·新药述评与论坛·

美国 FDA《真实世界证据计划框架》及对我国的启示

董　丽[1,2],连桂玉[1,2],王　闯[1,2],黄先琴[1],陈玉文[1,2],黄　哲[1,2]
(沈阳药科大学 1 工商管理学院,2 药品监管科学研究院,沈阳 110016)

[摘要] 本文旨在为我国使用真实世界证据(RWE)用于药品审批和监管决策制度的建立提供参考。采用文献研究法对美国 FDA 发布的《真实世界证据计划框架》的主要内容进行概述,并对我国相关制度建设进行了分析。为促进利用真实世界研究用于药品监管决策,中国应该发布真实世界研究相关指南或指导原则,应促进数据标准建设和加强共享数据库建设,应广泛介绍示范项目并加强对企业真实世界研究的指导,同时要注意处理利益相关者关系。

[关键词] 美国 FDA;真实世界数据;真实世界证据;启示
[中图分类号] R95　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)11-0980-04

US FDA "Real-World Evidence Program": the enlightenment to China

DONG Li[1,2], LIAN Gui-yu[1,2], WANG Chuang[1,2], HUANG Xian-qin[1], CHEN Yu-wen[1,2], HUANG Zhe[1,2]
(*Shenyang Pharmaceutical University* 1 *School of Business Administration*, 2 *Institute of Pharmaceutical Regulatory Science*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**] This article aims to provide reference for China to use real-world evidence (RWE) in drug approval and regulatory decision-making system. The main content of "Real-World Evidence Program" issued by US FDA was summarized by literature research method, and the construction of related systems in China were analyzed. To promote the application of real-world research for drug regulatory decisions, China should publish guidelines related to real-world research, promote the construction of data standards and shared database, extensively introduce the demonstration projects as well as strengthen the guidance for real-world research of enterprises. And at the same time, the relationship between stakeholders should be paid attention to deal with.

[**Key words**] US FDA; real-world data; real-world evidence; enlightenment

2018 年 12 月 6 日,美国 FDA 重磅宣布《真实世界证据计划框架》,随即引起了世界各国和地区的广泛关注,该框架不仅促进了使用真实世界证据(real-world evidence, RWE)支持药品审批决策的进程,同时为实现该目标提供了一个相对清晰的路线图。

1 《真实世界证据计划框架》的产生背景

FDA 真实世界证据计划是基于《21 世纪治愈法案》制定的,《21 世纪治愈法案》在 FDA 药品审批的相关内容中作出了巨大的调整,在特定情况下允许医药企业提供数据总结及 RWE 而不是完整临床试验的结果作为药品审批的资料,而这些数据总结及 RWE 的来源可以包括观察性研究、保险索赔数据库、患者病历,甚至是坊间数据[1]。在此基础上,FDA 出台《真实世界证据计划框架》,为使用 RWE 支持药品审批决策提供了清晰的路线图[2]。

2 《真实世界证据计划框架》的主要内容

2.1 明确了真实世界数据(real-world data,RWD)和 RWE 的定义及真实世界研究框架 RWD 是从

[基金项目] 国家药品监督管理局药品监管科学研究基地-沈阳药科大学药品监管科学研究院专项基金资助项目(2020jgkx005)
[作者简介] 董丽,女,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:药事管理。E-mail:sydongli@163.com。
[通讯作者] 陈玉文,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:药事管理。E-mail:cywwyc@163.com。黄哲,女,教授,博士生导师,研究方向:药事管理。E-mail:huangzhe2000@sina.com。

传统临床试验之外收集到的患者健康状态或医疗保健服务等相关数据,其收集途径多样,可以实施定期收集。RWE 是通过分析从传统临床试验以外获得的 RWD,产生的与医疗产品的使用及潜在获益或风险相关的临床研究证据。

对真实世界研究范畴进行了规范,并且阐明了如何规避 RWD 的数据质量缺陷问题,实现纳入数据的准确性、完整性和相关性要求,见图 1。

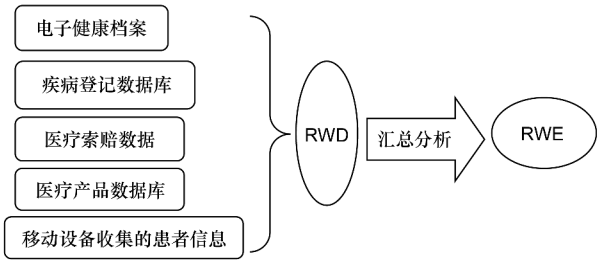


图 1 真实世界研究框架

2.2 明确了 RWE 计划的范围和方案 明确表述了该框架适用于药品和生物制品,概述了 FDA 实施 RWE 的计划方案,主要包括:内部流程、指南开发、利益相关者的参与和示范项目,且阐述了 RWE 目前在药品审批决策中的应用,RWE 可作为前期探索性研究结果,助力传统临床研究的开展,进而间接促进药品审批上市。除了间接作用外,RWE 还可直接影响 FDA 对药品的监管决策过程,主要体现在以下两方面:① 安全性评价,FDA 正在考虑能否利用 2008 年已经启动的涵盖上亿患者信息的“前哨行动”系统,在药品批准上市前开展真实世界研究,指导药品安全性决策。② 疗效评价,FDA 目前仅在肿瘤和罕见病等少数领域,利用 RWE 来促进药品有效性决策。基于真实世界研究产生的 RWE,FDA 可以加速批准相关药的上市,但同时也要求开展传统随机对照试验(RCT)研究以进一步证实药品有效性。

2.3 提出对 RWE 质量评价的要求 在利用 RWE 促进药品有效性审批的过程中,FDA 将主要从数据质量、研究设计以及实施情况三方面对证据质量进行评价。FDA 将重点评价 RWD 的准确性、完整性及与研究问题的相关性,依据具体问题应该具体分析的原则。在数据相关性评价方面,除了判断数据是否与研究问题相关外,还应考虑所收集的数据是否全面以及能否用现有工具进行统计分析。

2.4 列举了支持决策的研究设计类型 在框架中 FDA 给出了 3 类支持“效果”决策的研究设计,即实效性临床随机对照试验(pragmatic randomized controlled trial, pRCT)、非随机单臂试验(single-arm/one-arm trial)和观察性研究(observational study)。并且在计划框架里对于 RWD 和 RWE 的广泛潜在应用进行了分析,见表 1。

表 1 RWD/RWE 在临床研究中的潜在应用

随机干预治疗		非随机干预治疗			非随机/非干预
使用 RWD 元素的传统随机试验		临床实践场景中的试验			观察性研究
RWD 用以评估入组标准/试验可行性	eCRF + 使用 eHR/索赔数据确定的选定结果	实效性临床随机对照试验(eRCT)			前瞻性数据收集
					注册试验/研究前瞻性队列研究
RWD 支持试验地点选择	用于抓取支持性终点的移动技术	使用 eCRF(+/-eHR 数据的 RCT)	使用索赔数据和 eRH 数据的 RCT	采用外部对照的单臂研究	使用现有数据库 病历对照 回顾性队列研究(HC)

eCRF:电子病历报告表,RCT:随机临床对照试验,eHR:电子健康档案

2.5 列出 RWD 转化为 RWE 时需要考虑的因素 FDA 主要考虑的因素包括以下 3 个方面:① RWD 是否适用。② 用于产生 RWE 的试验或研究设计能否提供足够的科学证据来回答或帮助回答监管问题。③ 研究行为是否符合 FDA 的监管要求。

2.6 解释 FDA 在 RWE 计划中监管应该考虑的因素和解决的问题 详细列举了在随机对照试验和观察性研究(包括知情同意和监管)中,识别在将 RWD 用于监管决策时潜在的监管要求适用性问题等内容,评估关于电子源数据使用的现有指南是否充足,以及有关数据标准和实施方面主要包括的内容。同时特别强调利益相关者积极参与的重要性。

2.7 列举了一些示范项目 在这一部分 FDA 列举了几个示范项目,非常清晰地解释了使用 RWE 的方法和过程,对包括数据的要求、RWE 的工具和 RWE 的研究设计等方面的内容进行了示范,这将有

助于指导 RWD 和 RWE 的使用。

3 对我国的启示

FDA 真实世界证据计划基于《21 世纪治愈法案》,旨在评估用于产生“效果 RWE”的 RWD,是否足以支撑已上市药品新适应证的审批,或是满足药品上市后再评价的要求。这样一个影响世界的计划框架同样对我国的 RWE 使用也会起到很大的启示作用,具体可以从以下几点来分析。

3.1 根据已生成支持药品有效性的 RWE 为目的的研究发布指南 FDA 认为采用电子病历系统、移动健康科技手段、电子数据捕捉等新技术可有效提高临床研究效率,但同时必须保证数据源的质量、真实性及可靠性。FDA 分别在 2016 年 12 月、2017 年 6 月及 2018 年 7 月发布了使用电子化知情同意书的问题与解答、临床研究中电子档案和电子签名的使用以及临床研究中的电子数据源等 3 部指南[3-5],用于指导研究者使用电子数据平台产生可靠、透明的 RWD。

随着对真实世界研究的逐步开展,我国也陆续发布了有关的一系列文件,见表 2。

表 2 我国药品监管部门陆续发布的真实世界研究的相关文件

发布时间	文件名称
2018 年 7 月	《关于征求 289 基药目录中的国内特有品种评价建议的通知》
2019 年 5 月	《真实世界证据支持药物研发的基本思考(征求意见稿)》
2019 年 12 月	《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(征求意见稿)》
2020 年 1 月	《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》
2020 年 5 月	《真实世界证据支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(征求意见稿)》

我国在这方面还有待进一步推进,从实践角度出发,应该陆续推出《真实世界证据支持新药注册上市审评技术指导原则》、《真实世界证据支持医疗器械注册上市审评技术指导原则》、《电子源数据使用指南》、《使用真实世界数据和真实世界证据向 NMPA 提交有关药物和生物制剂的文件》等一系列指南性文件,并根据实践需求抓紧时间进行相关指南和指导性文件的起草、征求意见和发布等相关工作。

3.2 确定和评估为使用 RWD/RWE 所需的数据标准和实施策略 FDA 在随机对照试验和观察性研究(包括知情同意和监管)中,识别在将 RWD 用于监管决策时潜在的监管要求适用性问题;评估关于电子源数据使用的现有指南是否充分;电子源数据使用的基础;根据已生成支持药品有效性的 RWE 为目的的研究设计所提出的监管考虑因素发布指南;考虑是否需要其他关于电子源数据使用指南。有关数据标准和实施方面主要包括:确定和评估为使用 RWD/RWE 所需的数据标准和实施策略;确定 RWD/RWE 数据标准与目前 FDA 体系之间的差距;与利益相关者合作,以适应或制定标准和实施策略。

所以根据其经验,我国应考虑是否发布使用电子源数据的标准,有了科学的电子源数据标准,再结合我国医院信息系统(hospital information system, HIS)的运行特点,建立相关数据库,并进行 RWD 的精准收集。同时要充分调研了解采用 RWD/RWE 的数据标准和药品审评以及监管之间的差距,为企业出具一个具有典型案例的指导原则,形成清晰的流程和实施框架图。

3.3 组建数据库以形成更加广泛丰富的数据信息 长期以来,FDA 通过开展上市后研究来监测和评价药物安全性。2007 年《美国食品药品监督管理 2007 修正案》要求 FDA 建立上市后风险识别和分析数据库。在此基础上,2008 年 FDA 正式启动“前哨行动”,并开始建立全国范围内的药品安全性监测电子系统。该系统通过在数据库中主动检索和整合相关信息,实现了对医疗产品上市后安全性的实时动态监测。2018 年 8 月,该系统已与全美 18 家机构建立合作关系,涵盖上亿患者信息。目前 FDA 正在考虑能否利用这一系统,并且着手进行“哨点 5 年战略计划(2019—2023)”的推进,在药品批准上市前开展真实世界研究,指导药品安全性决策。

我国也应该着手进行相关数据库的建设、增加和完善工作,通过搭建大型数据平台搜集更广泛的信息,对于获取 RWD 会非常有利,而且有助于形成合格的 RWE 以用于支持产品上市审批和后期监管。国外的 RWD 研究中,可以根据数据集中不同域涉及的变量而进行有关数据库的分类,例如利用患者 RWD 的研究,可以获得疾病负担、真实世界患者情况、症状负担和疾病生物学等方面的信息;利用治疗 RWD 的研究可以获得治疗可及性、治疗的质量等相关的数据和证据;利用结局 RWD 的研究可以

获得罕见病、罕见病患者群及其结局、结局真实性检验、诊疗质量、患者结局比较和经济学分析等证据[6]。

3.4 加强与利益相关者的合作 利益相关者参与的重要性在计划框架里被提及,并且对于 FDA 真实世界计划的实施是非常重要的,临床医生、医疗系统、相关患者、药企及政策制定者这些 RWE 的利益相关者的协作,是推行真实世界计划的重要组成部分。FDA 的做法是分成 2 个角度去加强合作。

内部利益相关者的合作搭建是基于 FDA 在 2017 年 12 月内部上线的相关网络,目的在于吸纳更多 FDA 员工参与 RWE 的评估,并逐渐在 FDA 内部建立了一个由药品及生物制品审批中心的领导层核心成员组成的 RWE 附属委员会,通过该网络的支持,对于 RWE 有关的研究设计及研究数据的可靠性等问题,在必要时该跨部门委员会的成员会对其有关评估提供建设性意见,该委员会也会就 RWE 的使用及推广给出建议。

对于吸引外部利益相关者的合作方面,FDA 通过举行工作坊的途径来吸引学术机构、患者群体的代表、药企及其他利益相关者积极参与讨论,例如如何应用 RWD 和 RWE 验证产品的有效性等话题,内容涉及非常广泛,包括数据获取、研究设计、统计方法等方面。FDA 已经陆续举行了一系列的面向大众的工作坊,这种途径一方面可以有效推进其真实世界计划的进程,另一方面可以更有效地吸引外部利益相关者的合作,并有助于消除各群体对 RWD 和 RWE 的误读及排斥。

众所周知,RWS 的推行绝不是单方面的行为,我国政府有关部门需要整合所有利益相关者共同参与,对于新药研发和后续使用 RWD 和 RWE 进行上市审批,都需要各利益相关者全面了解 RWS,保证信息公开化和透明化的前提下,有助于对 RWS 相关知识的推广和普及,为日后 RWE 的广泛应用提供保障。

3.5 为企业进行 RWS 提供示范项目并予以指导 在《真实世界证据计划框架》里,提供了几个典型的示范项目,对企业予以指导和学习,包括电子健康档案(EHR)使用的潜力和面临的挑战介绍,以及对创建优质临床/研究记录的多用途设计的示范,对房颤影响因素的大型随机试验的示范项目进行介绍和评估非干预设计等。所以我国药品监管部门也应该进行示范项目的介绍和指导,因为这是对 RWD 和 RWE 应用的探索和实践,需要不断地积累经验,逐渐完善,企业可以通过研究示范项目进行相关学习并进行 RWS。

2020 年 3 月 26 日,国家药品监督管理局(NMPA)网站上发布了美国艾尔建公司“青光眼引流管”在我国获批上市的信息,这是我国首个使用境内 RWD 获得 NMPA 批准上市的医疗器械产品,并且通过该成功案例,我国也提出进一步探索将临床 RWD 用于医疗器械产品注册的计划,早在 2019 年 6 月,NMPA 就与海南省政府启动了海南临床 RWD 应用的相关试点工作。该获批产品是第一个试点的成功案例,通过使用在海南博鳌乐城先行区收集的临床 RWE 进行人种差异评价,并在注册时使用了该 RWE 作为支持材料,成为国内首个通过该途径获批的产品。以上案例的实施和推广会给企业进行 RWS 提供指导性作用[7]。

4 结语

《真实世界证据计划框架》是将 RWD 和 RWE 更全面科学地用于药品监管模式的路线图,也是世界其他国家和地区从事这方面探索的参考之一,我国药品监管部门要不断地深入挖掘 RWE 的潜在应用价值,并且能够更加灵活地运用到监管决策中,同时给予企业一定的指导,更好地运用 RWE 进行研究工作的设计,尤其是对于中药的相关审评和监管,可以让其发挥更大的潜在作用。

[参 考 文 献]

[1] 114TH CONGRESS. H. R. 34-21st Century cures act[EB/OL]. (2016 - 12 - 13)[2020 - 06 - 02]. https://www.congress.gov/bill/114th-congress/housebill/34.

[2] SHERMAN RE, ANDERSON SA, DAL PAN GJ, *et al*. Real-worldevidence-What is it and what can it tell us? [J]. *N Engl J Med*, 2016,375(23):2293 - 2297.

[3] US Department of Health and Human Services. Use of electronic informed consent questions and answers[EB/OL]. (2016 - 12 - 15)[2020 - 06 - 02]. https//www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm436811.pdf.

[4] US Department of Health and Human Services. Use of electronic records and electronic signatures in clinical investigations under 21CFR part 11-questions and answers[EB/OL]. (2017 - 07 - 01)[2020 - 06 - 02]. https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance-regulatoryinformation/guidances/ucm563785.pdf.

[5] US Department of Health and Human Services. Use of electronichealth records in clinical investigations[EB/OL]. (2018 - 07 - 01)[2020 - 06 - 02]. https//www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCom-pliance Regulatory Information/Guidances/UCM501068.pdf.

[6] 李侗桐. 利用真实世界数据做好研究,来看诸多经典研究实例[EB/OL]. (2019 - 03 - 30)[2020 - 06 - 02]. https://www.sohu.com/a/304898951_489312.

[7] 国家药品监督管理局. 我国首个使用境内真实世界数据的医疗器械产品获批上市[EB/OL]. (2020 - 03 - 26)[2020 - 06 - 02]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2176/376070.html.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 10 - 29