

• 述评 •

重新认识真实世界研究



孙鑫^{1,2#}, 谭婧^{1,2#}, 唐立^{1,2#}, 于川^{1,2}, 李静¹, 康德英¹, 陈进¹, 李幼平¹

1. 四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041)

2. 国际药物经济学与结果研究协会(ISPOR)华西分会(成都 610041)

Revisiting real-world studies

SUN Xin^{1,2#}, TAN Jing^{1,2#}, Tang Li^{1,2#}, YU Chuan^{1,2}, LI Jing¹, KANG Deying¹, CHEN Jin¹, LI Youping¹

1. Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

2. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)-West China Chapter, Chengdu, 610041, P.R.China

随着医学科学的快速发展、信息技术的不断进步、对医疗卫生循证决策的需求持续增加,近年真实世界研究日益成为医疗卫生领域关注的焦点之一,同时真实世界证据也成为了医疗卫生决策者、执业者、研究者、医药企业共同关注和热点话题。

真实世界研究的理念已存在多年,但在正确认识和实施真实世界研究、恰当理解和运用真实世界证据等方面仍存在诸多误区。例如,直接将观察性研究等同于真实世界研究,真实世界研究不需要做质量控制,真实世界研究仅局限于药物评价等。更有极端者看法截然相反,支持者认为真实世界研究是最好的研究设计,可以取代随机对照试验;而反对者认为真实世界研究的价值非常有限,研究证据级别较低,无法指导医疗决策。

为了准确阐释真实世界研究的涵义、澄清目前存在的各种误区,本文将围绕真实世界研究的一些重要概念、基本理念和关键内容等,逐一加以说明。

1 真实世界数据及其来源

1.1 真实世界数据的定义

不同的组织或机构基于不同的角度,对真实世界数据的定义描述尽管存在一些差异,但本质是相同的。所谓真实世界数据(real world data, RWD)是指研究数据来自真实医疗环境,反映实际

诊疗过程和真实条件下的患者健康状况;主要是与传统临床试验中,人群可能高度选择、干预和对照可能严格控制、随访与实际存在差异等各方面形成明确的对比。一些权威机构和组织,如美国食品药品监督管理局(FDA)、国际药物经济学与结果研究协会(ISPOR),将真实世界数据定义为除开传统临床试验以外的数据^[1,2]。

根据以上定义,真实世界数据来源非常广泛。其既可以是研究数据,即以特定目的开展的观察性研究数据,如基于特定研究目的患者调查、患者注册登记研究(registry study)^[3],以及基于真实医疗条件开展的干预性研究(如实效性随机对照试验)^[4]的数据(表1);也可是非研究数据,如多种机构(如医院、医保部门、民政部门、公共卫生部门)日常监测、记录、储存的各类与健康相关的数据,如医院电子病历、医保理赔数据库、公共卫生调查与公共健康监测(如药品不良事件监测)、出生/死亡登记项目等(表1)。

1.2 真实世界数据与医疗大数据

大数据作为一个重要概念已被引入到众多行业。医学领域的大数据(big data in medicine)涵盖范围广泛,尚缺乏统一和公认的大数据分类系统,根据数据收集内容的差异,可分为:①常规医疗数据,包括个人健康和医疗数据(如人口社会学特征、诊断、实验室检查、影像学检查、医嘱、手术、成本数据等),即我们通常所指的医疗大数据(healthcare big data),其典型实例包括医院电子病历库(EMR)等;②在部分或全部收集常规医疗数据的基础上,根据特定研究目的收集生物标本检测的检测数据(如基因组学、蛋白组学、代谢组学检

DOI: 10.7507/1672-2531.201701088

基金项目:国家自然科学基金(编号:81590955、71573183);
国家“青年千人计划”项目(编号:D1024002)

通信作者:孙鑫, Email: sunx79@hotmail.com

#共同第一作者

表 1 常见的真实世界数据

类型	数据来源
观察性研究数据	患者调查 注册登记研究 (registry study)
干预性研究数据	实效性临床试验 (pragmatic randomized controlled study, pRCT)
非研究数据	医院电子病历 (electronic medical record, EMR) 医保理赔数据库 (claims data) 公共卫生调查 (如糖尿病患病率调查) 公共健康监测 (如药品安全监测) 出生/死亡登记项目

测等), 常被称为生物学大数据。这两者在数据收集方式和研究目的方面常存在差异。甚至, 不同的医疗大数据收集方式也存在差异。例如, 糖尿病患者的血压信息部分从医院的 EMR 获得, 也可能从穿戴设备获取。

从本质上讲, 医疗大数据满足真实世界数据的所有特征, 属于真实世界数据。但真实世界数据涵盖的范畴显然比医疗大数据更广。其中一个核心要素是: 真实世界数据并不一定要求数据达到海量, 也不一定强调数据的多样性等。医疗大数据是真实世界数据与医学大数据的一个交集 (图 1)。

2 从真实世界数据到真实世界研究

证据是支持循证医疗卫生决策的关键基础, 但海量的数据或信息不等于证据。要把真实世界数据转变为真实世界证据需要开展研究。与其他临床研究一样, 真实世界研究 (real world studies/real world research, RWS/RWR), 必须围绕相关科学问题, 对来自真实世界数据, 综合运用临床/药物流行病学、生物统计学、循证医学、药物经济学等多学科方法技术, 整合多种数据资源而开展的研究。

2.1 真实世界研究拟解决的科学问题

真实世界研究最早提出时, 主要是针对新药和

医疗器械 III 期临床试验中无法回答的临床诊疗和医疗管理决策的问题而产生。当时的考虑是, 建立一套更接近临床真实条件的方法体系, 回答传统 III 期临床试验无法回答的科学问题。比如药物治疗的实际效果及人群差异、不同药物间的比较效果、治疗的依从性等。

随着对真实世界研究的广泛运用和认识加深, 真实世界研究的运用也进一步扩展和延伸。这些变化部分来自研究者推动, 部分由研究证据的使用者 (如药监、医疗管理、医保等各部门) 的需求驱动。例如, 除了与治疗相关的临床问题外, 研究者还需要获得更贴近自然环境的流行病学数据、包括现有诊疗措施的依从性、合规性, 甚至成本数据。决策者为了更好地管理报销决策时的不确定性、药品上市后安全性监测等, 需要大量贴近临床医疗实际的研究结果。

目前, 真实世界研究主要用于但不限于解决四类科学问题 (表 2)。

2.2 真实世界研究的基本设计: 真实世界研究 ≠ 观察性研究

真实世界研究有时会被简单的理解为观察性研究, 这种认识并不全面。从本质上讲, 研究问题决定了研究设计, 研究设计决定数据获取方式和过程。尽管真实世界数据来自于真实条件下的数据, 这不代表研究设计只能基于观察性研究。

真实世界研究的基本设计通常包括干预性和观察性研究。在真实世界条件下开展干预性研究的常见方式, 是对临床已使用的不同干预措施进行随机分组, 在尽量贴近临床实际情况下对患者进行干预和随访, 并针对患者、临床医生或医疗卫生决策者有重要价值的结局进行评价, 常被称为实效性或实用性随机对照试验 (pragmatic randomized controlled trial, pRCT)。在 pRCT 的设计中, 尽管使用了随机手段, 但患者在研究中所处的环境、干预实施和随访过程、数据和结局的收集方式在尽可能

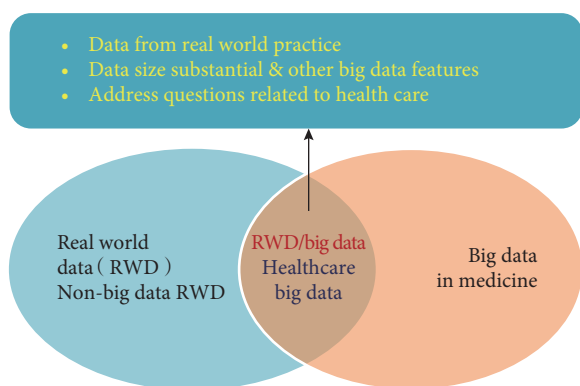


图 1 真实世界数据、医疗大数据与医学大数据的关系

表 2 真实世界研究主要解决的科学问题

科学问题	类别
评估患者健康状况、疾病及诊疗过程	<ul style="list-style-type: none"> ● 描述特定疾病负担 ● 描述疾病流行病学特征与分布 ● 调查特定疾病的治疗模式 ● 了解现有诊疗措施的治疗依从性及其相关因素 ● 探索在目前诊疗中未被较好满足的需求
评估防治结局	<ul style="list-style-type: none"> ● 评价干预措施(如药物)在真实世界环境下的实际疗效 ● 评价干预措施的安全性 ● 比较多种干预措施的疗效、安全性 ● 比较不同人群(亚组)的疗效差异
评估患者预后与预测	<ul style="list-style-type: none"> ● 评估患者预后和相关预后因素 ● 建立患者治疗结局和疾病风险预测
支持医疗政策制定	<ul style="list-style-type: none"> ● 评估医疗质量 ● 药品定价 ● 医保赔付 ● 制定基药目录 ● 制定临床指南

能贴近真实条件下进行,与真实世界研究的核心实质较好地契合。因此,其仍然属于真实世界研究的范畴。当然,真实世界条件下的干预性研究并非仅有 pRCT;非随机的实效性试验、自适应设计^[5]等其他设计也是真实世界研究的可用选择。

当然,观察性研究设计是真实世界研究中广泛使用的设计类型之一。在真实条件下收集相关数据(如患者登记、医院电子病历数据、医保数据和流行病学调查等),建立数据库,并针对具体研究问题,运用观察性设计,开展数据分析,是观察性真实世界研究的自然过程。真实世界研究中的观察性设计包括:横断面研究、队列研究(前瞻性、回顾性或双向设计)、病例-对照研究及其衍生设计(如巢式病例-对照、病例-队列研究)等常用的设计类型。此外,一些更新的设计(如连续性时间序列)^[6]也被用于观察性真实世界研究。

需要明确的是,没有任何一种设计一定优于其他设计,每种设计都有优势和不足。没有任何一种研究设计能回答所有的研究问题,相同的研究问题可以采用不同的设计来解决。核心问题是,研究设计的选择首先要基于研究问题——针对该问题,何种最佳的研究设计能更准确和精确地回答该科学问题。此外,研究数据的可得性、难度、质量,研究资源的多少,研究者的经验和网络也在很大程度上影响了研究设计。

2.3 真实世界研究的数据采集与质量控制

尽管基于现实条件,真实世界研究不等于基于随意的数据开展研究。作为研究,真实世界研究本

身仍然有一套规范严格的数据质量控制体系。例如,基于医院电子病历数据库(EMR)的真实世界研究,其中重要的研究要素,是建立一套科学规则,对数据进行清理和整合。

不同数据类型的真实世界研究在具体的数据质量控制方式上虽然存在差异,但其数据质量控制体系总体而言是类似的,包括:数据收集前准备、数据收集和提取、数据清理和整合多个环节。

2.3.1 数据收集前的准备 对于前瞻性的真实世界研究而言,涉及标准化数据收集手册制定、开展预研究、明确数据来源、明确数据要素定义和规则、培训参研人员等;对于回顾型数据来说,需要了解已有数据库的数据结构、基本数据情况,从而制定数据提取前的数据提取方案。

2.3.2 数据收集 依据数据来源的不同,可分为主动收集/调查和数据提取与合并。和常规前瞻性研究类似,前瞻性真实世界研究中的主动收集/调查是指调查现场或通过远程联系获得数据,其中调查点的选择、如何选择和纳入研究对象、数据调查表(Case Report Form, CRF)的设计是关键环节。双录入和报告录入一致率是保障数据录入质量的有效手段。回顾性数据提取主要是从已有数据资源(医院 EMR 系统、医保系统)中提取数据。通常而言研究者需要与医学信息工程师进行反复沟通和讨论,确保数据提取的准确性和敏感性。

2.3.3 数据清理和整合 真实世界研究最核心的部分包括数据清理耗时较多,包括从制定数据清理手册,到自动数据清理、人工数据清理、生成质

疑报告、返回数据、再次清理、数据编码等步骤。不少研究开始使用电子化的数据录入和管理 (Electronic Data Capture, EDC) 系统进行数据管理, 这类系统特别适用于多中心、多用户的真实世界研究, 可同时实现多端口数据录入 (桌面、网页、APP、微信等)、数据核查和数据储存等环节, 有利于提高真实世界研究数据质量。

2.4 真实世界研究的优势和局限

真实世界研究具备多种优势: ① 真实世界研究对研究对象常采用相对较少的排除条件, 使纳入人群有较好代表性, 研究结果外部真实性相对更好。② 真实世界研究样本量通常较大, 利于解决罕见疾病和事件所带来的问题, 也可能更好处理治疗效应在不同人群之间的差异。③ 真实世界研究采集的数据, 利用快速数据设计技术, 可实现多个研究目标, 研究效率较高。④ 真实世界研究相对传统临床随机对照试验, 尽量减少人为干预、容易被研究对象接受, 较容易通过伦理审查, 更具有成本-效益。⑤ 最重要的是, 真实世界研究提供了传统随机对照试验无法提供的证据, 包括真实环境下干预措施的疗效、长期用药的安全性、依从性、疾病负担等证据, 是对传统临床研究模式的重要补充。

真实世界研究自身也存在局限, 其主要的问题来自于数据本身和相关设计。针对治疗结局的评价, 除实效性随机对照试验外, 观察性真实世界研究由于没有采用随机, 组间的基线预后差异总是或多或少地存在不足, 可能导致结果偏倚; 即便使用复杂的统计学处理尽量消除可能的混杂, 其在最大程度上也仅能处理已知的混杂因素 (无法处理未知的混杂)。此外, 数据的准确性、完整性是真实世界研究可能存在的另一主要问题。这在基于回顾性数据库开展研究时, 问题尤其突出。样本量增大和使用复杂的统计学处理并不能消除数据质量本身缺陷可能导致的偏倚。最后, 基于回顾性数据的真实世界研究还面临事后分析、数据挖掘是否满足因果准则的问题。

针对其他研究问题 (如预后等), 真实世界研究面临的主要挑战在于数据的准确和完整性。数据质量不足和关键数据信息的缺失常导致在开展研究时无法充分地处理结局与相关因素的关系。例如, 风险预测研究中, 由于数据质量较低或关键数据缺失, 导致预测功能降低 (如区分度降低、曲线下面积减少)。

需要说明的是, 不同设计和不同数据来源的真

实世界研究, 其表现出来的优势和不足是有差异的。研究者需要针对具体问题谨慎的分析和充分的理解优势和不足——过度放大优势或忽略不足都不可取。

3 正确认识真实世界证据

我们处在循证实践与决策的时代, 研究证据是提高临床和医疗决策效率的核心基础。真实世界研究的结果用于临床和医疗决策时被称为真实世界证据 (real world evidence, RWE)。真实世界证据对临床医疗决策的价值因人而异, 甚至是方向性的差异: 一部分人认为, 真实世界证据最接近临床医疗现实情况, 得到的结果最能说明现实条件下的问题, 比传统临床试验更可信; 另外一部分人认为, 真实世界缺少严格的方法学控制, 研究结果存在较大偏倚, 故可能完全忽略真实世界证据。这些差异的存在, 一定程度上反映了对真实世界证据的理解还存在问题。

3.1 最佳证据不宜绝对化

循证医学强调, 临床和医疗决策应基于当前可得的最佳研究证据。核心的问题是: 什么是最佳研究证据?

首先, 针对不同的临床医疗具体问题, 最佳研究证据可能存在差异。例如, 针对糖尿病并发慢性肾病患者的 10 年心血管死亡率评估 (预后评估) 这一问题, 最佳的证据是高质量队列研究, 而不是随机对照试验 (在预后评估中, RCT 甚至可能无法使用); 针对肿瘤筛查的准确性评估, 最佳证据是高质量的横断面研究 (此时, RCT 仍然不适用)。因此, 最佳证据的判断首先要区分临床研究问题, 针对不同研究问题, 最佳证据可有不同。

其次, 即便针对同一研究问题, 研究设计不完全代表证据的强弱。例如, 针对评价某一抗肿瘤药物本身的作用 (效能), 理论上最佳的研究设计是随机对照试验。如果在研究设计、实施过程中存在重大缺陷, 其研究结果的可信度有可能低于针对同一问题且严格设计、实施和分析的队列研究。

3.2 客观看待真实世界研究证据

真实世界研究可用于不同的临床研究问题 (表 2)。对患病负担调查、治疗模式和利用分析、患者预后和风险预测等, 高质量真实世界研究可以起到重要作用; 其研究特征很大程度上决定了研究结果能很好地用于循证医疗决策与实践。事实上, 现有针对这些问题的绝大部分研究本身就是真实世界研究。因此, 针对这些问题, 基于真实世界数

表 3 传统临床试验与真实世界研究对比 (以药物评价为例)

	传统临床试验	真实世界研究
目的	理想环境下的结局? (Efficacy/效能)	自然环境下是否有效? (Effectiveness/效果)
用途	通常为药物上市前管理决策 (FDA)	用于药品在上市后的临床医疗/宏观决策
研究设计	传统的大样本、多中心随机对照试验	实效性随机对照试验或观察性研究
研究环境	严格控制条件下的研究 (通常遵从 GCP 规范)	临床实际条件下的研究环境, 对研究者和研究单位限制相对较少
研究对象	人群相对单一, 纳入排除标准多而严格	人群多样性, 纳入排除标准相对宽松
干预措施	固定方案, 严格的设定	可调整方案
对照组	安慰剂	常规治疗/阳性对照
依从性	高	低到高
随访	严格的随访设定, 可能和临床常规有差异, 强化手段控制失访	通常与临床实际吻合, 在条件允许的情况下, 尽量降低失访
结局指标	临床中间指标终点, 如血压、糖化血红蛋白等	远期结局, 如心血管事件、生活质量、再次入院等非临床指标, 如成本、资源使用
数据来源	专为研究收集, 数据收集过程常为前瞻性收集, 严格规范	数据来源可能多样, 可前瞻或回顾性收集, 可基于现有数据库或专为研究收集

据, 选择最佳的研究设计, 较好控制数据质量, 科学分析所获得的研究结果本身可能成为最佳证据。

对防治评价而言, 最佳研究证据取决于目的及其研究问题的设定。防治问题如果具体设定不同, 最佳的研究证据可能存在差异。真实世界研究和传统临床试验尽管都可用于评价防治的结局, 但两者间的目的存在明确的不同。前者解决的问题主要是干预措施在真实条件下的实际结果, 后者关注干预措施本身是否存在生物学作用 (治疗效能), 在具体设定上可能存在差异 (表 3)。以某一高血压药物治疗的获益 (benefits) 评价为例, 设置该研究问题的核心要素通常包括: 人群及其环境、干预、对照、结局及其随访等。若研究问题是评价该高血压药物本身是否能起到降压作用 (治疗效能), 传统的临床试验 (人群、干预、对照等进行严格限制和界定) 是最佳证据; 若研究问题关注该药物在临床上复杂患者 (如合并糖尿病、CKD、COPD) 的实际效果, 采用观察性设计或者基于实效性随机对照试验设计是更好的研究证据。

4 结语

真实世界研究作为一种研究理念, 提出至今, 日益得到认可与共识, 并逐渐运用到临床医疗决策领域。但对真实世界研究的认识和理解一直存在误区。这些问题导致了真实世界研究证据的错误使用——过度的依赖真实世界证据和错误忽略真实世界证据并存。要解决这些问题, 需要清晰地认识和正确理解真实世界研究的实质。希望本文能为

读者提供一个正确认识真实世界研究的基础。未来, 我们将陆续推出真实世界研究的相关方法学介绍, 以促进我国在该领域的研究与临床医疗决策的转化。

参考文献

- 1 ISPOR Connection. Real-life data: A growing need. (Accessed on Jan 23, 2017). Available at: <http://www.ispor.org/News/articles/Oct07/RLD.asp>.
- 2 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff- Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. (Accessed on Jan 23, 2017) Available at: http://google2.fda.gov/search?q=real+world+study&client=FDAgov&site=FDAgov&lr&proxystylesheet=FDAgov&requirefields=-archive%3AYes&outputxml_no_dtd&getfields=*
- 3 Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014. Available at: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm>
- 4 Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials--guides to better patient care? *N Engl J Med*, 2011, 364(18): 1685-1687.
- 5 Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 65-74.
- 6 Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, *et al*. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ*, 2015, 350: h2750.

收稿日期: 2017-01-24
 本文编辑: 张永刚