

真实世界证据的医学伦理学价值和问题*

关 健^①

摘要:真实世界证据(real-world evidence, RWE)被美国政府纳入常规药物和器械审查支撑数据。与典型的临床试验相比, RWE 能够获得更广泛人群中的异构数据, 且能够阐明常规医疗保健实践中患者的风险和收益。另外, 真实世界数据的产生无医药审核目的的影响, 这将最大限度降低患者的研究风险。因此期待 RWE 与临床试验互补, 协同进行临床研究和医药创新是伦理学的巨大进步。但 RWE 仍不同于临床实践, 一些伦理学挑战和风险, 如利益冲突、患者安全和患者隐私等需要考虑和监管。

关键词:真实世界证据, 真实世界数据, 临床试验, 医学伦理, 新药研发

中图分类号:R-052 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2017)10-0000-04

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2017.10a.00

The Value and Potential Risk of Real World Evidence with Ethical Considerations GUAN Jian. 二级单位, Peking Union Medical College(PUMC) Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) and PUMC, Beijing 100730, China

Abstract: Real-world evidence (RWE) has been considered as support to regulatory decision-making for medical devices by USA government. RWE is aggregation and analysis data from broader and more heterogeneous populations, when compared with typical clinical trials. In addition, RWE has the potential to contribute to understanding of the benefits and risks to patients during routine clinical practice. Moreover, Real-world data (RWD) produced for non-regulatory purposes. This will minimize the risk of research for patients. Thus, respective advantages of Real-world evidence (RWE) are believed complementary to traditional clinical trials for exploring understanding of human diseases and health care innovations shows great progress under ethical considerations. However, RWE still differs from clinical practice, some ethical challenges and potential risk, such as conflict of interests, patient safety and privacy should be considered and regulated.

Key Words: real-world evidence, real-world data, clinical trials, medical ethics, new drug development

2015年7月,美国《21世纪治疗法案》通过了真实世界证据(real-world evidence, RWE)扩大应用的提案。该法案指示美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)将“病人经验数据”纳入新药和设备审查的风险收益的确定中,还授权FDA考虑使用临床经验数据作为审查、扩大先期已批准产品说明书的适应症的可行性,扩大了可作为医疗器械上市后安全性证据RWE的类型^[1]。这意味着美国政府把RWE作为药品和医疗器械审批决策的补充证据,使RWE得到广泛关注^[2]。RWE是指从随机对照试验以外的其他来源获取的关于用药方式、药物潜在获益或者安全性方面的数据^[1,3]。近期基于RWE的研究也明显增多,包括一些不适合进行随机对照研究的特殊人群——老年和儿童人群^[4-5]。2015年9月17日,英国医学科学院与英国制药工业协会合作,举办了有关RWE的研讨

会,探讨RWE的可接受性^[6]。

事实上,真实世界研究并不是一个新的研究概念或方式。医学及相关领域科学的发展,使当前的临床实践中,针对一种疾病往往存在多种治疗方法和药物,因患者的个体差异或患者行使自主选择权会产生真实世界(非干预)自然分组,但完全依赖于这种小样本量临床实践数据的研究结果的偏倚性较大,这是最初建立临床试验的初衷。近年来,临床试验的费用急剧升高,药物研发的失败率极高,进入临床试验期,超过90%的药物因为有效性、毒性,或可靠的生产等相关问题未能上市;且中长期临床实践证实,很多基于随机对照等原则精心设计的临床试验和前瞻性临床研究,其结果仍具有偏倚性。而电子病历以及互联网和远程技术的应用和普及,通过数据共享,可以对不同机构、不同区域数据进行整合和挖掘,可以有效克服单机构小样本数据的不足和缺陷。

RWE可以用于治疗和新药研发的所有阶段,但之前主要用于早期研发决策和上市后的安全监管或有效性的比较研究。RWE纳入医学研究和药物研发不仅具有节约成本等经济价值,一定程度上更加符合伦理学原则,但RWE及其数据来源和特点,使其不仅具有显

* 基金项目:2016年国家社会科学规划项目(16BZX108)

①中国医学科学院北京协和医院国家人口与健康科学数据共享平台临床医学科学数据中心(协和) 北京 100730

作者简介:关健(1970-),女,博士,研究员,研究方向:医学法律、医学伦理学、医学大数据、生物医药知识产权、分子检测与分子治疗。E-mail:gjpumch@126.com

著的伦理学价值,也存在一定的隐患和问题。

1 RWE 与临床试验和临床实践

RWE 的伦理学价值和潜在问题是由 RWE 的优势和特点所决定的。RWE 与临床试验、临床实践的比较见表 1。

表 1 临床试验、临床实践及 RWE 的比较

	临床试验	临床实践数据	RWE
目的	新药研发审查	临床诊疗	一定条件下的临床诊疗,可用于临床研究或新药研发审查补充证据
核心	测试新药的安全性和有效性	临床医疗决策支持	临床医疗决策产生;非干预
数据来源	理想化特定人群、严格控制(随机对照研究)	从临床病历等获得,受患者依从性、辅助治疗和其他因素影响	多样化数据来源,不同人群的异构数据,从电子病历、健康记录等获得;要求规范
特点和优势	不反映临床试验以外的医学实践;干扰和混杂因素控制;小样本优势	无研究因素;完全临床实践,患者为中心	大规模数据,实践患者特有;更广泛地应用;可以长期实施;非控制性,对临床决策更具指导价值等

2 RWE 与真实世界数据

RWE 与临床试验、临床实践相比呈现的特点和优势,既来源于临床实践等真实世界实际情况,又不干扰和改变临床实践,使 RWE 被美国政府纳入了药物或医疗器械审核的支持数据。但是,从表 1 中我们也可以看到,虽然 RWE 和临床实践数据的来源相似,RWE 不等于临床实践本身。2016 年,美国 FDA 等部门针对《21 世纪治疗法案》中的指示和授权,联合制定了“美国企业和 FDA 工作人员指南草案”(为征求意见稿,以下简称“美国 RWE 指南草案”),旨在提出不具约束力的建议。其进一步明确和区分了真实世界数据(real-world data, RWD)和 RWE 两个概念如下^[7]: RWD 是从传统的临床试验之外的来源收集的数据。这些来源可能包括大规模简单试验,或实用的临床试验,前瞻性或回顾性研究,数据库研究、病例报告、行政和医疗索赔,电子健康记录,这些作为一个公共卫生调查或常规的公共卫生监测的一部分,和登记(如设备、程序或疾病登记)所获得的数据。这些数据通常来自医疗保健中使用的电子系统、医疗设备中的数据和/或在护理期间跟踪患者的经历,包括在家庭使用装置。

RWE 是来自 RWD 元素聚集和分析的证据。RWE 来源于 RWD,二者的共同点在于:无论是任何形

式和方式,包括医疗记录、数据库、收集或存储、汇总或存储提炼,都不应该影响或改变患者的常规临床医疗,包括治疗方法的选择。但并不是所有的 RWD 都是有价值的或有效数据,成为 RWE,特别是可以作为药物和医疗器械审查的证据是有所要求的。需要说明的是,RWE 能够为临床医疗决策发挥一定的作用,但在药物和医疗器械审核中,只能作为现有临床试验的补充,不能替代临床试验的作用,而且其应用范围是有限的。

3 RWE 的医学伦理学意义

RWE 来自典型临床试验以外的医疗保健信息,包括电子健康档案、医疗保险理赔与账单、药品与疾病的登记单,以及从个人医疗器械与保健活动中收集来的数据等。RWE 的获得不干预临床常规诊疗,能够排除研究目的干扰,减轻对受试者带来的损害,使医学研究中受试者的个体利益与研究目标一致,减轻受试者因研究本身带来的损害,最大限度地保障受试者权益,这是 RWE 最重要的伦理学价值。

美国 RWE 指南草案不仅对 RWE 和 RWD 进行了阐释,还明确和列举了 RWE 的 6 大应用方向:扩大适应症;上市后监测研究;作为批准条件的批准后设备监控;对照组;补充资料,以及目标绩效标准和绩效目标^[7]。RWE 将在已审批上市药物说明书扩大适应症的审核方面大有作为。临床实践中发现一些上市药物对另一种疾病或症状有很好的治疗效果。依据我国相关法律法规,上市药物用于说明书以外的治疗适应症扩大按照新药审批程序。这些药物的安全性已经过严格的审核,按照新药审批程序是一种变相浪费;如果把 RWE 纳入其补充数据,可以更快让更多的患者受益,符合患者受益伦理原则。

临床工作中,医生发现潜在有效或更好的治疗方法,如果遵循传统的临床试验方案设计,入组对照组的患者,往往只能用安慰剂或现有(包括已确定无效)的治疗方法。明知有更好的治疗方法,还依照随机对照分组原则,对一部分患者仍然实施不好的方案,这在一些严重威胁人类生命的疾病中很难进行,不仅违背医学伦理中保护受试者权益的原则,更违背患者最佳受益的临床医学伦理原则。临床医生更愿意遵循患者最佳利益原则,尽可能地为患者实施潜在有效或更好的方案。如前所述,诊疗实践中有部分患者因自身客观原因不能实施潜在有效方案,可以自然形成 RWE 的对照组。经过对大量数据的总结分析,仍然可以得出有价值的研究结果和结论。因此,把 RWE 作为药物和器械研发审核的补充数据,更符合医学研究的生命伦理学原则。

当“真实、有效和广泛”的数据量足够大,基于 RWD 的疾病机制探讨从非干预临床诊疗实践获得的研究结果,与实际数据和结果更接近,其结论对疾病的

认识更客观、更科学；基于 RWD 的研究结果推动的数据为基础的临床诊疗决策支持，对临床诊疗及其预后更具有指导价值。因此，RWE 不仅因减少损害而使受试者层面的个人和群体受益，更将使人类整体作为群体受益，使受试者和人类整体利益统一，更符合生命伦理原则，更符合涉及人体的临床研究和临床诊疗中的医学伦理原则，具有重要的伦理学意义。

4 RWE 纳入我国药物审核的突出价值

RWE 纳入我国的药物和器械审批的伦理价值突出表现在以下两个方面。

(1) 院内制剂尽快让更多的患者受益。很多医疗机构有自己的“拿手药”——院内制剂。院内制剂通常已经在该机构的临床上长期应用且效果良好，但因历史的原因没有经过国家药监局的药物申报程序。按照新药审批现行规定，院内制剂上市申请需要补充细胞、动物水平和临床试验证据。但院内制剂往往价格低廉，一般企业不愿投入，使这些院内制剂不能为更广泛人群受益。院内制剂已经在人体使用了数年，甚至数十年，安全性和有效性已经临床实践(相当于已经进入市场后临床应用)的 RWE 得以证实，再逆向进行临床应用前的临床试验显然没有必要。另外，《赫尔辛宣言》要求涉及人体的临床研究，必须有动物实验证据作为前提，目的是为了通过动物实验初步验证药物的有效性和安全性，进而保护参与临床研究的受试者。院内制剂已经进入临床应用阶段，补充细胞和动物水平的数据是没有必要的。RWE 如果能够纳入到我国的院内制剂药物审批/药物上市审批程序中，不仅让这些成本低廉的药物造福更多患者，也能够节省时间和费用，降低医疗成本。

(2) 中医药。中医药的辨证和个性化特点，特别是中医辨证论治，以及药方药剂的配伍等很难用临床试验的通用原则来验证。把中医诊疗方法和药剂配伍等 RWE 作为中医药的研究，特别是药物审查的证据或补充证据，将有效促进我国传统中医药的快速发展。

5 RWE 的隐患和伦理学问题

首先，RWE 的隐患来自其来源的数据本身的限制。因 RWD 来源于非研究过程，医生、护理人员，以及录入相关数据的管理人员的常规工作。RWD 录入和收集通常没有规范性数据收集的规范和培训，且来源于不同的机构、区域等，目前缺乏用于研究和数据分析的统一标准和规范，导致多源性数据标准不一等问题。例如，当样本量不足够大时，RWE 个别病例报告中不良事件对利益风险的频率或影响，可能会驱动了许多安全决策的产生；漏报和不完全数据的提交导致评估困难；当汇总分析不同类型的数据，和采用不均衡的分析方法可能导致误报或虚假关联性的方法问题等^[6]。这些 RWE 因数据收集等客观原因导致结果虚假的“RWE”，表面上仅是研究结果的不真实，但作为药物和器械审核

的证据，将影响上市药物或器械的所有适应患者，带来的损害是群体危害性。

其次，RWD 收集和应用过程包含所有涉及人体研究的伦理学问题，因不干预临床诊疗等，与传统的临床试验相比，一般情况下会缓解伦理问题，但仍需注意一个重要伦理学隐患和问题是患者的知情权和隐私权保障。

临床医学研究的知情同意是重要伦理原则之一，也是保障受试者权益的保障路径之一。临床试验根据试验设计方案，通常通过招募入组非常狭窄的患者选择，知情同意履行相对容易。招募受试者进入临床试验具有比较成熟的管理规定和流程，受试者往往能够履行知情同意程序，目前存在的问题通常是履行知情同意的过程中研究者对研究内容、受试者风险等的陈述是否客观和完整，特别是不利于受试者的内容是否真实告知。

目前，缺乏对在常规诊疗过程中收集获得 RWD 知情同意明确的要求和相关指南，知情同意履行主要依靠研究者的自觉履行，难以保障。“真实世界的数据来源广泛，大量的信息可以从机构的电子健康和医疗保健记录，或直接从个人医疗器械物联网设备收集获得。”来源于临床诊疗实践中的电子病历信息，包括多中心、多机构和多区域数据的实时共享，特别是越来越多的收集途径，如甚至可以从社交媒体和通过移动设备和应用程序收集数据。目前，即使进行安全技术保障和去隐私化信息，仍具有隐私被恢复和泄露的隐患。这些收集数据的门户网站或其它网络平台，很容易导致患者隐私的泄露^[8]。

最后，RWE 收集和应用也具有危害患者的生命健康权的潜在隐患。真实世界研究本意是为了以患者为中心，对患者有利。但真实世界数据研究，有两种情况将严重损害患者权益，甚至威胁患者的生命健康权。其一，RWE 不能忽视利益冲突问题。药物研发的巨大利润，如果研究者打着真实世界研究的幌子，实质存在主观恶意的虚假“真实世界研究”和虚假关联性，则可能严重损害成为“受试者”的患者的权益；其二，医患关系等因素对 RWE 的影响。研究者临床实践中，为避免新的诊断治疗方法引起医患纠纷，可能导致防御性医疗行为，因临床医生的主观意志对真实世界数据产生偏倚性。

6 RWE 应用和监管建议

大数据时代下，RWE 对于医药创新的潜力是巨大的。要最大限度发挥 RWE 支撑医疗保健创新的潜力，首先需要保证 RWE 的质量，即最大限度地避免真实世界数据的偏倚性问题，保护受试者群体和人类整体的利益。美国 RWE 指南草案中对用于药物或医疗器械审核的 RWE 的要求强调要有关联性和可靠性，具体如数据完整性、精确性，并要求进行质量控制和质量提升等。

这是所有科学研究证据的要求。实践中,通过一个或多个专业团队处理特定的 RWD 数据源可能有多个不同的目的,包括预后评估和跟踪、为质量评价提供数据等。因此,建议 RWE 可以应用回顾性研究,然后在回顾性数据的基础上,尽量开展统一标准和规范管理的前瞻性研究,对回顾性研究结果进行再验证,并尽可能地进行大规模的代表性全面的真实世界研究。

最大程度发挥 RWE 的价值和作用,还要最大限度地降低风险。与临床试验不同,RWE 一般不涉及新药研发临床试验本身引起的安全性和有效性问题,因此,要保证数据安全和保障患者权益,降低患者因隐私泄露造成损害的风险。真实世界研究过程保障患者享有知情权和选择权,需要自愿原则和充分告知的前提下履行知情同意。可以参照临床试验,制定知情同意相应的指南和程序。但 RWE 的知情同意侧重有所不同。回顾性研究,可以考虑知情同意豁免;前瞻性真实世界研究的实施及其数据的收集,知情同意的内容和告知重点在于阐述 RWE 的用途,和针对患者隐私的安全保障和数据安全所应用技术和管理等措施。受试者权益保护仍是 RWE 的核心。对于真实世界研究实施时研究者的潜在问题,例如采用虚假“真实世界研究”,即为研究目标,实施过程中存在主观恶意干预临床诊疗方案,或恶性篡改数据而可能造成患者损害和结论错误的行为等,相关部门应该建立完善惩罚机制,明确惩罚的具体措施。

综上所述,基于 RWE 纳入药物或医疗器械审核支撑数据,无论对个人和群体都具有伦理学的积极意义。但 RWE 并不等同于临床实践,仍然可能受研究者的主观意志的影响,保护受试者权益仍是最终目标。知情同意、保护隐私权等需要完善的管理规则和程序来保障。上级管理部门应该明确惩罚机制和措施,以预防真实世界研究的潜在隐患和问题,使 RWE 在不增加患者风险

的情况下,为医学研究和人类健康发挥最大价值。

参考文献

- [1] LEVIN M. 21st Century Cures Act Requires FDA to Expand the Role of Real World Evidence[EB/OL]. (2016-12-19) [2017-08-30]. <http://www.jdsupra.com/legalnews/21st-century-cures-act-requires-fda-to-56141/>.
- [2] HUBBARD T E, PARADIS R. Maximizing the Potential of Real World Evidence to Support Health Care[EB/OL]. (2016-06-09) [2017-08-30]. <http://www.nehi.net/publications/70-maximizing-the-potential-of-real-world-evidence-to-support-health-care-innovation/view>.
- [3] SHERMAN R E, ANDERSON S A, DAL PAN G J, et al. Real-world evidence: what is it and what can it tell us [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (23): 2293-2297.
- [4] GREGGIO N A, ROSSI E, CALABRIA S, et al. Subclinical hypothyroidism in paediatric population treated with levothyroxine: a real-world study on 2001-2014 Italian administrative data [J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(6): 367-374.
- [5] FIGUEIREDO S, CARVALHO A, RODRIGUES M, et al. Endovascular stroke treatment of patients over 80 years old: Cumulative evidence from the “Real World” [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, pii: S1052-3057(17)30391-9.
- [6] FORUM ‘Real world evidence’ Workshop. Real world evidence. Summary of a joint meeting held on 17 September 2015 by the Academy of Medical Sciences and the Association of the British Pharmaceutical Industry [EB/OL]. (2015-09-17) [2017-08-30]. <https://acmedsci.ac.uk/file-download/38667-573d8796ceb99.pdf>.
- [7] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, et al. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-making for Medical Devices; Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; Availability [EB/OL]. (2016-07-27) [2017-08-30]. <http://trove.nla.gov.au/work/210884133?q&versionId=231518839>.
- [8] XIA W, HEATHERLY R, DING X, et al. R-U policy frontiers for health data deidentification [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2015, 22 (5): 1029-1041.

收稿日期:

修回日期: 2017-09-04

(责任编辑: 杨 阳)