

基于真实世界数据的药物利用研究综述

张元林, 宋凯, 孙蕊, 舒飞, 闫家铭, 舒丽蕊, 杨樟卫

Review of drug utilization research based on real-world data

ZHANG Yuanlin, SONG Kai, SUN Rui, SHU Fei, YAN Jiaming, SHU Lixin, YANG Zhangwei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202312010>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于医疗大数据的创伤住院患者抗菌药物使用研究

Study on the use of antimicrobial agents in hospitalized trauma patients based on medical big data

药学实践与服务. 2017, 35(5): 466-471 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.021

我国高血压合理用药文献研究计量学分析

Metrological analysis of the literature on rational use of hypertension in China

药学实践与服务. 2019, 37(5): 453-459 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.013

我国儿童合理用药的文献研究计量学分析

Bibliometric analysis of literature on rational use of medicine in children of China

药学实践与服务. 2019, 37(3): 260-265 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.014

高原环境影响治疗监测药物代谢的研究进展

Advances in research on the impact of the plateau environmental on the drug metabolism

药学实践与服务. 2020, 38(2): 105-109 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201912096

16所医院单病种合理用药评价指标构建及应用

Construction and application of the rational drug use of single-disease index in 16 hospitals

药学实践与服务. 2018, 36(6): 569-572,576 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.021

四川省各级医疗机构的门诊用药指标实证研究

An empirical study on the rational drug use in outpatients from different levels of health facilities in Sichuan Province

药学实践与服务. 2018, 36(1): 40-45 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.008



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

基于真实世界数据的药物利用研究综述

张元林^{1,4}, 宋凯^{2,4}, 孙蕊^{3,4}, 舒飞⁴, 闫家铭⁴, 舒丽芯⁴, 杨樟卫⁵ (1. 中国人民解放军 77570 部队, 西藏 昌都 854000; 2. 中国人民解放军 32106 部队, 内蒙古 锡盟 026300; 3. 武警嘉峪关支队, 甘肃 嘉峪关 735100; 4. 海军军医大学药理学系军队药材保障论证中心, 上海 200433; 5. 上海市第四人民医院, 上海 200433)

[摘要] 近年来, 医学信息技术突飞猛进, 基于真实环境分析大规模的诊疗数据并挖掘其中规律, 已经成为国内外药械上市评价及监管决策的重要手段。真实世界研究作为药物利用研究领域一种新的药物临床评价方法, 为观察性研究在实际疗效或效果方面的评价带来了机遇和挑战。然而, 作为药物利用研究领域广大学者关注的热门方法学手段, 当前真实世界研究关于人群用药特征分析还存在一些局限和不足, 尚未形成系统性的评估研究方法, 还不能很好的生成真实世界证据。本文旨在综述基于真实世界数据的药物利用研究的研究设计、方法路径、评价指标、混杂因素及偏倚处理等进展, 以便为药物利用研究深入开展提供参考。

[关键词] 真实世界研究; 药物利用研究; 合理用药分析; 真实世界证据; 真实世界数据

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202312010

Review of drug utilization research based on real-world data

ZHANG Yuanlin^{1,4}, SONG Kai^{2,4}, SUN Rui^{3,4}, SHU Fei⁴, YAN Jiaming⁴, SHU Lixin⁴, YANG Zhangwei⁵ (1. No.77570 troops of the PLA, Changdu 854000, China; 2. No.32106 troops of the PLA, Ximeng 026000, China; 3. Gansu Armed Police Corps Hospital, Lanzhou 730050, China; 4. Demonstration Center of Military Medical Logistics, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 5. Shanghai Fourth People's Hospital, Shanghai 200433, China)

[Abstract] In recent years, the rapid development of medical information technology has made it crucial to analyze large-scale diagnosis and therapeutic data and extract rules based on real medical environment. This has become an essential approach for marketing evaluation and regulatory decision-making of drugs and devices both domestically and internationally. Real World Study (RWS), as a novel methodology for clinical evaluation of drugs in the field of Drug Utilization Research (DUR), have presented opportunities and challenges for observational studies in assessing actual efficacy or effectiveness. However, despite being a popular methodological approach among scholars in the field, there are still limitations and deficiencies when analyzing population medication characteristics in RWS. Systematic evaluation research methods have not yet been established, leading to inadequate generation of Real-World Evidence (RWE). This article aims to review the research design, methodological pathways, evaluation indicators, confounding factors, and bias management involved in DUR based on Real-World Data (RWD) with the intention of providing guidance for further exploration into DUR.

[Key words] real-world research; drug utilization research; rational drug use analysis; real-world evidence; real-world data

药物利用研究 (DUR) 是促进用药安全、有效和经济的重要手段^[1]。随机对照临床试验 (RCT) 作为评价药物安全性、有效性的金标准, 在外推至日常诊疗环境时往往面临挑战。作为 RCT 的重要补充, 真实世界研究 (RWS) 考察日常诊疗环境中产生的真实世界数据 (RWD), 注重评价药物使用的“安全性”和“有效性”, 已经成为药物利用研究的热点^[2]。RWS 着眼于应用到医疗实践环境中, 大大缩短了

试验周期、降低了成本, 真实世界实效性临床研究更加易于获取全面的病例数据, 使其结果更具有可靠性及可行性^[3]。应当正确认识两者关系, 将两者作为互补且相辅相成的研究方法和手段来为药物利用评价和监管评价等方面提供循证支持^[4-7]。

随着医院管理信息系统 (HIS) 的发展以及高新技术在医疗领域传感器技术方面探索运用, 逐步精准化、数字化患者的各项检查及健康诊疗数据, 进一步完善了患者诊疗、实验室检查以及用药信息等全生命周期的医疗记录, 且便于追溯及交互关联^[2]。尽管数据库技术及大数据挖掘服务于药物安全性、有效性等方面研究成为现实, 但应用于 DUR 尚缺

[作者简介] 张元林, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 生防药物利用研究, Email: kindlefecky@126.com

[通信作者] 舒丽芯, 博士, 教授, 研究方向: 军队药物政策研究, Email: shulixin@smmu.edu.cn

乏具体的技术指导方案、自然流程等。本文借鉴国内外 RWS 在药品器械上市后适应证开发及安全性评价方面的做法,梳理 DUR 中 RWS 有效技术手段和方法路径,为 RWS 更好的服务于 DUR 提供借鉴和参考。

1 相关概念

DUR 是按照预定的标准,评价、分析和解释一个给定的医疗卫生制度下药物利用的模式、质量、影响因素和结果,着重于药物的市场销售、分配、处方和使用情况,强调由此产生的医疗、社会和经济方面的结果。广泛应用于药物流行病学、抗菌药物管理、药物监测、药物警戒等方面的研究。2020年4月,国家药监局发布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》^[8],对 RWD、真实世界证据(RWE)以及 RWS 等概念做了明确^[8-9]。RWS 作为实现从 RWD 到 RWE 的有效手段,是连接两者的桥梁^[10]。然而,大规模的数据并不一定就能产生有价值的证据,只有通过适用性评估的 RWD、分析得出医疗产品的使用和潜在收益或风险的临床证据时才有可能使数据转变为证据^[11-12]。数据适用性即从数据使用者角度出发,评价数据满足使用者需求的程度^[13],强调数据质量在开展相应 RWS 方面的可应用程度^[14]。

2 真实世界药物利用研究现状

2.1 真实世界研究与药物利用研究结合现状

国家药监局自 2014 年起就陆续出台多项措施,支持 RWS 用于医疗器械评价、药物审评、研发及监管决策,完善医疗器械不良事件监测和再评价制度,并联合高校、医联体推进多项试点工作的开展,出台了《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》^[15]等法规文件以推进 RWS。目前 RWS 主要集中在以下三个方面:(1)药物治疗效果^[16-17],RWS 在药物疗效、副作用、安全可靠方面的结果研究,以满足药物对人类临床应答的解释以及推广方面应用;(2)指南或临床实践^[18-20],国内外权威的指南是临床实践的重要参考依据,RWS 也可用于协助制定和修订病人治疗方案,而 RWE 有利于指南更加科学性和具有实践性。此外,RWS 还可以用于协助政府部门管理的指导性文件的制定;(3)经济效益^[21-23],RWS 应用于卫生经济学中筛选研究和治疗选择等方面,帮助医生制定最优的药物治疗方案,并提供合理的经济成本。此外,RWS 在帮助制定个性化医疗政策方面也具有

很大的潜力。

2.2 真实世界研究体系现状

国际上,随着药品审评和监管标准的不断提高,越来越多的研究者重视 RWS,目前已经形成了良好的研究体系,比如美国的以患者为中心的结局研究所(PCORI)和欧盟临床试验公共注册和结果数据库(EUPAS)。RWS 主要集中于:(1)在研究用药的随机对照试验、观察性研究及实践指南中的应用;(2)在疾病的发病风险评估、医疗健康保险的应用。目前国内的 RWS 主要涉及:(1)在中医方面的应用研究^[24-26],包括中药的药物疗效及不良反应的研究;(2)基于医院信息数据库疾病及其合并疾病的用药特征的分析;(3)在医疗大数据及循证医学方面的应用^[27-29]。

RWS 的研究设计和方法学也不断完善,近年来不少国家或国际组织都陆续出台关于 RWS 的指南以及指导原则,提高了 RWS 的质量和可靠性,比如美国 FDA^[30-31]、欧洲 EMA^[32],英国 NICE^[33]。

3 真实世界研究在药物利用研究中的应用

3.1 真实世界药物利用研究的方法

3.1.1 数据来源及研究问题

RWS 收集真实诊疗数据或者基于已经存在的研究型数据库或数据研究平台,建立登记数据库,针对具体研究问题,运用循证医学方法,开展数据分析,从而回答验证假设^[34-36]。RWD 通常来自于以上一个或多个数据库,包含需要主动收集的数据以及常规诊疗行为产生的临床数据。随着医学大数据的快速发展,一些研究型数据库或数据研究平台也逐步拓展,目前,国内外利用公共数据库如 SEER、MIMIC 等进行相关研究已成为 RWS 的重要发展方向。

RWS 通常基于研究目的建立研究数据库或数据集,研究要素一般包含目标患者人口学特征、用药信息、门诊、住院信息、实验室检查、治疗转归与结局,以及其他研究目的所涉及到的临床治疗、护理、手术处置等信息。如果数据来自多个不同数据库,还必须通过如患者身份证号码、住院号/检查号、姓名等患者唯一标识码进行辨识和数据关联。如果研究的资料内容涉及到患者的个人信息等情况,还要注意取得伦理学审核以及保护患者隐私^[37-41]。真实世界 DUR 的药品数据通常通过 ATC 编码来规范,采用用药依从性,限定日剂量(DDD)、平均治疗天数(ATD)、总 DDD、处方年费用等 DUR 指标^[42]。基于药物效果和安全性研究、经济学和药物

政策、多个疾病和多个治疗方案的复杂病情分析是当前真实世界药物利用研究的一个热点。

RWS 作为一项非随机、开放性、不使用安慰剂的研究。为了挖掘真实的临床医疗环境产生的诊疗数据,应把质量控制作为全局指标来进行把握,并从研究伊始就建立起全面的数据质量控制方案并严格遵守。同时,在研究中详细记录异常情况^[43],还要注意数据清洗以及混杂因素的控制,如此才能保证研究证据的质量及等级^[44]。

3.1.2 研究人群及纳排标准

RWS 人群纳入条件较为宽松,但仍在研究中需要明确与研究目的相关或可能影响研究的因素,以及纳入及排除标准的研究时间段和制定日期。研究通常通过 WHO 国际疾病分类(ICD-9/10)筛选研究人群。研究人群通常为患有特定病证的患者、药物使用者(罕见病、孕妇、儿童等)以及患有多种疾病的复杂病例或有多种伴随症状的人群。有时候为解决研究对象以往接受过某种治疗措施可能导致的选择偏倚,还需要考虑遵照首次用药人群的设计^[45]。最后,研究者需谨慎纳入和排除标准,以免直接影响研究结果的外推。

研究者应当严格参照 PICOTS(Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Timing, Setting) 原则明确的六个关键点,同利益相关者一同提出针对研究问题可利用的科学方法^[46]。

3.1.3 真实世界药物利用研究设计

观察性研究设计是 RWS 中广泛使用的设计类型之一^[44],常见的有前瞻性观察研究^[47]、回顾性队列研究^[18,48]、Meta 分析^[49]等。根据不同的研究目的和研究对象,可以选择适合的研究方法和样本来源,通常需要开展大规模、跨学科的合作,以确保研究结果的可靠性和科学性。RWS 设计时要结合研究目的来具体确定研究要素,综合考虑年龄、混杂偏倚和特殊人群、药品 ATC 编码,以及病历等非结构化数据。设计通常包括以下几个阶段:(1)定义问题:在研究开始之前明确研究的目的和问题,确定研究的对象、变量和数据采集方式。需要考虑研究的可行性、科学性和意义。(2)研究设计:根据定义的问题,制定设计方案。明确设计类型、样本容量、数据采集方式、结局指标以及数据分析方法等。(3)招募研究对象:确定研究对象的选择标准,并依照这些标准进行样本招募。(4)数据收集和管理:采集所需的研究数据,将收集到的数据进行规范化、清洗、质量控制和审查等处理。(5)数据分析:使用统计学方法进行数据分析,包括描述性统

计、回归分析、生存分析和成本效益分析等。(6)结果解释和推广:将研究结果进行整合、解释和推广,发表研究报告和文章,向目标受众(如医生、政策制定者、患者和公众等)传达研究结论和建议。

3.1.4 特征变量及评价指标

RWS 设计阶段应该充分了解现有数据的优缺点,并恰当合理的定义并描述暴露因素,尽可能的收集与暴露相关的特征指标。RWS 结局指标是评估一种治疗或干预措施在真实医疗实践中的效果和安全性以及相关临床和经济结果的指标。

通常有以下几种结局指标:(1)主要疗效结局:主要的成果、结果或效果指标。例如,治疗效果、复发率、临床终点事件。(2)次要疗效结局:主要疗效结局之外的其他疗效结果或事件。如总体存活率(OS)、无进展生存期(PFS)、无病生存期(DFS)、疾病进展时间(TTP)、治疗失败时间(TTF)、死亡率,住院时间等^[50]。(3)安全性结局^[12,51]:一般采用药物不良反应(ADR)、不良反应发生率(IRs,以 100 0 人每年表示)^[12],危险性信号、药物相互作用。(4)经济学结局^[52-53]:包括成本效益和成本效用评估、日均费用、医疗保险、社会资源利用及患者的自付费用等。

选取结局指标时需要根据研究目的和研究对象,进行目标导向和可行性评估。常规选择应该是临床意义明确和易于全面评估的主要疗效结局为首选,同时可以考虑次要疗效结局和安全性结局作为辅助评估。为综合评估治疗效果和成本并获得系统的经济评估结果,相关经济学方面的评价指标也应该考虑进来。

3.2 统计及敏感性分析

通常对目标患者群体和治疗模式进行描述性统计分析,分析各分类变量的频率、百分比,以及在连续区间尺度上测量的变量平均值、标准差、中位数及范围,有学者应用 Kaplan-Meier(KM)生存函数进行相关生存分析^[54]。针对研究目标确定分析要素,选用合适的统计分析方法,如卡方检验、logistic 回归和多元线性回归等,对治疗结局、暴露因素、协变量数据类型及分布情况进行校正分析。由于所有研究结果基于假设提出,而这些假设往往是推论真实性的依据。研究者需对数据的局限性和问题本质有清晰认识,研究过程中对假设进行调整,评价观察结果对特定假设的敏感度或方向大小上的一致性。

3.3 混杂因素及偏倚控制

3.3.1 混杂因素

RWD 来源包含电子病历、医保数据库、生命

体征记录、医学图像等,存在许多复杂的混杂因素。混杂因素可能的类型包括个体基线特征、随时间变化的特征、医疗诊断和治疗、环境因素。常见的混杂控制策略包括随机对照、匹配分析、协变量校正、倾向值和剂量反应模型等。除此之外,在实施RWS时,我们还要注意有代表性的样本选择,对数据质量和分析偏倚进行评估和控制,以获得准确和可靠的研究结论。

3.3.2 偏倚控制

RWS是在真实临床环境下进行的研究,目标人群的治疗措施因非随机分配影响内部真实性,虚弱个体治疗措施与结局之间的关联性等,使得其研究结果可能存在一定的偏倚,这些偏倚可能影响研究的可靠性和有效性。常见的偏倚类型包括选择性偏倚、信息偏倚^[55]、报告偏倚、记忆偏倚等,常见的偏倚控制方法有模拟试验、设计分层、倾向值匹配、重复量表、级联分析等。

4 展望

真实世界DUR作为一种新兴的药物评价方法,可将真实世界环境下收集和分析的大量数据利用起来,通过实效性、回顾性研究使得过往产生的既有诊疗数据进一步提炼成RWE而二次利用。通过研究分析获得的循证医学证据,可以为DUR提供有价值的依据,帮助优化药物使用、个体化医疗、提高患者结局、降低医疗费用、促进医学的健康发展;也可采用前瞻性研究大样本或特殊人群,为其更好、更安全有效用药提供证据。

同时,RWS也是评价药物滥用的有效手段。随着大数据和医疗技术的不断发展,RWS将会成为药物治疗效果、病人治疗策略和临床实践方面重要的研究领域,并将不断地推动医药的创新、优化和进步。

值得注意的是,RWS是一项复杂的研究工作,需要具备较强的统计、数据挖掘和医学知识背景,同时也面临着数据质量、缺失值、样本匹配和结果影响因素多等问题。因此,在实施RWS时,需要有效的科学设计、广泛报告,同时进行敏感度分析和可能存在的偏差分析,为制定更加科学和有效的药物治疗方案提供科学支持。

【参考文献】

[1] WETTERMARK B, ELSEVIERS M, ALMARSDÓTTIR AB, et al. Introduction to drug utilization research. In: Elseviers [M]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. 1-12.

[2] 杜春霖, 李晓松, 刘元元. 真实世界研究及国内文献综述 [J]. 中国卫生信息管理杂志, 2018, 15(5): 597-601.

[3] 张晓雨, 陈静, 赵晨, 等. 真实世界理念下观察性与实验性临床研究协同应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(4): 284-288.

[4] 黄卓山, 罗艳婷, 刘金来. 真实世界研究的方法与实践 [J]. 循证医学, 2014, 14(6): 364-368.

[5] 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.

[6] 吴一龙, 陈晓媛, 杨志敏. 真实世界研究指南: 2018版 [M]. 人民卫生出版社. 2019, 1-28.

[7] FRANKLIN J M, SCHNEEWEISS S. When and how can real world data analyses substitute for randomized controlled trials? [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(6): 924-933.

[8] 方碧陶. 国家药品监督管理局印发《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》[J]. 中医药管理杂志, 2020, 0(2): 107-107.

[9] OHTSU H, SHIMOMURA A, SASE K. Real-world evidence in cardio-oncology: what is it and what can it tell us? [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(1): 95-97.

[10] 李雪迎, 沙若琪, 姚晨, 等. 面向真实世界数据的临床研究数据治理模式选择 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(10): 1150-1156.

[11] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 重新认识真实世界研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 126-130.

[12] MONTILLA S, MARCHESINI G, SAMMARCO A, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(12): 1346-1353.

[13] SHANG N, WENG C H, HRIPCSAK G. A conceptual framework for evaluating data suitability for observational studies [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2018, 25(3): 248-258.

[14] WEISKOPF N G, WENG C H. Methods and dimensions of electronic health record data quality assessment: enabling reuse for clinical research [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2013, 20(1): 144-151.

[15] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》的通告(2020年第22号) [EB/OL]. 2020: [2024/01/01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/yppgtg/yppgtg/20200901104448101.html>.

[16] 赵亮, 张婷, 孔文妹, 等. 基于医院信息系统的真实世界研究主题分析 [J]. 医药导报, 2022, 41(1): 63-72.

[17] 王俊月, 何泽慧, 邓浩, 等. 基于真实世界数据的芍苓方治疗寻常型银屑病的疗效与安全性分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(5): 739-743.

[18] LIU F X, OU W M, DIEDE S J, et al. Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: a large retrospective observational study [J]. *Medicine*, 2019, 98(30): e16542.

[19] 刁一凡. 我国新型抗肿瘤药物公共保障政策与药物可及性评

- 估研究[D].北京:北京协和医学院,2021. DOI:10.27648/d.cnki.gzxhu.2020.000907.
- [20] 贾玉龙,姚明宏,刘艳梅,等. 特许医疗政策下真实世界数据治理的模式探索[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(12): 1373-1380.
- [21] 周雪莹,张策,方丽萍,等. 基于真实世界的3种止吐方案预防含顺铂多日化疗相关恶心呕吐的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2021, 32(20): 2509-2513.
- [22] 张若梅,吴斌. 3种促排卵药物在IVF-ET/ICSI中的临床疗效与经济学分析:1项基于真实世界的回顾性分析[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(17): 2128-2133.
- [23] ARMSTRONG A W, FOSTER S A, COMER B S, et al. Real-world health outcomes in adults with moderate-to-severe psoriasis in the United States: a population study using electronic health records to examine patient-perceived treatment effectiveness, medication use, and healthcare resource utilization[J]. *BMC Dermatol*, 2018, 18(1): 4.
- [24] 乔佳慧,杨浦,董丽,等. 真实世界研究方法在中成药上市后安全性评价中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(9): 769-772.
- [25] 孙鑫,张俊华,王雯,等. 制定中国中成药真实世界研究技术指导原则,促进中成药临床研究向决策证据转化[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(9): 993-999.
- [26] 王明霞,王淑梅,刘明,等. 真实世界中30 012例参麦注射液使用情况与安全性评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(2): 133-138.
- [27] 胡文,侯政昆,刘凤斌,等. 关于大数据时代的中医药临床研究的思考[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(8): 1656-1661.
- [28] 邹冲,蒋萌,蒋卫民,等. 构建基于临床大数据真实世界的中医药临床科研模式[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(10): 4113-4116.
- [29] 陈秋平,邵明义,毕倩,等. 基于叙事循证医学对中医临床疗效评价问题的解决策略[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 557-561.
- [30] KLONOFF D C. The new FDA real-world evidence program to support development of drugs and biologics[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2020, 14(2): 345-349.
- [31] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M. D., on FDA's new strategic framework to advance use of real-world evidence to support development of drugs and biologics[EB/OL]. 2018: [January 1, 2024]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-fdas-new-strategic-framework-advance-use-real-world>.
- [32] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Good practice guide for the use of the Metadata Catalogue of Real-World Data Sources [EB/OL]. 2022-9-1: [2023-12-31]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-use-metadata-catalogue-real-world-data-sources_en.pdf.
- [33] 田磊,徐赫,孟蕊,等. 不同类型临床证据在卫生决策中的应用进展:以英国NICE为例[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(1): 112-118.
- [34] KRASENBAUM L J, PEDARLA V L, THOMPSON S F, et al. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 54.
- [35] SULTANA J, TRIFIRÒ G, IENTILE V, et al. Traceability of pediatric antibiotic purchasing pathways in Italy: a nationwide real-world drug utilization analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1232.
- [36] POULIN Y, BEAUCHEMIN C, ROYER C, et al. Real-world experience with apremilast in the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis in québec: a claims-based analysis of drug utilization and healthcare resource utilization[J]. *J Cutan Med Surg*, 2020, 24(6): 573-587.
- [37] 董晓丽,宫建. 真实世界药物评价的伦理价值与伦理问题[J]. *医药导报*, 2022, 41(1): 44-47.
- [38] 张海洪,熊保权,丛亚丽. 伦理审查质量:以真实世界研究的伦理审查质量改进为例[J]. *医学与哲学*, 2021, 42(21): 11-14,18.
- [39] 于茜,王卯,赵晓倩,等. 真实世界研究的知情同意方式探讨[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(7): 1055-1058.
- [40] 李洪,魏来,郭晓蕙,等. 真实世界研究伦理审查初探[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(11): 1198-1202.
- [41] 王思成,刘保延,熊宁宁,等. 真实世界临床研究伦理问题及策略探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(4): 437-442.
- [42] HOLLINGWORTH S, KAIRUZ T. Measuring medicine use: applying ATC/DDD methodology to real-world data[J]. *Pharmacy*, 2021, 9(1): 60.
- [43] SOLÀ-MORALES O, SIGURÐARDÓTTIR K, AKEHURST R, et al. Data governance for real-world data management: a proposal for a checklist to support decision making[J]. *Value Health*, 2023, 26(4S): 32-42.
- [44] 王雯,谭婧,任燕,等. 重新认识真实世界数据研究:更新与展望[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(11): 1241-1246.
- [45] WINTZELL V, SVANSTRÖM H, PASTERNAK B. Selection of Comparator Group in Observational Drug Safety Studies: Alternatives to the Active Comparator New User Design. [J]. *Epidemiology*. 2022;33(5): 707-714.
- [46] VELENTGAS P, DREYER NA, NOURJAH P, et al. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide. [J]. Rockville(MD) : Agency for Healthcare Research and Quality(US); January 2013.
- [47] TALBOT J, STUCKEY R, CRAWFORD L, et al. Improvements in pain, medication use and quality of life in onabotulinumtoxinA-resistant chronic migraine patients following erenumab treatment - real world outcomes[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 5.
- [48] PAJECKI D, KAWAMOTO F, DANTAS A C B, et al. Real-world evidence of health outcomes and medication use 24 months after bariatric surgery in the public healthcare system in Brazil: a retrospective, single-center study[J]. *Clinics*, 2020, 75: e1588.
- [49] 张学成,刘岩,张晶晶,等. 急性心力衰竭患者30天再住院率:基于真实世界研究与随机对照试验比较的Meta分析[J]. 中

- 国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1203-1210.
- [50] AL-MADFAA R O, ALALAWI M A, BASUDAN L O, et al. Dual versus triple therapy for uncomplicated brucellosis: a retrospective cohort study[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(12): 1380-1386.
- [51] TAKEUCHI Y, SANO H, ASAI Y, et al. Real-world evidence of the safety and efficacy profile of suvorexant in elderly patients with insomnia: a sub-analysis of the post-marketing drug-use results survey in Japan[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(3): 465-471.
- [52] 宣建伟, 李幼平. 真实世界研究与创新药物价值 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(4): 273-276.
- [53] 刘雪丽, 韩晟, 官海静, 等. 基于真实世界数据开展药物经济学评价 [J]. *中国研究型医院*, 2017, 4(3): 24-27.
- [54] HUANG J F, MENG Z, ZHENG X Q, et al. Real-world evidence in prescription medication use among U. S. adults with neck pain[J]. *Pain Ther*, 2020, 9(2): 637-655.
- [55] 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.
- [收稿日期] 2023-12-05 [修回日期] 2024-03-21
[本文编辑] 陈盛新