·新药述评与论坛·

真实世界证据与随机对照试验证据比较研究

张　喻[1,2],曲　艺[1,2],董　丽[1,2],孟令全[1,2],黄　哲[1,2],陈玉文[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] 大样本双盲的随机对照试验(RCT)结果历来代表循证医学临床证据的最高等级,但它无法解决所有的临床研究问题,因此基于真实世界研究(RWS)视角下的真实世界证据(RWE)得到了迅速发展。本文通过对比生成真实世界证据与随机对照试验证据在数据来源、内外部有效性、证据等级、应用范围、试验设计、实施要素、实施成本中的差异,旨在为真实世界证据的进一步应用发展提供参考。

[关键词] 真实世界数据;真实世界证据;随机对照试验证据
[中图分类号] R972.6　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)11-0971-05

A comparative study of real-world evidence and randomized controlled trial evidence

ZHANG Yu[1,2], QU Yi[1,2], DONG Li[1,2], MENG Ling-quan[1,2], HUANG Zhe[1,2], CHEN Yu-wen[1,2]
(*Shenyang Pharmaceutical University* 1 *School of Business Administration*, 2 *Shenyang Pharmaceutical University/Institute of Pharmaceutical Regulatory Sciences*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**] Results from large-sample double-blind randomized controlled trial (RCT) have always represented the highest level of evidence-based medicine clinical evidence, but it cannot solve all the clinical research problems, thus real-world evidence (RWE) based on the perspective of real-world research (RWS) has developed rapidly. This paper aims to provide reference for the further application and development of RWE by comparing the differences between RWE and randomized controlled trial evidence in data source, internal and external effectiveness, evidence level, application scope, experiment design, implementation elements and implementation cost.

[**Key words**] real world data; real world evidence; randomized controlled trial evidence

2020 年 1 月 7 日,国家药品监督管理局(NMPA)发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》,3 月 26 日,运用临床真实世界证据(RWE)首个批准艾尔建公司关于青光眼引流管 Xenxen®(赞宜®)产品的注册;4 月 10 日,“博鳌乐城真实世界数据研究创新中心”在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区揭牌成立,从中可以看出 RWE 已成为当下研究的热门话题。从循证临床医学角度来看,与 RWE 相对应的是随机对照试验证据,由于 RWE 存在许多优势,近年来发展迅猛,但其研究处于初期,仍存在许多问题[1-2]。

1　真实世界数据(RWD)和 RWE

至今,国际上对 RWD 与 RWE 的单一定义尚未达成一致[3]。早在 2016 年 12 月美国国会通过《21 世纪治愈法案》,对 RWD 以及 RWE 进行了相关的定义,2018 年 12 月美国 FDA 发布的《FDA 真实证据框架》又对 RWE 进行新的定义[4]。紧随其后例如欧盟、日本[5]以及我国有关部门也做了相关概念的界定[6],详见表 1。

[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] 张喻,男,硕士研究生,研究方向:药事管理。E-mail:1292488912@qq.com。
[通讯作者] 陈玉文,男,教授,博士生导师,研究方向:药事管理。联系电话:(024)23986552,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。

表 1 主要国家对 RWD 和 RWE 的相关定义

监管机构(国家)	RWD	RWE
国会或 FDA(美国)	与患者健康状况和/或卫生保健提供有关的数据,这些数据通常从各种来源收集而来。包括来自电子健康记录(EHRs)的数据、医疗索赔和账单数据、产品和疾病注册表以及患者生成的数据(2018 年 12 月)	关于随机临床试验以外来源的药物的使用或潜在利益或风险的数据(2016 年 12 月,美国国会);从真实世界的数据分析中得出的关于医疗产品的使用和潜在利益或风险的临床证据(2018 年 12 月,FDA)
EMA (欧盟)	在随机临床试验之外收集的保健相关数据	来自登记处、电子健康记录和保险数据的证据
PMDA(日本)	医疗机构以电子方式产生和存储的数据	目前还没有官方的定义
NMPA(中国)	来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据(2020 年 1 月)	对适用的真实世界数据进行恰当和充分的分析所获得的关于药物的使用情况和潜在获益-风险的临床证据,包括通过对回顾性或前瞻性观察性研究或者实用临床试验等干预性研究获得的证据(2020 年 1 月)

PMDA:日本药监局

2 RWE 与随机对照试验(RCT)证据比较

2.1 数据来源

RCT 证据的数据则源自通过随机对照试验产生的数据,通过随机化、双盲、严格的纳排标准将试验的偏倚降到最小。而 RWE 数据总体而言来自 RWD,如电子健康记录(EHRs)的数据、医疗索赔和账单数据、产品、疾病注册患者生成的数据以及观察性研究和实效性临床试验(PCT)根据临床试验依据研究设计收集到的数据,但目前各个国家对 RWD 来源并没有统一的标准,且在数据收集方面存在较大的偏倚[7-9]。

2.2 内外部有效性

2.2.1 RWE 具有更好的研究外部有效性,但内部有效性不足 RWE 更加关注临床实践,是在真实世界更加广泛的人群中进行探讨,应用的是更加常用的数据收集系统,通过最大限度地提高内部有效性的过程,临床试验更有可能包括更好的表现状态和较少共病的患者,最终更大程度和更广泛地收集到临床数据,具有较高的外部有效性[10]。然而 RWE 研究中因为容易受到数据偏倚的影响,同时对其来源于基础数据的 RWD 也存在不完整或缺失的可能,例如与特定研究问题或研究相关的必要或重要潜在数据元素,这最终增加了不可测量的混淆可能性,导致其内部有效性不足[11]。

2.2.2 RCT 证据具有更好的研究内部有效性,但外部有效性不足 RCT 通常是在标准化双盲条件下,在一个偏倚和/或混杂因素最小化的狭隘人群中,比较干预组和对照组或安慰剂组的有效性和安全性。在 RCT 中,偏倚不是一个特别关注的问题,因为随机化分组、严格的纳排标准以及设置对照组将试验过程中的偏倚降到了最低,这使得其具有较高的内部有效性。通过最大限度地提高内部有效性的过程,临床试验更有可能包括更好的表现状态和较少的共病患者[12-13]。同时由于 RCT 缺乏普遍性,由于不确定的证据转移到更广泛的患者群体,其研究报告的结果有限地外推到日常临床实践中观察到的不同患者和治疗环境。RCT 还往往低估长期毒性,很少延伸探索某些研究主题,如对新药物或干预措施的面对面比较,对各种临床结果的分析,尤其较少提及长期和生活质量参数的分析,此外,大量的 RCTs 只关注替代参数,而不是临床化的临床参数[14]。

2.3 证据等级

RWE 与随机对照试验证据在循证等级方面具有一致性。基于多数人对“证据等级”存在一种固有观点,一直认为 RWE 的可信度与 RCT 研究产生的证据相比较弱。对此,2011 年英国制药工业协会明确提出,RWE 与 RCT 证据是相互补充的关系,两者在“证据等级”中处于相同的地位,因此两者在循证医学上的证据等级上具有一致性[15]。实际上,研究问题决定研究设计,没有任何一种研究设计可以解决所有研究问题,因此也就不存在任何一种研究设计绝对优于其他设计[16]。

2.4 应用范围

传统的 RCT 研究产生的证据只是用于评价药品上市前或某种治疗方法的安全性和有效性,而 RWE 展示了上市后的证据,越来越多的人对监管机构使用 RWE 来评估药物治疗的安全性和有效性产生了兴趣[17-18]。RWE 的主要需求与机会见表 2。

表 2 RWE 的主要需求和机会

重要领域	举例
药械监管部门监管决策	制定支持新适应证的治疗策略
	对于医疗器械上市前的审评审批提供新的依据
	上市后监测,以监测药物安全性和检测不良事件
	加快国外药械在本国的上市审批审评
	对 RCT 证据进行补充
测量批准后的安全性和有效性	整合多种 RWD 研究设计,利用现代统计方法更好地评估治疗效果
	比较效力与效果的差异
	建立最佳实践、指导方针和报告标准
	跟踪加速批准和替代终点试验,以了解对传统终点的长期影响
未来疗法的发展	确定目前治疗和临床试验服务不足的人群
	发现可能受益于新的治疗模式的疾病亚型或潜在患者亚群
	促进在不同临床地点的试验招募,并在未来的研究中纳入不同的人群
衡量医疗保健的价值和质量	确定基于价值的药物报销
	评估临床指南的严格程度,以及指南是否会带来积极的结果

2.5 试验设计

2.5.1 RWE 试验设计 RWE 同样可以通过不同的研究类型获得,如观察性临床研究和 PCT[19]。① 观察性研究是从传统临床试验以外的来源产生一些有用的 RWE,是一种非介入性研究设计,即在医疗护理的背景下收集患者数据,其中包含回顾性观察性研究和前瞻性观察性研究:回顾性观察研究确定一个人群,并根据研究开始前产生的历史数据确定治疗类型;前瞻性观察研究在研究开始时就确定了对象的入选标准。② 实用性临床研究又称实操/实效临床试验,指尽可能接近临床真实世界环境的临床试验,是介于 RCT 和观察性研究之间的一种研究类型,Patsopoulos[20] 总结了关于 PCT 设计的特点如下。

① 没有纳入或排除标准。② 实践者不受如何应用实验性干预的指导方针的限制。③ 实验干预被所有的实践者应用,因此覆盖了临床设置的全部。④ 最好的替代治疗是用于比较,没有限制他们的应用。⑤ 比较治疗适用于所有的医生,涵盖临床设置的全部。⑥ 没有正式后续随访约束。⑦ 主要的结果是一个临床意义的结果,不需要广泛的培训来评估。⑧ 目前还没有改善或改变试验性或比较治疗依从性的计划。⑨ 没有特别的策略来激励从业者坚持试验的协议。⑩ 该分析以一种意图治疗的方式包括所有参与者。

2.5.2 RCT 试验设计 RCT 是一种研究性研究,其中受试者被前瞻性地分配到 1 个或多个干预措施,以评估干预措施对健康相关结果的影响。传统的临床试验通常由与常规临床实践分离的研究基础设施支持,其设计目的是控制可变性和最大限度地提高数据质量[21]。

从中可以看出,RWE 试验设计与传统的 RCT 研究设计存在明显的不同。以 PCT 设计为例,与 RCT 试验差异主要体现在以下几点:① 从试验的随机化角度,与 RCT 相比 RWS 的实施同样可以应用随机化,如 PCT,其中随机主要用于将受试者的基线资料进行均衡,而后续的随访方式以及临床观察均符合真实世界临床实践。② 从患者选择以及治疗角度,PCT 所选择的受试人群为该治疗措施欲施加的全部人群,尽可能保证了研究的外部真实性,PCT 是一种用于衡量某种治疗方案在日常临床实践中的效果,而 RCT 是用来衡量某种治疗方案在理想实验条件下对严格符合受试条件的受试者的治疗效能。③ 从是否设立安慰剂做对照组,PCT 所应用的干预手段均为临床实践当中所应用的治疗方式,通常为一整套的干预措施,所选择的对照也是另外一种干预措施,而不会应用安慰剂[22-23]。

2.6 实施要素

在研究实施方面,RCT 专注于药物的有效性,RWE 则专注于流行病学下有效性、安全性、成本效益以及该药物有关的治疗方法。两者在研究实施要素存在较大的差异,特别是对于治疗方案、研究者主体、临床结局有一定的区别[24-25],见表 3。

表 3 RWE 与 RCT 研究试验实施要素区别

试验实施要素	RWE	RCT
研究主体	许多医务人员	主治医师
治疗方案	个体化,可参照方案多	对照研究,方案有限
临床结局	直接临床终点	次要终点
试验环境	真实环境	试验设定下的环境
样本量	相对较大	相对较小

2.7 实施成本

2.7.1 RWE 节省经费 许多 RWE 相关的成本都是预先支付的并且用于开发计费和临床信息系统(EHRs)。因此,使用可用数据存储库的成本大大低于即使是最实用的临床试验所需的成本。此外,用于 RWE 的数据收集机制可用于多种目的,包括促进质量改进,并为未来的随机研究形成基础设施[26-27]。

2.7.2 RCT 证据生成更耗时耗资 RCT 从研究构思到研究开始的平均时间通常是几年,从开始到报告主要结果的时间长达 10 年。目前估计,进行第三阶段药物注册试验的成本约为 1 900 万美元,2016 年的一份报告估计,通过使用 RWE,制药公司每年可以节省 10 亿美元[28]。随着人力资本和原料药成本的不断上涨,在不提高药品价格的情况下继续创新的外部压力越来越大,制药公司给出的反应是继续削减成本,这是一种自我限制的做法,真正的目标是提高效率和生产力,而 RWE 是一个推动者。某项研究中发现每 10 个临床试验中就有 7 个遇到了注册障碍,而且每增加一个投入市场,每多花 1 周时间进入市场,销售额就会减少 30 万美元[29]。

3 结语

通过对 RWE 与 RCT 证据进行比较研究,RWE 在试验外部有效性、应用领域以及实施成本方面存在一定的优势,但对于试验内部有效性以及实验方案设计的规范性同样存在一定的局限性。在将 RWE 应用于相关领域提供证据的过程中,需要在数据的可适用性、试验设计的合理性、试验实施过程的严谨性等多角度考虑制定完善配套的规章制度。早在 1954 年 Meldrum[30] 开展一项关于评价脊髓灰质炎疫苗有效性及安全性的研究,便已部分采用了干预性真实世界研究的研究设计。我国学者谢雁鸣等[31] 于 2010 年首次采用了真实世界研究探讨中药上市后临床再评价中应用前景,但直到 2020 年我国才颁布相关指导办法,相对于欧美在规章制度方面存在一定的滞后性,需要加强 RWE 规章制度的建设发展。

[参 考 文 献]

[1] BURCU M, DREYER NA, FRANKLIN JM, *et al*. Real world evidence to support regulatory decision aking for medicines: considerations for external control arms[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,2020,29(10):1228-1235.

[2] O'LEARY CP, CAVENDER MA. Emerging opportunities to harness real world data: An introduction to data sources, concepts, and applications[J]. *Diabet Obes Metab*,2020,22(Suppl 3):S3-S12.

[3] SNYDER JM, PAWLOSKI JA, POISSON LM. Developing real-world evidence-ready datasets: time for clinician engagement[J]. *Curr Oncol Rep*,2020,22(5):45.

[4] WU J, WANG C, TOH S, *et al*. Use of real world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States: current status and future directions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020,29(10):1213-1218.

[5] BAUMFELD ANDRE E, REYNOLDS R, CAUBEL P, *et al*. Trial designs using real-world data: the changing landscape of the regulatory approval process[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020,29(10):1201-1212.

[6] 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)[EB/OL].[2020-01-07].http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/373175.html.

[7] KLONOFF DC. The new FDA real-world evidence program to support development of drugs and biologics[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2020,14(2):345-349.

[8] TSENG HF, SY LS. Use of real-world evidence to evaluate the effectiveness of Herpes zoster vaccine[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(Suppl 2):S63-S67.

[9] SABRINA M, FRAENCE G, ANTJE G, *et al*. Primary data, claims data, and linked data in observational research: the case of COPD in Germany[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):161.

[10] 李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3):342-345.

[11] BRECKENRIDGE AM, BRECKENRIDGE RA, PECK CC. Report on the current status of the use of real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) in drug development and regulation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019,85(9):1874-1877.

[12] 田磊, 岳彩宾, 管欣,等. 真实世界研究与随机对照试验在临床实践及卫生决策中应用的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3):274-277.

[13] 周智广. 浅谈真实世界证据的意义与实施[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(10):695-696.

[14] KLONOFF DC. The expanding role of real-world evidence trials in health care decision making[J]. *J Diabet Sci Technol*,2020, 14(1):174-179.

[15] FLOSSMANN E, ROTHWELL PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies[J]. *Lancet*, 2007, 369(9573): 1603-1613.

[16] LONJON G, BOUTRON I, TRINQUART L, *et al*. Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(1):18-25.

[17] BOWRIN K, BRIERE JB, LEVY P, *et al*. Cost-effectiveness analyses using real-world data: an overview of the literature[J]. *J Med Econ*, 2019,22(6):545-553.

[18] BHATT A. Conducting real-world evidence studies in India[J].

Perspect Clin Res, 2019,10(2):51 - 56.

[19] CHAN K, NAM S, EVANS B, *et al*. Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: the Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(1): e032884.

[20] PATSOPOULOS NA. A pragmatic view on pragmatic trials[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2011,13:217 - 224.

[21] FRANKLIN JM, 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.

[22] BEAULIEU-JONES BK, FINLAYSON SG, YUAN W, *et al*. Examining the use of real-world evidence in the regulatory process[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020,107(4):843 - 852.

[23] SUVARNA VR. Real world evidence (RWE)-are we (RWE) ready? [J]. *Perspect Clin Res*, 2018, 9(2):61.

[24] HAMPSON G, TOWSE A, DREITLEIN WB, *et al*. Real-world evidence for coverage decisions: opportunities and challenges[J]. *J Comp Eff Res*,2018,7(12):1133 - 1143.

[25] VEGA SJ, RÍOS RM, DAYI H, *et al*. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized-controlled versus observational studies[J]. *Curr Med Res Opin*,2018,34(3):501 - 515.

[26] WISE J, ANGELI MÖLLER, CHRISTIE D, *et al*. The positive impacts of Real-World Data on the challenges facing the evolution of biopharma[J]. *Drug Discov Today*,2018,23(4):788 - 801.

[27] 徐菲,蒋蓉,邵蓉. 基于全球价值链视角下的我国医药产业发展水平测度[J]. 中国新药杂志,2021,30(8): 680 - 684.

[28] OLSON MS. Can real-world evidence save pharma US $1 billion per year? A framework for an integrated evidence generation strategy[J]. *J Comp Eff Res*,2020,9(2):79 - 82.

[29] REYNALDO M, DAVID J, SYLWIA B, *et al*. The inclusion of real world evidence in clinical development planning[J]. *Trials*, 2018,19(1):468.

[30] MELDRUM M. A calculated risk: the Salk polio vaccine field trials[J]. *BMJ*,1998,317: 1233 - 1236.

[31] 谢雁鸣, 毛平, 田峰. 真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3):324 - 327.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 11 - 29