



真实世界数据和上市后药品安全监测

林厚文

上海交通大学医学院附属仁济医院



真实世界数据来源于真实医疗环境

真实世界数据（ RWD, real world data ）即**从传统临床试验之外的来源收集的数据**。是通过多种途径获得的，与患者健康状态和医疗行为相关的数据。包括电子病历、电子健康档案、医保数据、出生死亡登记以及医疗保健系统之外的数据，如通过移动技术等收集到的数据等。

电子病历

电子健康档案

移动设备终端

医保数据

出生死亡登记

.....



ANALYTICS

医疗大数据

真实世界数据

真实世界数据数量非常庞大，数据质量的优劣直接决定了后续研究中产生的真实世界证据的真实性，因此如何获得**高质量的真实世界数据**是真实世界研究的一个最核心的问题。

可及性

各政府部门、医疗场所、社会机构掌握 → 去隐私后共享

异质性

数据的采集目的不同

完整性

数据分散，异质性高 → 评估&处理

准确性

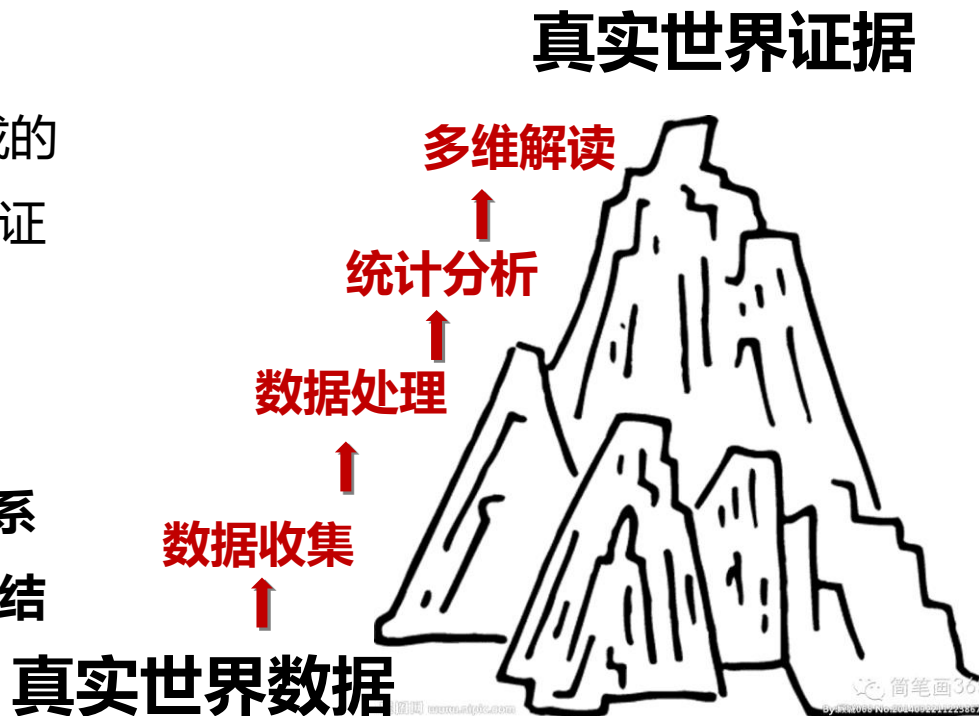
完整性、准确性欠缺

真实世界证据

真实世界证据 (RWE, real world evidence) 是基于真实世界数据分析形成的与医疗产品使用、获益及风险相关的临床证据。

真实世界数据 ≠ 真实世界证据。

真实世界数据通过**严格的数据收集**、**系统的处理**、**正确的统计分析**以及**多维度的结果解读**，才能产生真实世界证据。



真实世界证据得到FDA, NMPA的政策支持

- 2016年，美国国会通过了《21世纪治愈法案》，法案明确了FDA可以在合适情况下使用真实世界数据，作为**医疗器械及药品上市后研究及新适应证开发的审批证据**。
- **国家药监局 (NMPA)2020年的1号文件**：1月7日，国家药监局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》**真实世界证据可用于支持药物监管决策**，包括为**新药注册上市提供有效性和安全性证据**，为已上市药物的说明书变更提供证据，为药物上市后要求或再评价提供证据等。

真实世界数据的十大来源

- 卫生信息系统
- 医保系统
- 疾病登记系统
- 国家药品不良反应监测哨点联盟
- 自然人群队列和专病队列数据库
- 组学相关数据库
- 死亡登记数据库
- 患者报告结局数据
- 来自移动设备端的数据
- 其他特殊数据源



医疗大数据

主要来源



新来源

可穿戴设备

真实世界证据首次用于FDA用药批准，能否成为医药信息化的新浪潮？

2019年4月4日，基于真实世界数据，FDA批准了辉瑞的**爱博新（Ibrance）**的一项新适应症：与芳香化酶抑制剂或氟维司群（fulvestrant）联合，可用于治疗患有HR +、HER2- **转移性乳腺癌的男性患者**。

FDA
批准依据

美国电子健康记录数据

IQVIA保险数据库

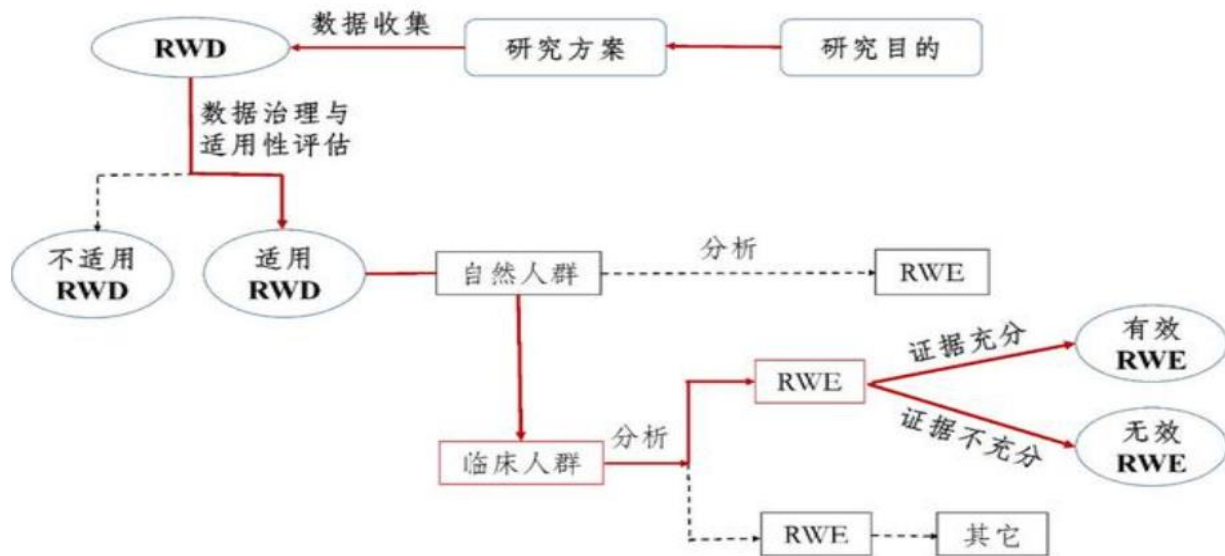
Flatiron的乳腺癌数据库

辉瑞全球安全性数据库

真实世界的男性
患者的用药数据

真实世界研究

真实世界研究（RWS, real world study）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（**真实世界数据**）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-风险的临床证据（**真实世界证据**）的研究过程。



真实世界研究路径

真实世界研究不等同于观察性研究

Real-world evidence is defined as the analysis of RWD in a study designed with a high degree of pragmatism, regardless of study type.

- Real-world evidence can be generated from **any study design** as long as the data source **is from routine care and the design is highly pragmatic**, meaning the trial design and conduct closely approximate the eventual use of the product in clinical practice. Therefore, **RCTs performed within the health care system, such as the TASTE trial, are considered a source of RWE. Research studies are either interventional or noninterventional (observational).**

- 干预性研究数据：实用性随机临床研究（pRCT）
- 观察性研究数据：前瞻性注册登记研究（Registry）
- 非研究数据：医院电子病历（electric medical record）；理赔数据库（Claim）；公共卫生调查（糖尿病患病率）；公共健康监测（药品安全监测）；出生/死亡登记

真实世界研究与RCT的区别

特点	随机对照临床试验	真实世界研究
研究目的	以效力研究为主	研究目的多样，包括效果研究
研究人群	理想世界人群， 严格的入排标准	真实世界人群， 较为宽松的入排标准
样本量	根据统计学公式推算获得， 样本量较少	根据真实数据环境或统计学公式推算获得， 样本量可大可小
研究时间啊	较短 (多以评估结局指标为终点)	短期或者长期 (以获得所有治疗以及长期临床结局为终点)
研究结果	内部有效性高	外部可推性强
研究设计	随机对照； 前瞻性研究	随机或非随机抽样，也可观察 可前瞻，也可回顾
研究实施场景	理想世界； 高度标准化的环境	真实世界；医疗机构、社区、家庭
数据	标准化，收集过程较严格规范	来源多样，异质性高

RWS 与随机对照临床试验 (RCT) 是互补的关系，并不对立

真实世界研究

真实世界研究将成为**药品临床应用、医保制定、决策制定**等各方参考的重要依据。

- (1) 为**新药注册上市**提供有效性和安全性的证据；
- (2) 为已上市药物的说明书变更提供证据；
- (3) 为药物上市后要求或再评价提供证据；
- (4) 名老中医经验方、中药医疗机构制剂的人用经验总结与临床研发。

真实世界研究可应用于**创新技术、器械及药品全生命周期的各个阶段**，尤其是涉及到**罕见病及中医药**等方面，其最终目的是使**患者和药企**等各个利益相关方都能受益。

真实世界研究

1 医疗器械及药品新适应证开发：新的适用人群，适用剂量、使用周期

罕见病“治疗困境”有望打破

罕见病单病种患者人数少，药物研发难度高、可负担人群少，少有药企愿意涉足。真实世界数据助力老药新用，获批新增适应症，大大降低成本。

中医药评价将“有法可循”

针对我国特有的名老中医经验方、中药医疗机构制剂的人用经验总结与临床研究，提出了采用真实世界研究与随机临床试验相结合的研发策略，为此类中药的评价提供了参考。

2 为药物上市后要求或再评价提供证据

药品安全性评价

美国新药的研究程序（上市前）

试验阶段	年数	受试群体	目的	新药通过率
临床前	3.5	实验室和动物	评价安全和生物学活性	10%
申报IND（试用新药）				
临床试验I	1	20-80健康志愿者	测定安全和剂量范围	70%
临床试验II	2	100~300病人	评价有效性及副作用	30%
临床试验III	3	1000-3000病人	长期使用，证实疗效监测不良反应	27%
申报NDA（申请注册新药）				
FDA批准	2.5	审批过程		20%

据统计：仅约**1/8000~1/10000**实验研究的药可进入市场；
约**1/40000**新药能成为实用价值的药物；
开发一种新药平均需**7~12**年，平均费用**3~5亿美元**。

药品安全性评价

上市前研究的局限性

FIVE TOO:

设计 - too simple

范围 - too narrow

人数 - too small

受试者 - too middle

时间 - too short



What we see is “Tip of the Unreported iceberg”

上市后安全评价非常重要

新药快速上市对安全监测的挑战

表 1 2018 年 50 个新
Table 1 Classification

数量	分类	
19	抗肿瘤药物	酪氨酸激酶抑制剂 伊布替尼 (CLL/ S (肝癌)、阿来替尼 (
		PD- 1/PD- L1 抑制剂 纳武利尤单抗 (NS 素瘤)、信迪利单抗
		其他 九价人乳头状瘤病 早期乳腺癌)、奥拉
9	抗病毒药物	丙肝治疗药物 奥比帕利 (CHC)、 (CHC)、来迪派韦
		HIV 治疗药物 艾考恩丙替 (HIV)
3	慢阻肺药物	乌美溴铵维兰特罗
6	罕见病 * 治疗药物	重组人凝血因子VI 单抗 (纯合子型家 性睡眠性血红蛋白
13	其他	德拉马尼 (MDR- T 症)、舒更葡糖钠 (伊
		血)、拉考沙胺 (癫痫 (造影剂)、拉布立

2018 年连续批准了 50 个新药 (中国未上市的全新药物) ， 其中

43 个来自于进口；

7 个是全球首次获批；

6 个是中国的自主创新药；

从适应证来看，涵盖了包括抗肿瘤19种、抗病毒9种、慢阻肺3种、孤儿药6种、降脂、高磷血症、高尿酸血症等治疗药物 13个。

这些新药的快速上市，满足了患者临床治疗需要和可及性的同时也牺牲了临床安全性观察期为一定代价的。这对其在广泛人群中使用时安全风险监测和监管提出了挑战。

RWD用于药品安全性评价-FDA

学科视点

真实世界数据、先进的分析技术和上市后药品安全性监测的进展

Real-World Data, Advanced Analytics, and Postmarket Drug Safety Surveillance

Gerald J. Dal Pan^{1,*}

(上海交通大学医学院附属仁济医院 逢晓云 翻译)

真实世界数据是通过多种途径常规获得的、与患者健康状况和医疗行为相关的数据、医疗产品和疾病登记数据库以及医疗保健系统之外收集的数据，如先进的分析技术，其正在改变美国食品药品监督管理局（the US Food and Drug Administration）的上市后安全性监测的方式，从而为风险-获益决策提供依据。

PERSPECTIVES

COMMENTARIES

Real-World Data, Advanced Analytics, and the Evolution of Postmarket Drug Safety Surveillance

Gerald J. Dal Pan^{1,*}

Real-world data are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources and include data from electronic health records, medical claims and billing data, data from product and disease registries, and data collected outside of health care systems, for example through mobile technologies.¹ Along with advanced analytics, they are transforming how US Food and Drug Administration (FDA) and the pharmaceutical industry conduct postmarket safety surveillance, which informs benefit-risk decision making.

generally cannot address, especially when the outcome of interest both is rare and occurs in the relevant patient population in the absence of drug treatment. In these cases, neither individual case safety reports nor clinical trials may be able to effectively determine the causal relationship between the drug and the adverse outcome. For example, the concern that drugs used to treat attention deficit-hyperactivity disorder could cause serious cardiovascular events in children and young adults could not be addressed using individual case safety reports because such reports, either individually or taken together, cannot not distinguish between a serious cardiovascular event resulting from a true drug effect, if one existed, from one occurring in the absence of drug treatment. Similarly, because serious cardiovascular events are rare in this patient population (about 3/100,000 person-years), a clinical trial would have to be unfeasibly large to determine if there were a clinically significant increase in this

Clinical Pharmacology
and Therapeutics

FDA-主动监测和被动监测相结合

		缺点	优点
被动监测	1ADR自发呈报系统	1 低报、漏报严重； 2 无法统计发生率； 3 报告偏倚； 4 信号发现迟滞等。	最经济、最有效的探测ADR信号的方法。
主动监测	1哨点监测 2调查随访 3登记 4上市后研究/临床试验	1 投入较高 2 方法不固定 3 受国家医药政策和 行业环境的影响	1提高风险信号的敏感性 2增强对ADR定性描述与定量分析 3用于信号的验证， 4在很大程度上弥补了被动监测的不足。

主动监测和被动监测相结合为 FDA 提供更全面的药品安全监测途径

FDA-主动监测和被动监测相结合

半衰期较长的药品不良事件

例：

上世纪70年代，心得宁（长效 β 受体阻滞剂）引起眼-皮肤-黏膜综合征，其严重的肠道症状平均2年后发作

临床前研究无法预测

自发报告系统难以启效



需要系统的上市后安全监测

FDA-主动监测

本身发生率低而且在未用药患者中也会出现的问题
(阳性率低而有一定假阴性率高)



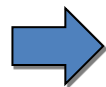
例：治疗多动症的药物是否会引起儿童和青年人严重心血管事件？

用药人群发生率低：约3/100,000人年

不用药人群发生率：有但不详



临床试验必须有非常大的样本量



真实世界研究

FDA-真实世界研究

Cooper团队

4 个数据库，
120万儿童及青年，
随访时间250万人年



Result

使用注意缺陷多动障碍的药物并未增加
患者发生严重心血管疾病的风险
风险比0.75 (95%置信区间0.31-1.85)

FDA-迷你哨点建设

主动监测

2008年-迷你哨点

全美广泛机构间合作
整合分散的数据资源
掌握药品信息
监测药品安全



31个健康数据库

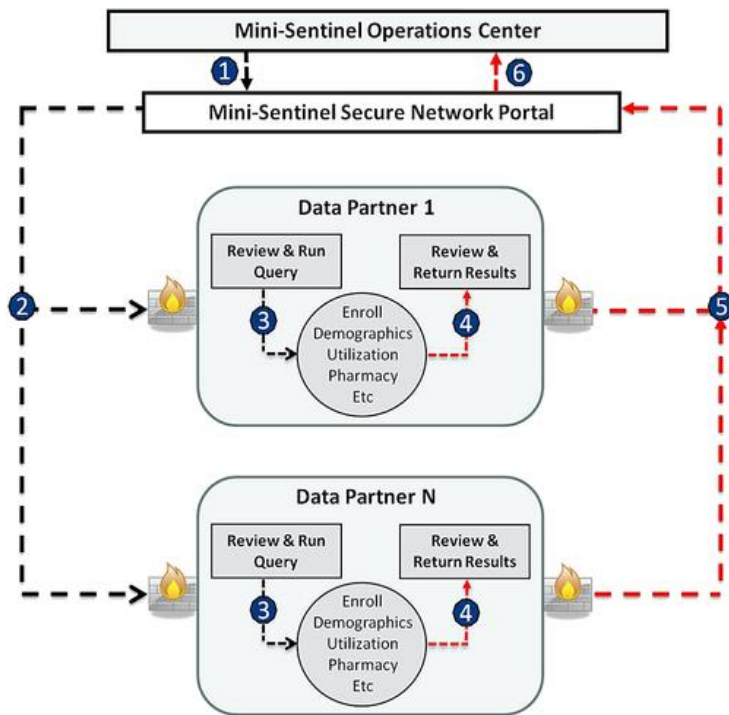
200多名专家

>1亿人的精选健康档案

- 1 有组织、有计划的监测；
- 2 快速回答美国**FDA**关于药品安全方面的质疑；
- 3 节省费用。

FDA-迷你哨点建设

FDA Mini-Sentinel program



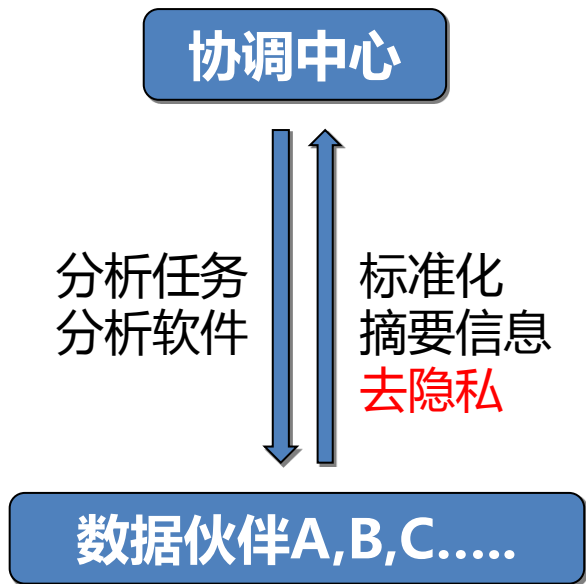
分散式的数据网络

FDA：根据各种信号提出安全性问题

协调中心：连接 FDA 与数据伙伴的重要桥梁和纽带，他将接收和初步处理 FDA 提出的有关安全性问题，再与合作的数据伙伴一起，开发分析程序，以便于每个数据伙伴提供符合规定的信息。

数据伙伴：自己数据副本→通用数据模型（去隐私）并对其保持物理和操作上的控制（**防火墙**）。

FDA-迷你哨点建设



分散式的数据网络

数据伙伴：自己数据副本→通用数据模型（去隐私）并对其保持物理和操作上的控制（**防火墙**）。

摘要或汇总信息

- ①发生或未发生特定健康状况的人数；
- ②特定药物的暴露人数；
- ③发生或未发生 特定健康结局的人数；
- ④年龄组。

如果要提供关于个人层面的数据，那么应去除可识别的所有直接信息。

FDA-迷你哨点建设

十余年的哨点建设

扩大数据伙伴——

- 行政和保险索赔数据库
- 全美老年人医疗保险和退伍军人管理局，
- 一些研究中心、学术中心
- 医学中心等

数据处理分析 ——

- 通用数据模型或分析功能
- 数据管理与共享

哨点系统的作用是在自发报告系统或其他途径发现风险信号后，对该信号是否为真正的安全性风险在前哨数据库中验证，并为监管机构后续采取风险管理措施提供决策参考。

FDA-未来研究方向

自发呈报ADR>200万/年；大量社交媒体上创建和共享的信息

- ▣ 严格基于**结构化字段**来识别数据的算法，显示出中等的区分能力。

对某些特定结果（如超敏反应）——预测性好

对其他预测结果（如某种心血管事件）——预测性差

- ▣ 更先进的分析方法：**人工智能**和**自然语言处理工具**

社交媒体信息&不良事件报告信息：

1 低上报率，信息不全

2 规范化欠缺：缺乏结构性数据字段，非正规的写作格式，非专业术语，不规范的药品名称等。

FDA-未来研究方向

目前

特定的药物安全信号



主动监测



试点项目



treescan

特定产品相关的所有问题



drugscan

所有产品的同一问题

我国药品上市后安全性评价

药品不良反应自发呈报系统（ADR）——被动监测

由1个国家中心、34个省级中心和超过400个市级中心组成

优点：监测范围广，参与人员多；

不受时间、空间限制；

ADR的主要信息源；

极早发现潜在的ADR问题的信号，形成假说。

局限性：低报、漏报、无法统计发生率、报告偏倚、信号发现迟滞

我国上市后药品主动监测

- 国家药品不良反应监测中心（国家中心）自2016年开始探索建立**中国医院药物警戒系统（China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS）**，作为主动监测的一种尝试，以期与被动监测系统发挥协同作用。
- 2016年，原国家食品药品监督管理总局启动了药品不良反应监测哨点建设试点工作，成立了**国家药品不良反应监测哨点联盟**。
- 2017年2月，在国务院发布的《“十三五”国家药品安全规划》中，亦明确提出要“利用医疗机构电子数据，建立药品医疗器械安全性**主动监测与评价系统**。在综合医院设立300个药品不良反应和医疗器械不良事件监测哨点。

NMPA-中国医院药物警戒系统

国家食品药品监督管理总局药品评价中心
国家药品不良反应监测中心 文件

监测与评价办（2017）28号

关于启动2017年国家药品不良反应监测哨点（医疗机构）认定及CHPS部署实施工作的通知

通过国家药品不良反应监测哨点联盟（CASSA）建立各方合作机制，建立CHPS来打通数据源之间的数据通道，并通过建立风险分析模型验证药品安全性问题

中国医院药物警戒系统（CHPS）

50家哨点单位(2017年)

**基于电子诊疗数据的
药品不良反应主动监测研究**

如药物性肝损伤、药源性横纹肌损伤、药源性粒细胞减少症、药物性肾损害及药源性心律失常

中国医院药物警戒系统

中国医院药物警戒系统（CHPS）

是国家药品不良反应监测中心开发的辅助监测哨点发现、报告、评价药械不良反应/事件，开展重点监测、上市后研究，获取药械警戒信息的**信息化系统**。

它被部署在各个监测哨点医疗机构，接入它们自身的信息化系统和医疗数据，及时获知医疗机构药品不良反应报告。

它是一种有组织、有计划的监测活动，弥补被动监测模式的不足。

国家药品不良反应监测哨点联盟

国家药品不良反应监测哨点联盟

是由国家药品不良反应监测中心认定通过的**监测哨点所组成的联盟组织**，致力于探索药品不良反应主动监测模式、开展重点监测等药品上市后研究，促进合理用药，保障公众用药安全[3]。

每家监测哨点联盟成员单位都需部署实施**中国医院药物警戒系统 (CHPS)**

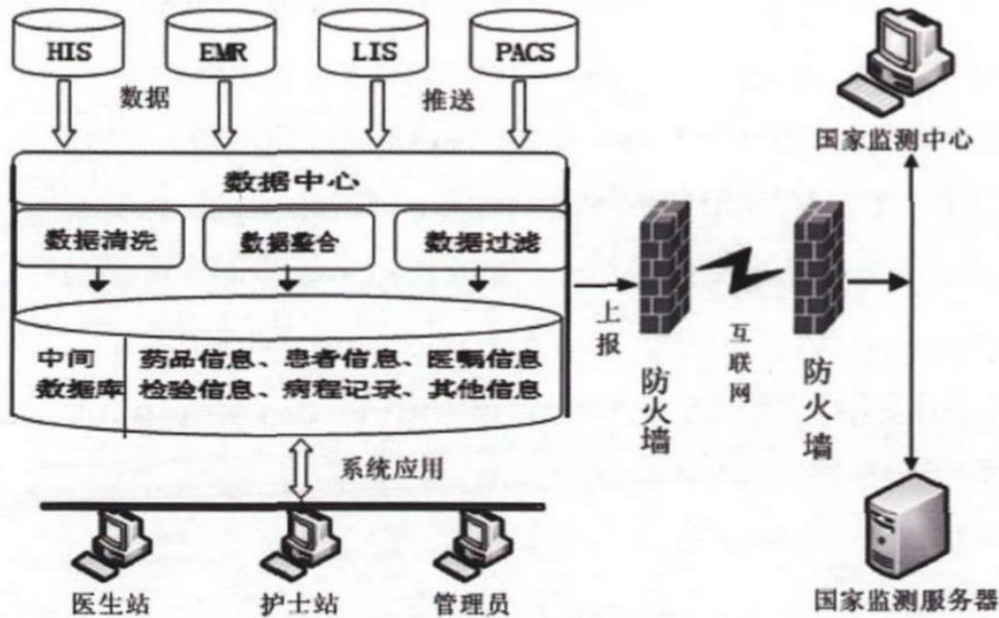
中国医院药物警戒系统

CHPS作用

目前，CHPS 已经打通了医院内部各个独立的信息系统壁垒。改善了ADR监测数据院内数据采集方式，将传统的ADR监测模式由“被动监测”转为“主动监测”，并具备以下功能：

- ① 辅助报告，与医院HIS集成，提高药品不良反应报告效率和质量；
- ② 主动监测，利用搜索工具发现应报未报的ADR，减少漏报；
- ③ 信息服务，反馈国家药品不良反应信息资源，服务医院合理用药。
- ④ 药品评价数据的采集、清洗、脱敏、上报、分析及管理等功能

中国医院药物警戒系统



医院业务信息系统

HIS, EMR, LIS, PACS

数据中心

抽取、转化、装载

系统应用功能

ADR辅助上报、主动监测

监测预警、统计分析

医院业务信息系统的药物警戒系统接口构架

哨点联盟作用

哨点联盟作用

我国建设国家药品不良反应监测哨点联盟将对**国家药品监管部门、医院、制药企业**等多方在 开展药品安全主动监测和药品风险控制、ADR上报、药品上市后再评价研究等方面的工作发挥重 要作用，从而有助于打造多方主体共生共赢的“生态圈”。

- 1) 为我国药品监管部门提升药品安全监管能力提供技术支撑，创新我国药品不良反应监测体系
- 2) 为监测哨点医院开展ADR上报、安全合理用药及其相关科研工作提供平台
- 3) 为制药企业提供药物警戒与药品上市后再评价技术服务

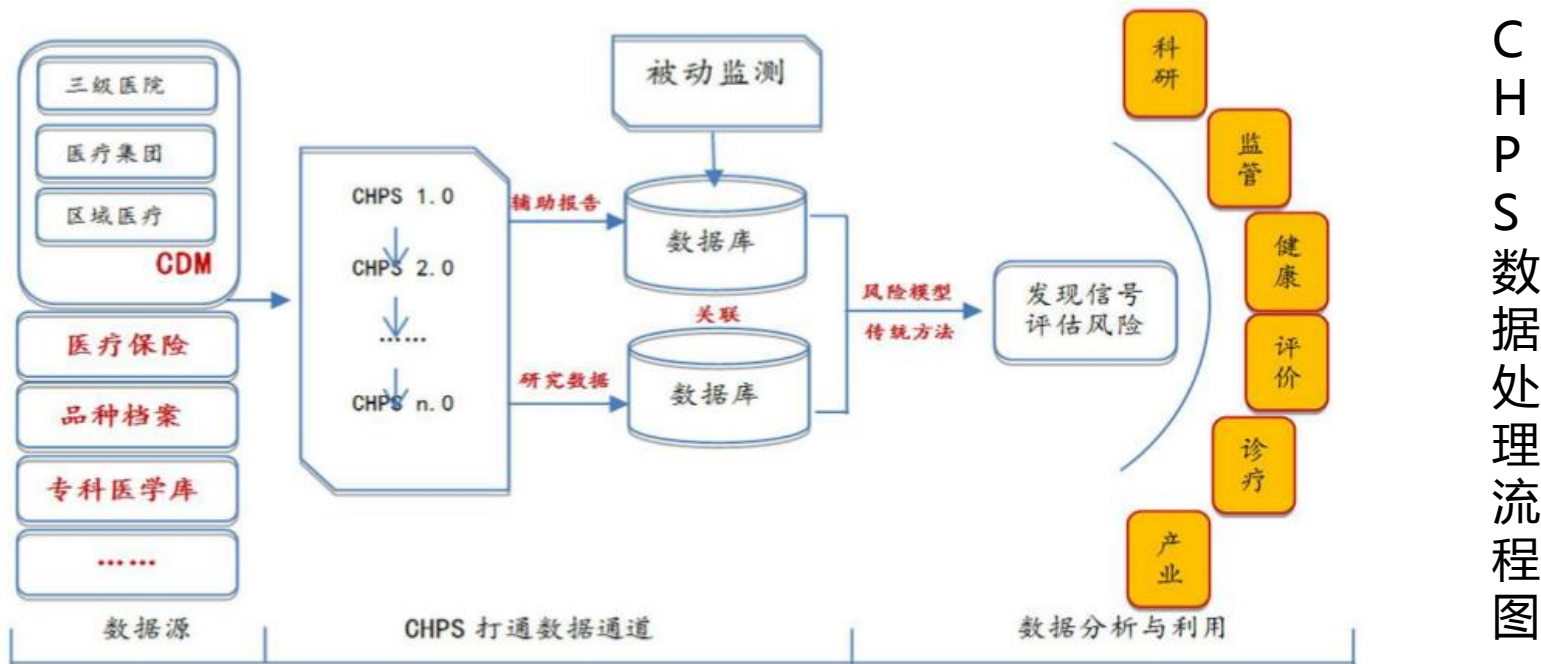
目前CHPS及哨点联盟建设情况

- ▣ 已建立300家医疗机构监测哨点
- ▣ 陆续部署实施CHPS100多家

研究方向：基于电子诊疗数据的药品不良反应主动监测研究

- 一 常见药源性疾病的识别方法研究
- 二 药品风险的数据挖掘方法研究
- 三 严重药源性疾病流行情况研究
- 四 多来源电子诊疗数据治理方法研究

NMPA-中国医院药物警戒系统



通过国家药品不良反应监测哨点联盟（CASSA）建立各方合作机制，建立 CHPS 来打通数据源之间的数据通道，并通过建立风险分析模型验证药品安全性问题



谢谢聆听