

国际药品监管机构真实世界研究行动计划概述

Overview of the international medicines agencies real world research action plan

赵 骏,辛晓娜,王 骏

(国家食品药品监督管理局 药品审评中心,北京
100076)ZHAO Jun, XIN Xiao-na,
WANG Jun(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration,
Beijing 100076, China)

摘要:关注药品监管机构监管科学行动计划对把握监管战略动向具有很高实操价值。本文从数据平台建设、监管科学行动、国际协调3个维度,梳理全球先进监管机构的真实世界研究行动计划与技术关注热点,为研究人员及监管人员提供参考。国际药品监管机构先后建立了 Sentinel、DARWIN EU 及 MID-NET 等数据平台,同时通过与学术机构合作开展课题研究前沿课题,并注重国际协调促进真实世界证据的标准化应用。在前沿课题中关注的技术热点多聚焦数据平台与研究范式创新,关注因果推断的偏倚控制与框架化。真实世界证据的应用逐步扩展至药物全生命周期管理,成为全球药品监管的重要趋势,为中国构建数据平台和创新生态的战略布局提供参考。

关键词:真实世界研究;监管机构;监管科学行动计划**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.026**中图分类号:**R95**文献标志码:**C**文章编号:**1001-6821(2025)08-1196-05

Abstract: This study examines the practical value of regulatory science action plans in identifying strategic regulatory trends. By analyzing real-world research initiatives from leading international drug regulatory agencies through three dimensions—data platform development, regulatory science implementation, and international harmonization—this paper provides critical references for researchers and regulatory practitioners. Internationally, regulatory authorities have established robust data platforms such as Sentinel, DARWIN EU, and MID-NET. Collaborative partnerships with academic institutions have been formed to advance frontier research topics, while concerted efforts toward international coordination aim to standardize real-world evidence (RWE) applications. Current technical priorities focus on innovations in data infrastructure and research paradigms, particularly methodological advancements in bias mitigation and causal inference frameworks. The expanding application of RWE across the entire drug lifecycle marks a pivotal trend in global pharmaceutical regulation. These developments offer strategic insights for China to accelerate the construction of integrated data platforms and cultivate an innovation-driven regulatory ecosystem.

Key words: real world study; regulatory agency; regulatory science action plan

作者简介:赵骏(1990-),男,助理研究员,主要从事新药生物统计学评价的相关研究

通信作者:王骏,研究员

Tel: (010)80995839

E-mail: wangj@cde.org.cn

近年来,真实世界证据在药品全生命周期管理及监管决策中的实践价值日益凸显,真实世界研究受到全球监管机构及国际组织的高度关注,并进行了深入探索。国际药品监管机构先后发布了多项

指导原则,已有多篇文献系统进行了梳理和比较^[1-2],为快速理解和把握监管要求提供了重要参考。然而,现有学术文献少有关注意到更具动态性和实践意义的监管科学行动计划——这些行动计划反映了监管机构在新兴技术探索、资源分配及国际合作方面的策略和倾向,是理解监管政策与技术转化逻辑的重要依据。我国药品监管机构已累计发布9项真实世界研究相关指导原则,并持续开展了药品监管课题,了解国际监管机构的行动计划对于我国总结现有技术经验及在国际化平台上协调具有重要意义。本文从数据平台建设、开展课题研究、国际协调3个维度,梳理全球主要先进药品监管机构的监管科学行动与技术关注热点,供研究人员和监管人员参考。

1 国际主要药品监管机构监管科学行动概述

1.1 数据平台建设

数据资源的可及性与质量是真实世界研究的核心基石,国际监管机构的监管科学实践,亦始于数据资源的建设与治理。

美国药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)长期通过开展上市后研究来监测和评价药物安全性,主要来源是“哨哨系统(Sentinel System)”中的电子健康数据,整合有18家数据合作方(含医疗机构、医保机构及研究所)的信息数据,涵盖超过1亿人的医保数据和药物使用数据,同时还有FDA-Catalyst系统补充提供来自与患者和/或其他报告者的互动数据^[3],Optum, MarketScan, Medicare等商业保险理赔数据库^[4]。FDA通过资助和合作的形式使用以上数据库开展了大量真实世界研究,药品企业也可以通过购买的方式用这些数据开展研究。

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)于2021年启动了数据分析和真实世界查询网络项目(Data Analysis and Real World Interrogation Network, DARWIN EU),旨在构建覆盖全欧盟的多源健康数据生态系统。该项目通过整合电子健康记录、保险理赔数据、疾病注册登记库,为欧盟各国提供疾病、患者群体、药物使用及表现的真实世界证据^[5]。DARWIN EU的技术架构具备2大特点:一是标准化分析框架,为研究人员提供标准化数据和分析工具,简化分析流程并提升结果的一致性;二是隐私增强型计算架构,应用程序在数据合作方本地运行,仅向协调中心共享处理后的结果,保护患者数据隐私并满足欧盟监管要求。该网络在执行落地的5年中,预计将有约380个研究基于该数据网络进行。

日本药品和医疗器械管理局(Pharmaceuticals and

Medical Devices Agency, PMDA)于2018年4月正式推出MID-NET(medical information database network)数据库,该数据库整合了23家医院自2009年以来490万患者的诊疗数据^[6],凭借其丰富的临床数据资源和参与医院的标准化编码程序,为综合分析与跨机构数据的互操作性提供了有力支持。临床创新网络(clinical innovation network, CIN)是日本另一项汇总患者登记数据以改进临床药物开发的举措,该网络通过收集日本现有患者登记信息,并为其构建和发布搜索系统,以便于快速招募筛选患者、作为临床试验中的历史对照数据集,通过促进基于登记数据的临床研究加快创新药物研发^[7]。

1.2 开展课题研究

数据基础设施的完善为循证监管奠定了基础,但监管效能的持续提升更依赖于方法论创新、技术转化与协同的系统性突破。全球的先进监管机构正通过前瞻性的课题研究重塑药品全生命周期管理的技术范式。

FDA同杜克大学合作研究真实世界证据的监管技术概念与技术要求,自2017年至今已发布包括监管框架、真实世界数据质量和相关性、开发研究终点、非干预性研究方法论等15项白皮书^[8]。FDA还通过与哈佛医学院、布莱根妇女医院等医疗机构、杜克大学、耶鲁大学等学术机构和数据公司合作,启动了26项真实世界证据研究项目,如模拟目标临床试验项目、处理潜在偏倚的方法学、可穿戴设备和基于智能手机的移动健康平台用于心力衰竭药物批准的替代终点、哨点系统Sentinel数据进行构建评价终点、为真实世界证据制定数据标准映射到现有通用CDISC标准、应用新颖的统计方法为混合随机对照试验设计开发决策框架等^[9]。FDA在实际审评中针对孤儿药的研发生、新冠疫情中针对疫苗的紧急授权使用、同情用药的扩展获取计划等场景接受真实世界证据^[10]。在基于丰富的商业化数据源和强大的学术智库的支持下,FDA通过实践充分探索真实世界研究的设计与实施,同时并未将随机对照试验与真实世界证据完全割裂,在方法学和实践上推动两者的互补融合^[11]。

EMA将真实世界证据置于更广泛的大数据行动计划中,2021年提出了到2025年将广泛使用真实世界证据并且在各种监管案例中确认真实世界证据价值的愿景^[12]。2023年EMA发布了相关回顾报告,评估了2021-09-01-2023-02-07监管机构主导的真实世界研究案例,分享了成功经验与挑战,涵盖25项DARWIN EU内部研究。EMA仍在持续寻求扩充数据源数量、规模及类型,以丰富DARWIN EU数据

量^[13]。基于以上研究的经验,EMA 提出了加速真实世界证据生成的策略,策略包括建立挖掘现有数据及常规重复研究模型,以及预先计算的可搜索表型库和自动化重复任务,以实现即时大型简单研究。

PMDA 于 2021 年 4 月正式成立真实世界数据工作组(Real World Data Working Group, RWD WG),其核心目标在于深化对真实世界研究相关监管议题的探讨,涵盖数据可靠性标准与方法论等关键领域。该工作组致力于促进真实世界数据在日本监管体系中的融合应用,并为注册数据及方法规划提供专业咨询。此外,工作组持续致力于患者登记数据以及医疗信息数据库的应用研究工作^[14]。

1.3 国际协调

在数据治理框架与监管科学工具快速迭代的背景下,国际协调正通过促进共识构建应对技术异构性挑战,为全球药品监管从孤立行动向协同增效跃迁。

国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonization, ICH)层面,在 FDA、EMA 等机构的积极推动下,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》指导原则处于第 3 阶段,将于 2025 年结束国际协调进入各国实施阶段^[15]。2024 年 6 月,由 FDA、EMA 和加拿大药品监督管理局共同提议,ICH 成员国协调后发布了起草关于利用真实世界数据生成真实世界证据相关指导原则的建议书,重点在于药物的有效性和安全性评估。真实世界数据用于支持上市前药物有效性评价的国际协调即将开展。随着国际各监管机构的实践经验积累,在 ICH 层面形成真实世界证据作为临床研究评价药物有效性的新范式之后,各成员国将面临国际接轨和落地实施的必然趋势。

此外,国际药品监管机构联盟(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA)对观察性研究和真实世界证据的实践应用在新冠疫情时十分活跃,合作开展了疫情期间孕妇队列等研究^[16]。2022 年 6 月,EMA、FDA 和加拿大卫生部在阿姆斯特丹联合举办了 ICMRA 真实世界证据研讨会并发表了联合声明。该声明中,ICMRA 明确了监管合作的四大核心领域,即协调真实世界数据与证据的术语定义,对真实世界数据与证据相关指南及最佳实践的监管一致性进行协调,提升数据可读性,以及增强透明度^[17]。

2 行动计划中关注技术热点

如前文所述,全球先进药品监管机构近年来持续强化真实世界研究的战略优先级。基于其政策框架演进、技术路线图更新及资源倾斜路径的综合性研

判,真实世界研究在监管科学中的实践范式将围绕以下 3 个维度深化演进。

2.1 数据平台建设与研究合作

全球主要监管机构正通过国家级数据基础设施丰富真实世界数据来源和提升质量。美国 FDA 的 Sentinel、欧盟 EMA DARWIN EU、日本 PMDA 的 MID-NET 系统的分布式架构均应用了联邦学习(federated learning)等技术实现跨数据合作方的数据利用。去中心化模型训练机制有利于突破医疗机构间数据孤岛与隐私保护的矛盾,允许参与方在不共享原始数据的前提下完成协同分析。这些平台建设的过程中,通用数据模型(common data model, CDM)映射统一异构数据、联邦学习、智能合约等新技术和方法在不断的 application 发展。

2.2 研究范式的规范与创新

如何用观察性研究数据及与随机对照研究进行有机整合也是国际药品监管机构在探索的热点之一。从真实世界研究中得出可靠的因果推断需要用严格的统计方法,如模拟目标临床试验和估计目标框架,这些方法旨在使观察研究与随机对照研究的方法学严谨性保持一致。FDA 资助的 RCT DUPLICATE 计划中旨在确定用真实世界证据进行监管决策的有效性^[18]。该行动计划中用了 HERNÁN 等^[19]提出的“模拟目标试验框架”,对于设计和解读观察性研究具有重要的参考意义。欧洲也有使用瑞典国家肾脏登记处的数据模拟了 IDEAL 试验以确定真实世界中最佳估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[20]和使用英国临床实践研究数据链的初级保健数据模拟 TORCH 试验的尝试^[21]。此类范式创新面临的核心挑战在于未测量混杂因素的识别与控制,以及对于数据适用性的高质量要求。成功的真实世界证据整合依赖于对研究设计和数据分析保持严格的标准,包括清晰的方案、详细的数据可追溯性和有效的统计方法,以有效控制观察数据中固有的偏倚。

另外,国际药品监管机构也并未将真实世界研究与随机对照研究完全割裂开来,用真实世界数据生成单臂研究的外部对照、含有实用元素的随机对照试验、真实世界数据混合形成研究组和/或对照组等多种研究设计均有利于构建多维证据链。如果能够科学合理地设计策略和因果推断方法,在随机对照研究中有效融合外部信息,在稳健、可靠、完备地控制偏倚风险的同时提高试验效率,加快有效治疗药物惠及患者的速度,具有明显的现实和学术意义^[22]。但融合外部数据仍然存在很多争议和亟待解决的问题,如数

据质量、各类偏倚、疗效异质性等^[23],使外部数据的应用场景和结论有效性等面临挑战和限制。因此,如何完善相关理论方法体系、开发恰当的研究设计与统计分析技术,在控制风险的同时充分有效地融合外部信息,产生高质量的证据,已成为近年国内外新药研发领域的前沿热点问题。

2.3 因果推断的偏倚控制与框架化

对于真实世界数据到真实世界证据的关键环节统计分析也面临着对偏倚识别和控制的需求,阴性对照、双稳健估计、因果路径图等相关技术在学术界早期已有探索。EMA在2023年《基于登记研究指南》中指出,机器学习等先进分析方法可用于混杂控制的敏感性分析探索,由于以上方法的复杂性,监管机构对其应用均持谨慎态度,要求需通过严格验证。

随着机器学习和人工智能等统计方法的发展,FDA还发起了一项包括目标学习框架进行真实世界数据分析的项目(75F40119C10155)^[24],该项目旨在检验目标最大似然估计(targeted maximum likelihood estimation, TMLE)和超级学习(super learning, SL)在临床试验和观察性研究中进行因果效应估计的效果,项目将比较TMLE、SL同倾向评分等方法在不同场景下的分析效果,已构建了由TMLE和SL组成的目标学习(targeted learning, TL)分析框架^[25],用于评估真实世界证据有效性和可解释性。当与清单工具结合使用时,例如PALISADE清单,有助于判断以上分析方法是否能为研究增加透明度。

3 讨论

近年来,大数据的治理和分析方法快速进步,为海量真实世界数据整合及快速分析提供了技术支撑。以DARWIN EU为代表的国际区域研究平台为例,通过标准化的分析流程已能实现即时的大规模研究。随着数据维度的扩展和规模增长,真实世界数据的深度解析为生成高质量的真实世界证据创造了条件,未来将可能进入大数据引导决策的时代。在此背景下,真实世界证据应用将成为监管科学研究中极具战略意义的领域,区域数据平台通过系统化数据治理和持续研究积累,能够深度释放真实世界数据的应用价值,为药品全生命周期研发提供可持续的证据支持。

在我国,构建区域性真实世界数据平台及数据共享机制具有深远意义:研发效率提升与监管范式升级。一方面,此类平台可以通过结构化数据处理快速响应药品研发中的关键问题;另一方面,其有助于赋能去中心化临床试验及以患者为中心等先进理念的融合与实践,进而推动监管决策从“传统临床试验主

导”向“多元证据整合”演进。国际经验表明,研究平台的构建需要协同需求驱动、研究积累、政策扶持和行业推进等关键因素。当前,真实世界证据在药品评价中的深入应用正面临技术革新、法规更新和方法学变革的三重挑战,国际监管机构经验表明,需要加强跨学科合作(如人工智能与生物医学的结合),促进数据共享生态系统的建设。随着大数据被纳入国家生产要素战略,依托本土真实世界数据资源,我国真实世界研究行动计划有望实现数据资源化→证据资产化→决策智能化的阶梯式跨越。

参考文献:

- [1] SARRI G, HERNANDEZ L G. The maze of real - world evidence frameworks; From a desert to a jungle! An environmental scan and comparison across regulatory and health technology assessment agencies [J/OL]. *J Comp Eff Res*, 2024, 13 (9): e240061. 2024 - 08 - 12 [2024 - 10 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39132748/>.
- [2] WANG J, CHEN J, ZHAO J, *et al.* Establishment of RWS guidance reflecting contributions of China to regulatory science [J]. *J Biopharm Stat*, 2024, 34 (6): 864 - 872.
- [3] FDA. About the Food and Drug Administration (FDA) sentinel initiative [EB/OL]. 2006 - 07 - 31 [2024 - 10 - 22]. <https://www.sentinelinitiative.org/about>.
- [4] WANG S V, SREEDHARA S K, SCHNEEWEISS S. Reproducibility of real - world evidence studies using clinical practice data to inform regulatory and coverage decisions [J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13: 5126. 2022 - 08 - 31 [2024 - 10 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36045130/>.
- [5] EMA. The Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU®) [EB/OL]. 2022 - 02 - 28 [2024 - 10 - 22]. <https://www.darwin-eu.org/>.
- [6] PMDA. MID - NET homepage [EB/OL]. 2018 - 04 - 30 [2024 - 10 - 22]. <https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>.
- [7] PMDA. Clinical innovation network homepage [EB/OL]. 2016 - 12 - 31 [2024 - 10 - 22]. <https://cinc.ncgm.go.jp/>.
- [8] DUKE - MARGOLIS. Real - world evidence collaborativewhite papers [EB/OL]. 2017 - 11 - 13 [2024 - 10 - 22]. <https://healthpolicy.duke.edu/real-world-evidence-collaborative-white-papers>.
- [9] FDA. RWD and RWE - focused demonstration projects [EB/OL]. 2023 - 11 - 16 [2024 - 10 - 22]. <https://www.fda.gov/science-research/real-world-evidence/rwd-and-rwe-focused-demonstration-projects>.
- [10] THOKAGEVISTK K, COPPO C, REY L, *et al.* Real - world evidence to reinforce clinical trial evidence in health technology assessment; A critical review of real - world evidence requirements from seven countries and recommendations to improve acceptance [J]. *J Mark Access Health Policy*, 2024, 12 (2): 105 - 117.
- [11] ALIPOUR - HARIS G, LIU X, ACHA V, *et al.* Real - world evi-

- dence to support regulatory submissions: A landscape review and assessment of use cases [J/OL]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(8): e13903. 2024-08-31 [2024-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39092896/>.
- [12] ARLETT P, KJAER J, BROICH K, *et al*. Real-world evidence in EU medicines regulation: Enabling use and establishing value [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(1): 21-23.
- [13] EMA. DARWIN EU® continues expanding its capacity to deliver real-world data studies [EB/OL]. 2024-03-06 [2024-10-22]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/darwin-eur-continues-expanding-its-capacity-deliver-real-world-data-studies>.
- [14] PMDA. RWD WG [EB/OL]. 2021-04-30 [2024-10-22]. <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/rs/0023.html>.
- [15] ICH. ICH Official web site: Multidisciplinary guidelines [EB/OL]. 2021-07-31 [2024-10-22]. <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [16] ICMRA. ICMRA pregnancy and lactation workshop [EB/OL]. 2021-02-09 [2024-10-22]. <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/9february2021>
- [17] ICMRA. ICMRA statement on international collaboration to enable real-world evidence (RWE) for regulatory decision-making [EB/OL]. 2022-07-22 [2024-10-22]. https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2022-07/icmra_statement_on_rwe.pdf.
- [18] FRANKLIN J M, PAWAR A, MARTIN D, *et al*. Nonrandomized real-world evidence to support regulatory decision making: Process for a randomized trial replication project [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(4): 817-826.
- [19] HERNÁN M A, ROBINS J M. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available [J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(8): 758-764.
- [20] FU E L, EVANS M, CARRERO J J, *et al*. Timing of dialysis initiation to reduce mortality and cardiovascular events in advanced chronic kidney disease: Nationwide cohort study [J]. *BMJ*, 2021, 375: e066306. 2021-11-29 [2024-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34844936/>.
- [21] WING K, WILLIAMSON E, CARPENTER J R, *et al*. Medications for chronic obstructive pulmonary disease: A historical non-interventional cohort study with validation against RCT results [J]. *Health Technol Assess*, 2021, 25(51): 1-70.
- [22] LEVENSON M, HE W, CHEN J, *et al*. Biostatistical considerations when using RWD and RWE in clinical studies for regulatory purposes: A landscape assessment [J]. *Stat Biopharm Res*, 2021(15): 3-13.
- [23] HALL K T, VASE L, TOBIAS D K, *et al*. Historical controls in randomized clinical trials: Opportunities and challenges [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 343-351.
- [24] PUTNAM DATA SCIENCES. Targeted learning for analyses of real world data [EB/OL]. 2020-02-05 [2024-10-22]. <https://www.putnamds.com/>.
- [25] GRUBER S, PHILLIPS R V, LEE H, *et al*. Targeted learning: Toward a future informed by real-world evidence [J]. *Stat Biopharm Res*, 2024, 16(1): 11-25. (收稿日期 2024-11-21)

· 科学文摘 ·

决奈达隆与索他洛尔治疗心房颤动患者的临床研究

引自: SINGH J P, *et al*. Dronedarone vs sotalol among patients with atrial fibrillation: A Meta-analysis of retrospective observational databases [J/OL]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2025; S2405-S500X (25) 00143-4. 2025-04-04 [2025-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40272320/>.

决奈达隆和索他洛尔是心房颤动(atrial fibrillation, AF)指南推荐用于类似人群的抗心律失常药物(antiarrhythmic drugs, AAD)。SINGH等评估决奈达隆与索他洛尔治疗AAD初治患者AF的临床疗效安全性。在这项预先指定的非干预性荟萃分析,对来自4个数据库(Optum Clinformatics Data Mart、Merative MarketScan、退伍军人健康管理局电子健康记录和瑞典国家患者登记册)的4项回顾性观察队列研究用一个主方案进行。每项分析都用活性对照剂(dronedarone vs sotalol)模拟目标试验,用原样处理方法的新用户设计。对奈达隆与索他洛尔的主要结局进行分层测试:首先是心血管(cardiovascular, CV)住院的统计学意义,然后是室性心律失常的统计学意义。倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)用于混杂控制,阴性对照结果用于评估残余混杂。通过用Cox比例风险回归评估结果,用固定效应模型进行Meta分析。

本研究纳入决奈达隆和索他洛尔队列在PSM前后的数据库中平衡良好(PSM后平均年龄:62.5~70.9岁;平均CHA₂DS₂-VASc评分1.81~3.15)。安慰剂组结局几乎没有残留混杂的证据。荟萃分析发现:决奈达隆与索他洛尔相比,CV住院率(汇总风险比为0.91,95%置信区间0.85~0.97)和室性心律失常率(汇总风险比0.77,95%置信区间0.69~0.85)均显著降低。

在这项回顾性荟萃分析中,决奈达隆与索他洛尔相比,CV住院率和室性心律失常率均显著降低。