2) d 进行血常规检查。

统计考虑 从统计学上来讲, 与随机对照试验相比, 真实世界研究面临的主要问题是混杂因素控制以及由此对结果带来的偏倚, 该真实世界研究采用前瞻性、随机、对照设计且研究终点为客观指标, 能有效地控制混杂因素, 避免偏倚的产生, 为组间比较和疗效评价提供良好的因果推断基础, 该研究为一项真实世界研究的良好实践。

1.3 案例 3

研究设计及结果 C 药为免疫调节剂, 计划基于一项真实世界研究支持其新增适应症, 该适应症为儿科罕见疾病, 同类品种该适应症已在海外获批, 国内无特别有效的治疗方法。申请人用回顾性队列研究的方法, 以研究单位中已归档的某病患者病例为研究对象, 研究者从病例中提取数据, 以仅接受常规治疗患者为对照, 比较接受 C 药 + 常规治疗与常规治疗的组间差异, 主要终点指标为自观察起点至观察终点时间段内的事件发生率。申请人分析时将患者分为 3 组, 组 E 为常规治疗组、组 F 为 C 药 + 常规治疗 (使用药物 C 时间 ≤ 60 d)、组 G 为药 C + 常规治疗 (使用药物 C 时间 ≥ 61 d)。用 Student *t* 检验比较每 2 组间事件发生频率的差异, 结果显示, 组 E *vs.* 组 F: $P = 0.0242 > 0.017$ (总的检验水准为 0.05, 比较 3 次, 每次比较的检验水准为 $0.05/3 = 0.017$); 组 E *vs.* 组 G: $P = 1.60 \times 10^{-6}$; 组 F *vs.* 组 G: $P = 0.2662$ 。

统计考虑 本研究未明确统计学假设, 难以进行统计推断。统计分析方法未考虑混杂因素控制, 数据治理无标准操作规范 (standard operating procedure, SOP)^[5], 由研究者提取数据, 数据提取过程未保持盲态, 可能引入偏倚。本研究结果难以支持其增加适应症。

2 总结与思考

真实世界研究适用于不同的研究目的, 也涵盖了多种研究设计, 在 RCTs 难以覆盖的患者群体或临床场景中发挥重要作用^[6], 是随机对照设计的良好补充, 在药物开发方面有独特的优势, 但应该认识到, 真实世界研究存在一定的局限性, 如数据质量参差不齐、缺乏随机化导致的潜在偏倚、数据标准化和互操作性不足等问题^[7], 真实世界研究在设计、数据治理及分析等方面都面临挑战, 可能存在难以识别或难以控制的偏倚, 从而影响统计推断。因此, 真实世界研究需要结合严谨的研究设计、合理的数据治理和先进的统计方法, 以确保研究结果的科学性和可靠性^[8]。

质量源于设计, 只有良好的设计, 才能产生高质量证据。在进行真实世界研究设计时, 必须高度重视并充分考虑偏倚可能来源, 并制定相应的控制措施。可以在设计时基于暴露至结局相关路径构成的因果关系网络确定合适的协变量, 以便于在统计分析时控制混杂因素; 也可以考虑将随机对照理念引入真实世界研究^[9], FREEMANTLE 等^[10]提出, 适当设计的真实世界试验 (real - world trials, RWTs) 通过选择合适的终点、合理的患者选择和灵活的研究流程, 能够在保持随机化的前提下, 提高研究的相关性和实用性, 从而更好地评估新药的真实疗效; KHOZIN 等^[11]进一步指出, 前瞻性收集的 RWD 支持基于真实世界的临床试验 (pragmatic clinical trials, PCTs), 有助于提高研究的执行效率和患者参与度, 推动肿瘤学临床证据的生成。数据质量直接影响研究结果的可靠性。在数据治理时, 应充分重视适用性评价, 经评价, 若存在缺失数据太多、样本量较少等影响统计推断的问题, 应评估继续进行研究可能面临的风险。真实世界数据的统计分析应以因果推断为核心, 重点解决混杂控制、偏倚处理和结果可解释性问题, 并进行相应的敏感性分析, 从而得到科学的研究结果。总之, 建议在方案设计时关注真实世界研究中的盲态保持、样本量、数据治理、统计分析等关键统计学问题, 并就真实世界研究方案与药品审评中心沟通并达成一致意见^[12-13]。

参考文献:

- [1] GOBLE J A. The potential effect of the 21st century cures act on drug development[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018,24(7): 677—681.
- [2] EGGER M, MOONS K G, FLETCHER C. GetReal: From efficacy in clinical trials to relative effectiveness in the real world[J]. *Res Synth Methods*, 2016,7(3): 278—281.
- [3] 国家药监局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020年第1号)[EB/OL]. 2020-01-07 [2025-09-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200107151901190.html>.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021,26(7): 638—648.
- [5] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》的通告(2021年第27号)[EB/OL]. 2021-04-15 [2025-09-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.
- [6] QI Y, ZHAO K, CHEN N, *et al*. Understanding the landscape and promoting the use of guides for real-world study: A scoping review [J/OL]. *J Clin Epidemiol*, 2024,176: 111551. 2024-10-09 [2025-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39389275/>.
- [7] ZHANG R, WANG Y, LIU B, *et al*. Clinical data quality problems and countermeasure for real world study[J]. *Front Med*, 2014,8(3): 352—357.
- [8] SIMON G E, BINDMAN A B, DREYER N A, *et al*. When can we trust real-world data to evaluate new medical treatments[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022,111(1): 24—29.
- [9] The Food and Drug Administration of the United States. Integrating randomized controlled trials for drug and biological products into routine clinical practice guidance for industry (draft guidance) [EB/OL]. 2024-09-31 [2025-09-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/integrating-randomized-controlled-trials-drug-and-biological-products-routine-clinical-practice>.
- [10] FREEMANTLE N, STRACK T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials[J]. *J Clin Epidemiol*, 2010,63(10): 1053—1058.
- [11] KHOZIN S, BLUMENTHAL G M, PAZDUR R. Real-world data for clinical evidence generation in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017,109(11): x187.
- [12] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行)》的通告(2023年第5号)[EB/OL]. 2023-02-16 [2025-09-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/14aac16a4fc5b5841bc2529988a611cc>.
- [13] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则(试行)》的通告(2023年第6号)[EB/OL]. 2023-02-16 [2025-09-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8b59a85b13019b5084675edc912004f1>.

(收稿日期 2025-09-01)

· 科学文摘 ·

一项布地奈德与沙丁胺醇作为轻度哮喘儿童的缓解剂治疗的开放标签、多中心、优效性、随机对照试验

引自: HATTER L, HOLLIDAY M, OLDFIELD K, *et al*. Budesonide-formoterol versus salbutamol as reliever therapy in children with mild asthma (CARE): A 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2025,406(10511): 1473—1483.

与短效 β_2 受体激动剂(SABA)缓解剂单一治疗相比,联合吸入皮质类固醇福莫特罗缓解剂单一疗法可降低成人哮喘发作率。其在儿童中的相对疗效尚未确定。本研究为一项为期52周的开放标签、平行组、多中心、优效性、随机对照试验,将新西兰的15个临床试验中心使用SABA缓解剂单药治疗5~15岁哮喘儿童随机分配2组(1:1),一组使用布地奈德50 μg 联合福莫特罗3 μg 进行治疗,必要时进行2次,另一组使用沙丁胺醇100 μg 进行治疗,必要时进行2次。主要结局是每位参与者每年的哮喘发作率。从2021年1月28日至2023年6月23日,共筛选382例,最终将360例(94%)参与者随机分配至布地奈德-福莫特罗组179例(50%),沙丁胺醇组181例(50%)。布地奈德-福莫特罗组的哮喘发作年化率显著低于沙丁胺醇组,每例参与者每年的集群调整率为0.23:0.41[相对比率0.55(95%CI 0.35-0.86); $P=0.012$]。布地奈德-福莫特罗组至少发生1次不良事件的参与者人数为162例(91%),沙丁胺醇组为167例(92%)[比值比0.79(95%CI 0.35-1.79)]。在5~15岁轻度哮喘儿童中,布地奈德-福莫特罗缓解剂单一疗法在预防哮喘发作方面优于沙丁胺醇,安全性相似。