·新药述评与论坛·

从中药全生命周期审视真实世界研究的作用

路　遥[1],王海南[2]

(1 北京中医药大学东方医院,北京 100078;2 国家食品药品监督管理局注册管理司,北京 100038)

[摘要] 真实世界研究接近中医临床诊疗实践,可作为规范收集人用经验数据,形成高质量中药人用经验证据的方法之一。从中药全生命周期审视,真实世界研究不仅有助于选题立项、优化研发策略、缩短研发周期,指导药理毒理研究及临床试验设计、提高研究效率,也可以不断挖掘临床价值、延长产品生命周期。鉴于真实世界数据质量上的缺陷以及利用真实世界数据的方法学有待规范,需要经过数据清理形成可适用的分析数据,并通过规范的方法学设计、严谨的组织实施及合理的统计分析形成真实世界证据,探索用于中药的安全性、有效性评价,来支持已有人用经验的中药新药研发。

[关键词] 真实世界研究;中药;全生命周期;中药人用经验

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)24－2225－03

Examining the role of real-world study from the whole life cycle of Chinese medicine

LU Yao[1], WANG Hai-nan[2]

(1 *Beijing University of Chinese Medicine and Pharmacology Dong Fang Hospital*, *Beijing* 100078, *China*;
2 *Department of Drug Registration*, *National Medical Product Administration*, *Beijing* 100038, *China*)

[**Abstract**] There is high similarity between real-world study (RWS) and the clinical practice of traditional Chinese medicine (TCM). RWS can be used as one of the methods to collect the empirical data of human use normatively, and generate high-quality empirical evidence of human use of TCM. From the perspective of the whole life cycle of TCM, RWS can not only help to choose the subject and set up the project, optimize the strategy of TCM research and develop (R&D), shorten the R&D period, guide the pharmacological and toxicological research and clinical trial design, improve the research efficiency, but also continuously explore the clinical value and extend the life cycle of products. In view of the deficiencies in the quality of real-world data and the methodology for using real-world data needing to be standardized, it is necessary to clean up the data to form applicable analysis data, and form the truth through standardized methodological design, well organized implementation, and reasonable statistical analysis. Exploring the safety and effectiveness of TCM with the real-world evidence would support the research and development of new TCM products with human experience.

[**Key words**] real-world study; traditional Chinese medicine; whole life cycle; human use experience of traditional Chinese medicine

真实世界研究基于真实世界环境背景,接近临床诊疗实践。根据研究目的进行研究设计,筛选获取真实世界数据,形成真实世界证据,可以用于中药人用经验积累,丰富中药审评证据来源。因此,真实世界研究正受到业内普遍关注,监管部门也将其作为促进中药创新发展的改革举措之一,探索引入真

[作者简介] 路遥,女,硕士,副研究员,主要从事临床试验管理研究。联系电话:(010)87689782,E-mail:dfluyao@126.com。

[通讯作者] 王海南,男,研究员,主要从事中药注册管理研究。联系电话:(010)88331023,E-mail:wanghn@nmpa.gov.cn。

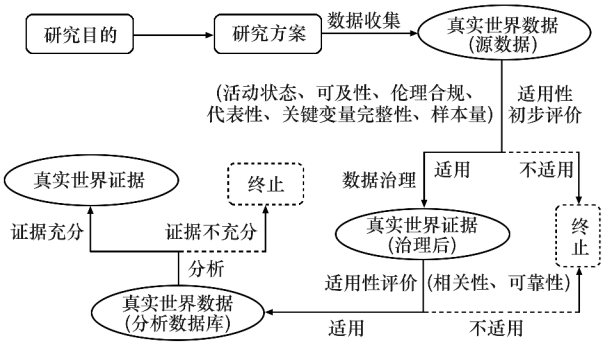
实世界证据用于支持中药新药注册上市[1]。

1 真实世界研究

真实世界研究是指针对预设的临床问题,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据或基于这些数据衍生的汇总数据,通过分析获得药物的使用情况及潜在获益-风险临床证据的研究过程[2]。真实世界研究既不是独立的研究类型,也不能简单等同于观察性研究,作为一种较为复杂的研究设计,可以根据是否进行干预划分为非干预性研究(观察性研究)和干预性研究(实用临床试验,PCT)。在观察性研究中又包括横断面研究、队列研究(前瞻性、回顾性或双向设计)、病例-对照研究及其衍生的巢式对照和病例-队列研究等。作为介于随机对照临床试验(RCT)和观察性研究之间的研究类型,PCT 还可以根据是否采用随机化设计而进一步分类。

2 如何形成真实世界证据

真实世界数据是产生真实世界证据的基础,但并非所有的真实世界数据经分析后都能产生真实世界证据。只有满足适用性的真实世界数据经恰当和充分地分析后才有可能形成真实世界证据[3],支持假设的证据充分才能被认为是有效的真实世界证据(见图 1)。需要注意的是对真实世界数据的具体应用有赖于所要解决的临床研究问题,且所有与产生真实世界证据相关的研究设计、假设以及具体定义,均应事先在研究方案中明确阐述。



数据治理[3]:针对特定临床研究问题,为达到适用于统计分析而对原始数据所进行的治理,其内容至少包括数据提取、数据安全性处理、数据清洗、数据转化、数据质量控制、数据传输和存储等若干环节

图 1 从真实世界数据到真实世界证据

3 真实世界研究在中药全生命周期的作用

新版《药品注册管理办法》[4]引入药品全生命周期管理理念,从中药研发立项、药学药理毒理研究、临床试验、上市后评价的全生命周期审视真实世界研究的作用,不仅有助于选题立项、优化研发策略、缩短研发周期、指导药理毒理研究及临床试验设计,还可以不断挖掘临床价值,延长产品的生命周期。

3.1 研发立项 临床实践是中医经方、验方形成与发展的主要源泉。中药新药的处方在获准上市前即具有一定的临床应用基础,这成为中药新药研发的显著特征之一。通过真实世界观察性研究,可以系统地概括总结在长期临床实践中积累的中医临床诊疗认识、筛选有效处方,在中医药理论指导下,不断完善处方组成及功能主治,并通过规范收集人用经验,总结临床定位、适用人群、用法用量、疗程、临床疗效与安全性,进一步明确中药的临床价值。因此,真实世界研究不仅有助于选题立项,还可以优化研发策略、降低研发成本、缩短研发周期、提高研发成功率。

3.2 药理毒理研究 目前已基本形成共识,动物活性(包括疗效和毒性)并非等同于人体效应,甚至可能因体内过程差别而迥异,因此新药的研发必然是一个逐步选择与淘汰,不断循环优化的复杂过程[5]。对于具有人用经验的中药新药,不仅可根据人用经验对药物有效性的支持程度,适当减免药效学试验[6],还可以通过真实世界研究对临床应用的适应病证、用法用量及疗程加以总结,为制定药理毒理试验研究思路及策略提供依据,比如主要药效学试验及量效、时效关系、安全药理学试验、重复给药毒性试验等,从而提高研究效率。

3.3 临床试验 不具有人用经验的中药新药,往往需要通过一系列探索性临床试验摸索中药的临床定位,临床研究设计带有盲目性,或因疗效不理想、发生安全性问题被终止。真实世界证据不仅可以提供包括疾病的自然史、疾病在目标人群的流行率、标准化治疗的疗效以及与疗效有关的关键协变量在目标人群中的分布和变化等信息,为临床研究设计提供依据,更为普遍的应用是为入选和排除标准、样本量估计的参数、非劣效界值的确定等提供有效的参考依据,有助于对设计合理性的判断[2],还可以通过对大数据的详尽分析,充分考察不同亚组的获益和风险,更精准地定位目标人群,并基于获益和风险确定疗效及安全性指标。

3.4 上市后评价 通过真实世界研究不断挖掘临床价值,可以延长产品生命周期。真实世界研究可以为已获批的中药品种修改说明书提供证据,包括增加或修改适应证、改变剂量、给药方案或者用药途径及增加新适用人群、增加实效比较信息、增加安全

性信息等。在儿童用药等领域,利用真实世界证据支持适应证人群的扩大是药物监管决策可能适用的情形之一[2]。此外真实世界研究能够为中药的二次开发提供新的临床假说,并通过比较不同工艺、不同剂型、不同给药方法的疗效差异,发现改良型新药的临床应用优势和特点。

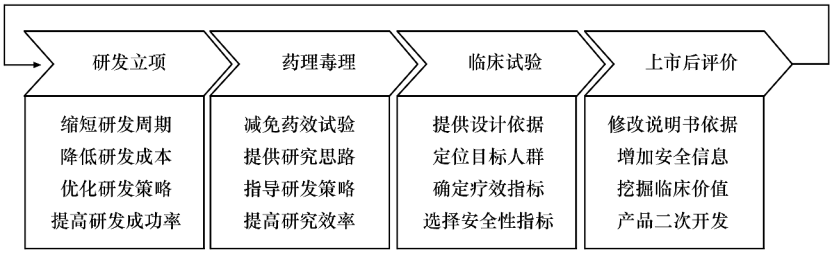


图 2 从中药全生命周期审视真实世界研究的作用

4 真实世界研究面临的挑战

真实世界数据来源于日常所收集的各种与患者健康状况和诊疗及保健有关的数据,相较于 RCT 数据,目前真实世界数据普遍存在数据的记录、采集、存储等流程缺乏严格的质量控制、数据不完整、关键变量缺失、数据标准和数据模型不统一、整合和交换困难等问题,这些数据质量上的缺陷会极大地影响后续的数据治理和应用,甚至会影响数据的可追溯性,对真实世界数据的有效使用形成了障碍[3]。加之真实世界研究的多样性、设计的复杂性、分析方法的高要求和对结果解释的不确定性,利用真实世界数据的方法学有待规范,探索将真实世界证据作为中药注册审批证据面临着巨大的挑战。

鉴于真实世界研究的局限性,不仅需要对源数据各环节进行治理、对源数据及治理后数据的适用性进行评价,使收集的真实世界数据成为满足临床研究目的所需的分析数据,还应当选择合适的对照、进行更全面的效果评价、有效的偏倚控制、恰当的统计分析等规范真实世界研究设计及分析的方法,并在因果推断时注意对混杂效应的控制或调整以避免得出有偏倚的效应估计,尽可能全面、客观、准确、充分地对分析结果进行解释,从而使各相关方达成共识。在一如既往地重视数据合规性、安全性与质量管理体系的基础上,坚持“没有记录就没有发生”的原则,通过引入新工具、新方法、新技术、新标准,真正形成高质量的中药人用经验证据用于中药安全性、有效性评价。

5 结语

遵循中药研制规律,建立中医药理论、人用经验、临床试验相结合的中药特色审评证据体系,是《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》[1]和《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》[7]的具体要求。作为落实“三结合”审评证据体系最重要的环节,中药人用经验是在长期临床实践中积累的用于满足临床需求,具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结[8]。基于临床实践产生的真实世界数据,探索引入真实世界的研究作为规范筛选、收集人用经验数据的方法之一,形成高质量的中药人用经验证据,是建立与中药临床定位相适应、体现其作用特点和优势的疗效评价标准的具体措施。

对已有人用经验中药的临床研发,应根据产品特点、基础研究信息、既往临床实践的有效数据记录等制定恰当的研发策略,选择一种或几种方法进行研究设计,或者根据研究目的与 RCT 交替开展,互相补充,从而建立符合中药特点的研发思路,探索优化中药临床研发的新路径。

[参 考 文 献]

[1] 国家药品监督管理局. 关于促进中药传承创新发展的实施意见[S]. 2020.
[2] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)[S]. 2020.
[3] 国家药品监督管理局. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(征求意见稿)[S]. 2020.
[4] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[S]. 2020.
[5] 陈小平,马凤余. 新药发现与开发[M]. 第 2 版. 北京:化学工业出版社,2017:133
[6] 国家药品监督管理局. 中药注册分类及申报资料要求[S]. 2020.
[7] 国务院. 国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见[S]. 2021.
[8] 王海南. 中药审评审批改革与中药注册分类——2020 第四届中国创新药论坛发言[J]. 中国新药杂志,2021,30(3):193 - 196.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 09 - 17