

真实世界研究用于医疗器械临床评价的探讨

樊晓婷 (中国科学院上海生命科学研究院, 上海 200030)

摘要 目的: 探究真实世界研究 (RWS) 如何在遵循伦理和法规的基础上, 形成支持医疗器械上市监管决策的真实世界证据。方法: 基于国内外关于RWS在医疗器械临床研究的相关政策、指导原则和研究现状, 从研究方案设计要点、真实世界数据质量控制、数据统计分析以及实例分析等方面, 分析RWS在医疗器械临床评价中的要求。结果与结论: RWS因其宽松的患者入组标准、广泛的覆盖人群以及庞大的样本量等特点, 为医疗器械上市提供了有力的支持。科学、合理地设计临床试验方案, 确保临床试验实施过程的可追溯性和质量可控, 合理运用统计分析方法, 是将真实世界数据转化为真实世界证据的关键。推动RWS在医疗器械临床试验中的应用, 将加快医疗器械上市, 促进整个医疗器械行业的健康快速发展。

关键词: 真实世界研究; 医疗器械; 临床试验; 质量控制; 科学监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)07-0738-007

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.07.002

Discussion on the Application of Real-world Study for Clinical Evaluation of Medical Devices

Fan Xiaoting (Shanghai Institutes for Biological Sciences, Shanghai 200030, China)

Abstract Objective: To explore how real-world study (RWS) generate real-world evidence to support regulatory decisions for the marketing of medical devices based on ethical and regulatory compliance. **Methods:** Based on the relevant policies, guiding principles, and research status of RWS in clinical research of medical devices both domestically and internationally, the requirements of RWS in clinical evaluation of medical devices were analyzed from the aspects of key points of research scheme design, real-world data quality control, data statistical analysis and case analysis. **Results and Conclusion:** RWS provides strong support for the marketing of medical devices due to its relaxed patient enrollment criteria, broad population coverage, and large sample size. The scientific and logical design of clinical trial program, the traceability and quality control throughout the implementation process, as well as the appropriate use of statistical analysis methods are the key for transforming real-world data into real-world evidence. Promoting the application of RWS in medical device clinical trials will facilitate the marketing of medical devices and promote the healthy and rapid development of the entire medical device industry.

Keywords: real-world study; medical devices; clinical trial; quality control; scientific supervision

1 概述

临床研究中, 随机对照试验 (Randomized Controlled Trial, RCT) 研究一直被视为医疗器械适应症获批的“金标准”。这类研究通过设置随机分组和严格的人选、排除标准, 有效控制选择性偏倚和混杂, 最大限度地提高数据质量。然而, RCT研究存在很多局限性, 例如一些因伦理或技术限制无法进行随机分组的临床研究, 以及对于上市后 (Post-marketing) 罕见不良反应监测的研究等均无法采用RCT研究^[1]。近年来, 我国深化医疗器械审评、审批制度改革, 其中重要的一项便是医疗器械真实世界数据研究的应用^[2-3]。1967年, 法国统计学家Schwartz与Lellouch最早提出解释性试验和实用性试验 (Pragmatic Clinical Trials, PCTs) 的概念^[4]。解释性试验是用于衡量治疗方法在理想条件下的治疗效能 (Efficacy); 而实用性试验则是在常规或接近常规的临床实践中开展的临床试验, 用于评估干预措施在临床实践中的效果 (Effectiveness)。真实世界研究的核心并不在于研究设计方法, 而在于数据是否来自于现实医疗环境。真实世界数据涵盖了从多种渠道收集的与患者健康状况、日常诊疗及保健紧密相关的信息。通过对真实世界数据进行分析, 形成医疗器械使用、风险/收益相关的临床证据, 即真实世界证据^[5-6]。相比于传统临床试验, 真实世界研究具有数据来源广泛、涉及的患者群体更具多样性、能够更真实地还原临床应用场景等特点, 可以获得更长期的临床结局观察, 从而使研究结果具有更好的外推性。因此, 在遵循伦理和法规的基础上, 如何更好地挖掘真实世界数据的价值, 构建支持药械监管决策的真实世界证据, 已成为监管机构、研究者和企业等各方共同关注的焦点。

2 真实世界研究在医疗器械临床评价的应用

真实世界研究在医疗器械的全生命周期发挥着不可或缺的作用, 涉及研发立项、市场准入与经济评估、上市前临床评价、上市后变更以及不良事件监测等^[7]。真实世界数据是同品种医疗器械临床数据的主要来源, 通过分析适用范围相同、技术特征相似的同类产品的临床数据, 可以识别产品的潜在风险, 明确最佳使用人群。此前, 真实世界研究聚焦于产品上市后研究, 例如附条件批准产品的上市后研究, 高风险植入物等医疗器械的远期安全性

和/或有效性评估, 以及用于治疗罕见病的医疗器械全生命周期临床评价等。随着研究的深入和新指导原则的发布, 真实世界数据的应用得到进一步拓展^[2]。在我国, 真实世界证据作为已有证据的补充, 为产品注册提供了有力支持。尽管如此, 临床试验仍然是医疗器械进行上市前临床评价的主要路径。

3 真实世界研究方案设计要点及统计分析

3.1 真实世界研究类型

真实世界数据可通过回顾性和前瞻性的方式进行收集, 其研究设计类型主要包括试验性研究和观察性研究。试验性研究按照临床实际情况给与干预, 并可以进行随机或非随机分组。实效性随机对照试验 (Pragmatic Randomized Controlled Trial, pRCT) 和基于注册登记研究的随机对照试验 (Registry-based Randomized Controlled Trials, rRCT) 是真实世界试验性研究的主要类别。pRCT可以根据随机化处理的方法进一步细分为个体实效性随机对照试验、群组随机对照试验和阶梯楔形随机对照试验。观察性临床试验采用观察性设计, 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, 以进行针对性数据分析。观察性临床试验的设计类型多样, 包括队列研究、病例-对照研究、横断面研究、病例系列研究等。

3.2 真实世界研究方案设计要点

一般而言, 在设计临床试验时, 需根据产品的预期用途和技术特点明确研究目的和目标人群, 选择相应的研究设计类型, 并设定清晰的主、次要评价指标及安全性指标。若涉及随访, 还需确定随访的起始点与持续时间^[8]。2009年, Thorpe等提出了实效-解释性连续指标概述 (Pragmatic-explanatory Continuum Indicator Summary, PRECIS) 模型, 后经Loudon等完善为PRECIS-2模型, 用于区分实效性临床试验和解释性临床实验^[9-10]。PRECIS-2模型包含了入选标准、研究场所、干预过程、随访、主要结局等9个核心要素, 基本覆盖了真实世界研究方案设计时需考虑的要点。以实效性试验为例, 其核心特征主要围绕“P-I-C-O-T”5个方面展开^[11]。

3.2.1 患者 (P)

真实世界研究在制定入选与排除标准时, 其

纳入标准相对较宽松,需覆盖患者分期、病理类型等多样性,甚至包含复杂的合并疾病及不同年龄段、生理病理状态等,以确保受试人群尽可能全面地反映真实世界中的患者情况。

3.2.2 干预措施 (I)

真实世界研究干预标准化程度较低,可依据患者特征和医师经验进行个体化调整。研究方案中需清晰界定治疗组的定义,包括医疗器械使用、参数设定及成功标准。若采用干预叠加设计,还需明确常规和标准治疗方法,以及合并治疗的具体特征。

3.2.3 对照措施 (C)

实效性试验的对照措施需结合研究目的、临床实际及研究目的确定,通常选择常规治疗、标准治疗或公认有效治疗作为对照,不常用安慰剂。研究设计时,可调查所研究疾病的治疗模式和常用干预措施,并据此选择适当的对照措施,确保对照组与干预组人群同期。

3.2.4 结局指标 (O)

实效性试验中的结局指标强调以患者为导向,可反映患者真正关心的、与整体健康获益相关指标。根据研究的目的,结局可设有多重指标,包括安全性、有效性、卫生经济、治疗依从性、患者生存质量等。主要结局指标最好采用客观、非替代终点指标,在真实世界环境中容易获取和测评。

3.2.5 随访 (T)

真实世界研究注重远期结局,实效性试验一般随访时间相对较长,需进行多时点的结局测量,在研究方案中应明确随访次数和周期安排,列出每个访视点的访视时间、主要内容和需要采集的关键数据。

3.3 统计分析

3.3.1 样本量估算

真实世界研究并非等同于大样本量研究,特别是当研究对象仅为总体中的部分样本时,临床试验所需样本量估算成为研究设计的关键环节。样本量估算方法受研究设计类型、资料类型、样本量估算参数等因素的影响。队列研究通常采用基于多因素模型的估计方法或基于匹配的估算方法;单组设计研究常采用单组目标值的估算方法^[12]。横断面研究通常基于预期达到的估计精度,而设有对照组的研究更多地依赖于组间比较差异、相对风险度,以

及比值比等因素^[13]。

3.3.2 混杂偏倚

随机分组作为一种研究设计策略,在减少研究结果偏倚方面具有显著效果,但是在真实世界数据研究中的应用受到限制。对于未采用随机分组的研究,研究人员需要识别并调整混杂变量。多变量分析和因果推断模型是最常见的控制混杂因素的统计方法^[14]。其中,倾向性评分方法包括匹配、分层、校正和加权等,适用于研究中暴露常见而结局罕见的情况,或者有多个结局变量的研究。该方法的设计通常分为2个阶段:组间均衡暴露组和对照组;干预措施效应值估计^[15]。应用倾向性评分进行分层调整时,需要考虑层内效应值、暴露组分配概率以及评分重叠程度等因素。

3.3.3 缺失值处理

数据缺失是影响真实世界数据质量的关键因素,不仅可能导致冲撞变量分层或限制,产生典型选择偏倚,还可能因缺失与结局相关而与干预无关,引发特殊选择偏倚^[16]。对于主要评价指标的缺失,可采用数据填补策略,如基线结转、末次结转或最差填补法,而其他指标缺失通常不进行填补。数据缺失可分为完全随机、随机和非随机3种机制,相应的统计处理方法包括完整数据集分析、加权法、插入法和似然法等^[17]。为确保数据填补的质量,可采用缺失信息比例、方差增加、效率变化及参数稳定性等指标进行评估。

3.3.4 稳健性评估

敏感性分析的主要作用在于全面评估研究结果的稳健性,尤其对于观察性真实世界研究^[18]。敏感性分析可用于对缺失数据采用不同的填补处理方法的分析,对数据集采用不同划分方法的分析,对评价指标采用不同的分析模型的分析,以及对暴露因素采用不同分类方法的分析^[19]。当敏感性分析的结果与主要分析结果存在显著差异时,通常意味着研究结论稳健性有待提高。

4 真实世界研究质量控制

真实世界数据来源广泛,包括医院信息系统数据、医保支付数据、登记数据、组学数据、自然人群队列数据、健康监测数据等多个方面。然而,并非所有的真实世界数据都能转化为有价值的真实世界证据。由于真实世界数据在多数情况下缺乏严格的数据管理质量控制,其真实性、准确性、可

追溯性以及质量可控性常常受到质疑^[20-21]。从监管决策的角度来看，真实世界证据的形成至少需满足3个关键要素：1) 具备相关、可靠的真实世界数据；2) 具有科学合理的研究设计；3) 需要合规地开展研究^[22]。真实世界数据在医疗器械临床评价中

的应用可分为3个阶段：首先，对源数据进行初步评价和选择，判断是否符合研究方案的基本分析要求；其次，对经治理后的数据进行评价，判断其是否适用于产生真实世界证据；最后，对数据进行分析，形成真实世界证据（图1）。

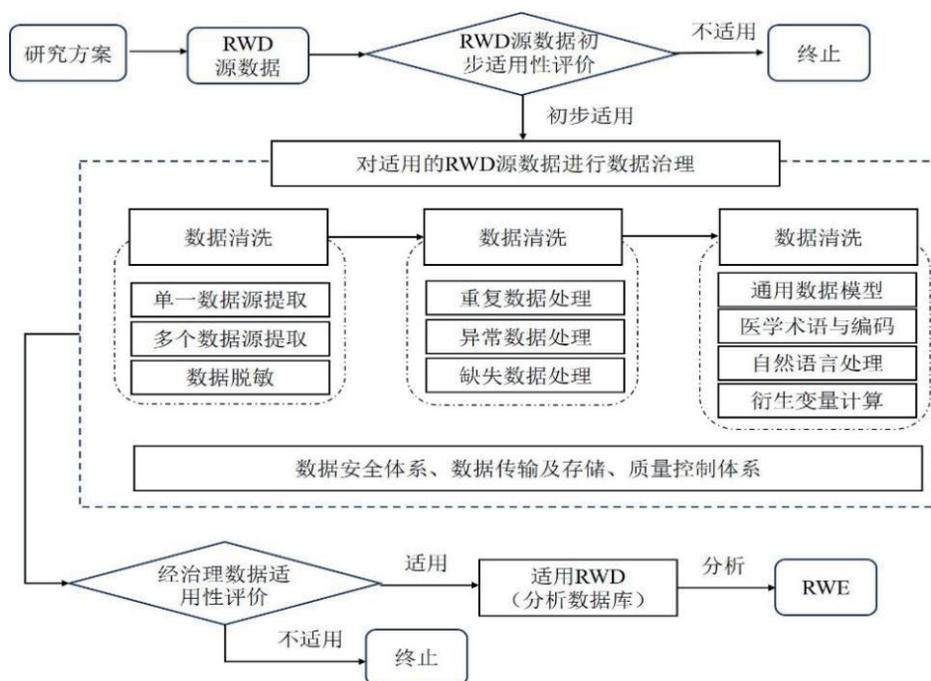


图1 真实世界数据的适用性评价和数据治理过程示意图^[23]

4.1 源数据的适用性评价

源数据的适用性评价主要包括以下4个方面：1) 数据库处于活动状态且数据可及；2) 数据的使用符合伦理和安全性要求；3) 关键变量的覆盖度满足要求；4) 样本量足够。真实世界研究的特点在于从大量的数据中提取有效数据，经数据分析形成真实世界证据，用以支持医疗器械的有效性和安全性。然而，临床实践中的源数据通常是不完整的。源数据被获取的程度直接影响真实世界研究的证据强度，有效的源数据应至少覆盖与研究目的相关的变量，包括结局变量、干预变量以及重要的协变量。在确保关键变量覆盖度的同时，足够的样本量是提高研究的可靠性、准确评估医疗器械的长期效益和风险的关键，特别是对不良事件发生、风险受益长期评估以及罕见病相关评估等。

4.2 经治理数据的适用性评价

2007年，美国食品药品监督管理局提出“ALCOA”标准，其首字母缩写代表可归因性

(Attributable)，清晰可辨 (Legible)，同步性 (Contemporaneous)，原始性 (Original) 和准确性 (Accurate)。随后增加了“CCEA”4项标准，分别代表完整性 (Complete)，一致性 (Consistent)，持久性 (Enduring) 和可获得性 (Available)。这2个标准已逐渐成为临床研究数据质量的公认标准。在遵循法规、伦理准则以及确保数据安全的基础上，真实世界数据的质量可以从相关性和可靠性2个维度进行评估^[2,24]。数据的相关性主要考量数据与研究目的的契合度，包括数据是否涵盖目标人群，是否能形成一致的干预/暴露情况，是否具有可比性的对照组，是否包含所需的结局变量和测量结果，以及是否可获得混杂因素的相关数据等方面。数据的可靠性涉及数据累积和数据质量控制，包括数据采集方法的规范统一，数据治理流程的规范性，数据是否准确反应患者状态和诊疗情况，以及数据是否准确、完整、真实、可追溯等。

4.3 真实世界数据的偏倚控制

4.3.1 真实世界数据的偏倚类型及偏倚控制

偏倚主要包括选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚，是真实世界研究中需要特别关注和解决的问题。偏倚可能存在于真实世界研究设计、实施、分析和报告等各阶段，如图2所示。对于真实世界研究

，混杂因素可能歪曲或干扰暴露因素与临床结局间的真实关联，常见的处理方法有分层、匹配、多变量分析模型以及倾向评分匹配等，可系统性地减少混杂因素带来的影响^[25]。此外，基于因果推断的模型如倾向性评分、工具变量、边际结构模型和结构方程模型等也广泛地应用于统计分析中^[26]。



图2 真实世界研究偏倚类型及偏倚控制

4.3.2 真实世界数据收集实例分析

一个完善的数据采集系统对于将真实世界数据转化为有效证据，进而支持产品注册和监管工作至关重要。以Volcano公司为例，他们成功地运用嵌入疾病注册登记系统——瑞典冠状动脉造影和血管成形术登记系统（Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry, SCAAR），为血管内超声诊断仪在冠状动脉功能学评价指标的变更提供了有力支持。该研究前瞻性地收集急性冠状动脉综合征标准治疗的临床数据，并采用了多种策略来确保数据的准确性和完整性，包括制定指南手册、使用标准化数据字典、实施强制性数据输入以及错误检查，以及与瑞典心脏病循证护理增强和发展网络系统（Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies Registry, SWEDHEART）进行随机交叉验证等^[27]。

另一款医疗器械产品——儿科罕见病心室辅助装置在申请产品上市过程中，通过一项前瞻性、多中心、单臂临床试验，结合体外生命支持组织（Extracorporeal Life Support Organization, ELSO）系统中的真实世界数据（Real-world Data, RWD）作为体外膜肺氧合对照组支持其上市申请^[28]。ELSO系统全面收集了患者信息，包括人口统计、病史、诊疗及体外生命支持适应症等。该系统采用标准化表格和数据库手册，同时结合外部验证的措施，保证数据的可靠性和准确性。此外，为了简化流程并提升数据的完整性，该系统还利用了网络平台进行自动化监控^[29]。

5 结语

RWS因其宽松的患者入组标准、广泛的覆盖人群以及庞大的样本量等特点，为RCT研究提供了不可或缺的证据补充。然而，无论是国内还是国外，RWS在推动特许创新药械的临床研究和科学探索方面仍处于初级阶段。同时，RWS本身所固

有的问题也限制了其在药械开发中的应用。如何科学、合理地设计临床试验方案,如何在满足伦理要求的前提下,保证数据的可追溯性和质量可控性,如何运用统计分析方法,在RWD转化成真实世界证据(Real-world Evidence, RWE)时保证数据的可靠性、完整性,是RWS需要重点关注的问题。此外,我国目前缺乏高级别规范的疾病登记数据库。虽然现有的数据库能够基本满足院内不同部门间的数据交换需求,但是不同医院间的信息共享机制仍处于初级阶段,尚未形成全面、高效的联动体系^[30]。因此,建立规范化和高质量的疾病登记数据库,并推动信息共享和智慧型数据库的建立,对于加快真实世界研究在临床中的广泛应用步伐,以及推动医疗器械开发的高效化进程,具有至关重要的意义。

参考文献:

- [1] 徐景和. 药械真实世界数据研究应用的若干思考[J]. 中国食品药品监管, 2023 (6): 4-11, 126.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(试行)的通告[EB/OL]. (2020-11-24) [2024-01-10]. <https://www.nmpagov.cnxxgk/ggtg/qtggtg/20201126090030150.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局器审中心关于发布医疗器械真实世界研究设计和统计分析注册审查指导原则的通告(2024年第3号)[EB/OL]. (2024-01-10) [2024-01-10]. <https://www.cmde.org.cn//xwdt/shpgzgg/gztg/20240115162832179.html>.
- [4] Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and Pragmatic Attitudes in Therapeutic Trials[J]. J Chronic Dis, 1967, 20 (8): 637-48.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-world Evidence Program[EB/OL]. (2018-12) [2024-01-10]. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. Use of Real-world Evidence to Support Regulatory Decision Making for Medical Devices[EB/OL]. (2017-08) [2024-01-10]. <https://www.fdagov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidencesupport-regulatory-decision-making-medical-devices>.
- [7] 王丰. 真实世界研究在医疗器械全生命周期中的应用[J]. 医疗装备, 2023, 36 (3): 24-28.
- [8] 王靖雯, 邵明义, 符宇, 等. 国内真实世界临床研究方案设计的分析与思考[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (4): 2125-2128.
- [9] Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A Pragmatic-explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS): A Tool to Help Trial Designers[J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62 (5): 464-75.
- [10] Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 Tool: Designing Trials that are Fit for Purpose[J]. BMJ, 2015, 350: 2147.
- [11] 张艳丽, 金奥铭, 潘岳松. 实效性临床试验:真实世界研究的随机化试验[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17 (12): 1299-1303.
- [12] 晋菲斐, 阎小妍, 董冲亚, 等. 真实世界研究方案设计要点及统计分析解析[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17 (12): 1294-1298.
- [13] 翟静波, 郑文科, 王辉, 等. 真实世界研究样本量估计的统计学考虑[J]. 世界中医药, 2019, 14 (12): 3123-3126.
- [14] 高培, 王杨, 罗剑锋, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19 (7): 787-793.
- [15] Yue LQ. Regulatory Considerations in the Design of Comparative Observational Studies Using Propensity Scores[J]. J Biopharm Stat, 2012, 22 (6): 1272-1279.
- [16] 石清阳, 李玲, 任燕, 等. 实效性随机对照试验中的统计方法(II): 解决结局缺失问题[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21 (6): 729-736.
- [17] Zhao Y. Statistical Inference for Missing Data Mechanisms[J]. Stat Med, 2020, 39 (28): 4325-4333.
- [18] Rosen EM, Ritchey ME, Girman CJ. Can Weight of Evidence, Quantitative Bias, and Bounding Methods Evaluate Robustness of Real-world Evidence for Regulator and Health Technology Assessment Decisions on Medical Interventions[J]. Clin Ther, 2023, 45 (12): 1266-1276.
- [19] 温泽淮, 李玲, 刘艳梅, 等. 实效性随机对照试验的技术规范[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19 (7): 794-802.
- [20] 杜玮, 文美. 真实世界研究在医疗器械临床评价中的应用[J]. 医疗装备, 2022, 35 (1): 187-191.

- [21] Liu M, Qi Y, Wang W, et al. Toward a Better Understanding about Real-world Evidence[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2022, 29 (1) : 8-11.
- [22] 杜瑶, 王颖, 杨葳, 等. 真实世界证据与医疗器械监管决策支持[J]. *中国生物工程杂志*, 2023, 43 (Z1) : 174-179.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》的通告(2021年第27号)[EB/OL]. (2021-04-13) [2024-01-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.
- [24] 袁小量, 董丽, 孟令全, 等. 美国FDA《使用真实世界证据支持医疗器械的监管决策指南》对我国真实世界数据适用性评估标准建立的启示[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30 (11) : 976-979.
- [25] 高培, 王杨, 罗剑锋, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19 (7) : 787-793.
- [26] 柏柳安宁, 夏结来, 王陵, 等. 真实世界研究中的常见偏倚及其控制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25 (12) : 1422-1428.
- [27] Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir I, et al. Instantaneous Wave-free Ratio Versus Fractional Flow Reserve Guided Intervention (iFR-SWEDEHEART): Rationale and Design of a Multicenter, Prospective, Registry-based Randomized Clinical Trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 170 (5) : 945-50.
- [28] U.S. Food and Drug Administration. Berlin Heart EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device (VAD) Briefing Materials[EB/OL]. (2016-09-04) [2024-01-10]. <https://www.fda.gov/media/100172/download>.
- [29] Lorusso R, Alexander P, Rycus P, et al. The Extracorporeal Life Support Organization Registry: Update and Perspectives[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019, 8 (1) : 93-98.
- [30] 廖茜雯, 姚晨, 张军, 等. 真实世界数据和证据在我国临床决策中的应用现状[J]. *中国食品药品监管*, 2023 (10) : 24-35.

(收稿日期 2024年3月26日 编辑 郑丽娥)