

医药发展新引擎——真实世界数据合规简析

作者：潘永建 | 邓梓珊 | 胡鑫超

随着医疗信息化的推进和健康医疗大数据的发展，真实世界数据(Real World Data, RWD)及其衍生的真实世界研究(Real World Study, RWS)和真实世界证据(Real World Evidence, RWE)成为学术界和产业界的发展热点，国内外在这一领域的探索和实践方兴未艾。

全球知名药企纷纷布局真实世界数据赛道，例如 2018 年罗氏收购两家肿瘤大数据公司 Flatiron Health 和 Foundation Medicine，2019 年赛诺菲参投开发真实世界证据平台及其结果分析的 Aetion 的 B 轮融资等。国内医疗大数据行业如医渡云、零氪科技、HLT 开心生活科技等公司也迎来了高速发展的机遇。在挖掘真实世界数据价值的同时，其开发利用过程中的合规性应是不容忽视的要点。本文旨在针对目前实践中常见的真实世界数据的应用场景与重要性，探讨患者隐私、适用性评价要求和数据治理的合规性等重点问题。

一、真实世界数据的应用场景与重要性

我国监管部门专门针对真实世界数据的应用制定了一系列指导意见和指导原则，厘清了相关概念，并提出相应要求。

2019 年 5 月	《真实世界证据支持药物研发的基本考虑(征求意见稿)》
2019 年 12 月	《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(征求意见稿)》
2020 年 1 月	《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》(以下简称“《RWE 指导原则》”)
2020 年 8 月	《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(征求意见稿)》(以下简称“《RWD 指导原则》”)

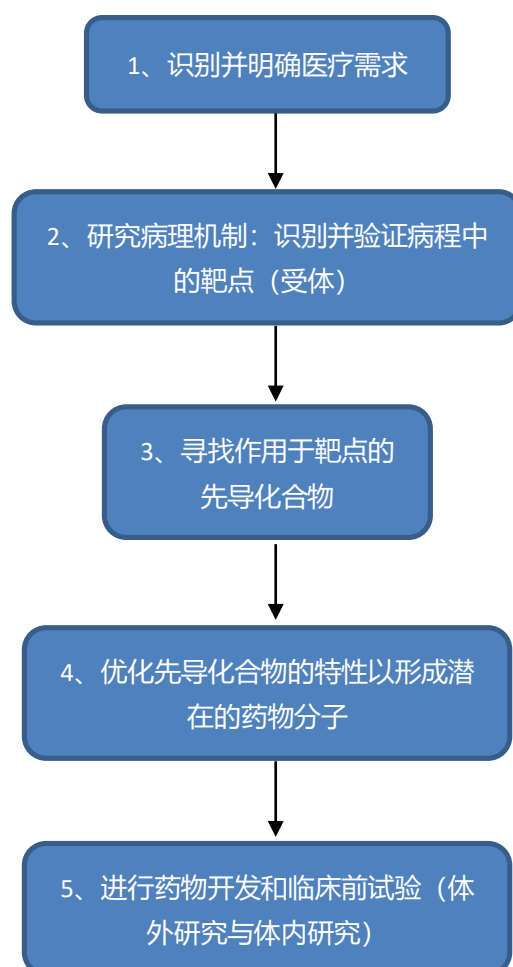
.....
如您需要了解我们的出版物，
请联系：

Publication@llinkslaw.com

在以上文件中, 监管部门明确了真实世界数据、真实世界证据和真实世界研究三者之间的区别和联系。具体而言:

- **真实世界数据**是指来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据。
- **真实世界研究**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或风险的临床证据(**真实世界证据**)的研究过程。

真实世界数据缘何重要?以药物研发为例, 新药研发已从传统基于经验观察的非合理方法(irrational approach)转变为以发现和作用于靶点为基础的合理方法(rational approach)。常见的合理药物设计流程为下图所示:



然而, 传统的实验室方法无法检验多样性的生物和化合物(据估计自然界中化学组分可能包括多达 10^{100} 种化合物), 这极大地限制了合理方法的使用。¹为克服这一限制, 医药界必须借助人工智能和先进软件进行推演计算, 而可靠算法的制定及算法的准确均有赖于海量真实世界数据的使用。

¹ Rick Ng, Drugs – From Discovery to Approval, Wiley Blackwell (2015), P 412

真实世界数据广泛存在于患者日常健康管理和诊疗过程之中，其概念与健康医疗大数据²较为接近。区别在于，当真实世界数据经过研究分析成为真实世界证据，则可被应用于药品和医疗器械的研发和监管决策，包括为新产品批准上市提供有效性或安全性的证据，或者为已获批产品修改说明书提供证据(例如，增加或修改适应症，改变剂量、给药方案或给药途径，增加新适用人群，增加实效比较信息，增加安全性信息等)。例如，今年 3 月国家药监局批准了美国艾尔建公司基于临床真实世界证据进行人种差异评价的产品“青光眼引流管”的注册上市；³美国 FDA 于去年 4 月首次基于 IQVIA 保险数据库、Flatiron Health 的乳腺癌数据库、辉瑞全球安全性数据库收录的爱博新(Ibrance)上市后在真实世界的男性患者的用药数据等真实世界数据批准了该款产品一项新的适应症。⁴此外，实践中真实世界数据还可能被用于指导临床研究设计、探究药械研发方向、改进医疗服务以及精准定位目标人群等用途。

二. 真实世界数据的类型和目的

我们根据《RWD 指导原则》，结合医药行业实践，梳理了真实世界数据的主要数据类型、使用目的和实践样例：

类型	来源	目的	样例
医院信息系统数据	分散存储于医疗卫生机构不同信息系统中的患者记录(EMR/EHR、LIS、PACS、RIS)	用于药品和医疗器械的研发和监管决策	患者的人口学特征、临床特征、诊断、治疗、实验室检查、安全性和临床结局等
医保支付数据	存储于政府和医疗结构或商业保险机构的医保系统	用于开展卫生技术评价和药物经济学研究	患者基本信息、医疗服务利用、处方、结算、医疗索赔和计划保健等数据
登记研究数据	通过有组织的系统，利用观察性研究的方法搜集的临床和其他来源的数据	用于评价特定疾病、特定健康状况和暴露人群的临床结局	患者自报数据和长期随访数据
药品安全性主动监测数据	通过国家或区域药品安全性监测网络，从医疗机构、制药公司、医学文献、网络媒体、患者报告结局等渠道收集	用于开展药物安全性研究及药物流行病学研究	如不良反应报告数据
自然人群队列数据	对普通人群或患有重大疾病人群通过长期前瞻性动态追踪观察获取	用于药物研发的精准目标人群定位	自然人群队列健康相关数据和生物标本信息

² 《国家健康医疗大数据标准、安全和服务管理办法(试行)》第四条：本办法所称健康医疗大数据，是指在人们疾病防治、健康管理等过程中产生的与健康医疗相关的数据。

³ 《我国首个使用境内真实世界数据的医疗器械产品获批上市》
<https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxjgdt/20200326212201538.html>

⁴ U.S. FDA APPROVES IBRANCE® (PALBOCICLIB) FOR THE TREATMENT OF MEN WITH HR+, HER2- METASTATIC BREAST CANCER
https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u_s_fda_approves_ibrance_palbociclib_for_the_treatment_of_men_with_hr_her2_metastatic_breast_cancer

组学数据	基因组、表观遗传、转录组、蛋白质组和代谢组等数据	结合临床数据适用	患者在遗传、生理学、生物学等方面特征
死亡登记数据	国家疾控中心、国家卫生健康委员会、公安部和民政部的人口死亡信息系统	用于产出人群分死因死亡率	死亡医学证明书中的所有信息，如死亡原因和死亡时间
患者报告结局数据	患者自身测量与评价	用于药物评价	症状、生理、心理、医疗服务满意度等
个人健康监测数据	通过移动设备(如智能手机、可穿戴设备)实时采集	结合电子健康数据适用	生理和体征数据
公共卫生监测数据	公共卫生监测的数据库(如传染病监测、免疫接种不良事件监测等)	用于分析传染病的发病情况、疫苗的一般反应和异常反应发生率	传染病发病人数、发病率、死亡率等
患者随访数据	医院随访部门或第三方授权服务商对离院患者开展临床终点、康复指导、用药提醒、满意度调查等服务收集院外数据	用于探索疾病发生机制、发展规律、治疗方法、预后相关因素等临床研究问题	总生存期、五年生存率、不良反应信息等
患者用药数据	存储于医院药品管理信息系统、医药电商平台、制药企业产品追溯和药品安全性信息数据库，以及药品使用监测平台	作为患者维度诊疗过程记录	患者信息、药品品类、剂量以及不良反应等

三. 患者隐私(同意/例外)

真实世界研究中可能涉及大量患者信息，相关的患者在特定情形下则会成为该等研究的“受试者”。《赫尔辛基宣言》规定，“对于使用可识别的人类材料或数据的医学研究，如对生物库或类似存储库中的材料或数据的研究，医生必须对其收集、储存和/或再使用征得知情同意”。因此，通常而言，在真实世界研究中使用真实世界数据应当取得相关患者的知情同意。

真实世界数据利用的情形可分为两类，一类是利用现有数据的回顾性研究，现有数据包括医院信息系统数据、医保支付数据、死亡登记数据、药品安全性监测数据等，该类数据并非基于特定研究目的而采集。另一类是利用前瞻性数据展开研究，在收集数据前确定特定研究目的，该类数据包括登记研究数据、自然人群队列数据、患者报告结局数据等。

对于利用现有数据展开回顾性研究而言，根据《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》第三十八条，再次使用生物样本数据库中有身份标识的人体生物学样本或者相关临床病史资料进行研究，应当再次获取受试者签署的知情同意书。但这些真实世界数据多为历年数据，且涉及大规模病例或生物样本数据的研究，再次获取所有受试者的书面知情同意存在很大难度。尽管如此，法律规定仅在无法找到受试者，且研究项目不涉及个人隐私和商业利益的情况下，方能免除知情同意。法律法规对于“个人隐私和商业利益”并未有明确界定。实践中，通常会由伦理委员会对相关研究进行伦理审查，对患者的不利影响和重要隐私信息的泄露风险进行衡量以判断是否免除知情同意。

由于真实世界研究语境下的“知情同意”与《网络安全法》下保护个人信息权益所要求的“告知同意”所保护的法益不完全相同，两个“同意”在形式与内容上并不能完全划等号。因此，若对真实世界数据的处理超出上述范围的，应严格按照《网络安全法》的相关要求，履行告知同意的义务。

四. 适用性评价要求

由于真实世界数据通常从诊疗或健康管理记录中产生，并非专为研究目的而收集或记录，存在数据不完整、关键变量缺失、记录不准确、数据冗余或重复等问题。尽管数据种类繁多，体量庞大，但无法直接利用。根据目前真实世界证据支持药物研发与审评的监管规定，真正能够发挥数据价值的并非原始的真实世界数据，而是经过适用性评价的真实世界证据。因此，真实世界数据是否能够满足适用性评价要求，转化成为真实世界证据这一问题至关重要。

根据《RWD 指导原则》，真实世界数据的适用性评价应分为如下两个阶段，且仅在通过第一阶段的适用性评价后方能进行第二阶段的适用性评价。值得注意的是，如果研究者根据设计好的电子病例报告表(eCRF)前瞻性收录指定来源数据，则无需进行第一阶段的初步适用性评价。

阶段	评价要素	对象	目的
第一阶段	- 数据库处于活动状态且数据可及 - 符合伦理和数据安全性要求 - 临床结局和暴露/干预变量 - 具有一定的数据完整性 - 样本量足够	源数据	判断其是否满足研究方案的基本分析要求
第二阶段	- 数据的相关性(关键变量和信息的覆盖度、临床结局定义的准确性、目标人群的代表性、多源异构数据的融合性) - 可靠性(完整性、准确性、透明性、质量控制和质量保证) - 采用的或拟采用的数据治理机制	经治理的数据	是否适用于产生真实世界证据

五. 数据治理

《RWE 指导原则》首次对“数据治理”作出明确定义，即针对特定临床研究问题，为适用于统计分析而对原始数据所进行的治理，其内容至少包括数据采集、数据安全性处理、数据清洗、数据导入和结构化、数据传输等若干环节。事实上，数据治理是将真实世界数据转化为真实世界证据，进行数据利用及发挥数据价值的必要过程。

鉴于真实世界研究中数据处理涉及大量个人敏感信息和特殊类型的健康数据，《RWD 指导原则》对数据全生命周期管理提出了明确要求：

- 针对总体的数据合规性，为保障患者的安全和权益，获取和使用真实世界数据应经伦理委员会审核批准，参与数据治理的人员应遵守《药物临床试验质量管理规范》《药物非临床研究质量管理规范》《医疗器械临床试验质量管理规范》等法律法规的相关要求。

- 数据的安全管理应贯穿于数据收集、提取、传输、存储、交换、销毁等在内的数据治理全生命周期，包括存储和传输中采用加密技术，建立访问控制机制，采取完善的人员管理制度、风险评估与管理流程、信息与文档管理规范、应急处置操作规程等，并开展安全措施有效性审计。

真实世界数据来源于医院信息系统、医保支付系统等医疗健康相关系统，与个人信息、健康医疗大数据、人口健康信息、人类遗传资源信息、健康医疗信息、病历数据、统方信息等概念之间存在交叉重合的关系。因此，在处理利用相关数据时不仅应关注前述针对真实世界数据的数据治理规定，还应遵守其他有关个人信息和医疗健康大数据的相关要求。例如，对个人敏感信息应进行去标识化处理，确保根据数据无法进行个人敏感信息匹配还原；外方单位对人类遗传资源信息的利用应根据法律规定进行申报或备案；人口健康信息、健康医疗大数据应本地存储等。此外，值得注意的是，相关监管部门明确鼓励申请人在真实世界研究开始前、进行中、完成后和递交资料前，与监管机构及时沟通交流，以确保真实世界数据的质量符合监管要求。

六. 结语

国内的真实世界研究蓬勃发展，未来可期。如果说真实世界数据的准确性和完整性是真实世界研究的关键，那么安全性和合规性将是真实世界研究乃至企业发展的基本保障与前提。建议相关企业持续关注监管部门出台的规定，在把握发展机遇的同时切实做到真实世界数据治理和利用的安全合规。我们相信真实世界数据的合法合规利用必将推动我国医疗科研领域的创新和发展，也将为更多患者带去福音。

如您希望就相关问题进一步交流, 请联系:



潘永建
+86 21 3135 8701
david.pan@llinkslaw.com

如您希望就其他问题进一步交流或有其他业务咨询需求, 请随时与我们联系: master@llinkslaw.com

上海

上海市银城中路 68 号
时代金融中心 16/19 楼
T: +86 21 3135 8666
F: +86 21 3135 8600

北京

北京市建国门北大街 8 号
华润大厦 4 楼
T: +86 10 8519 2266
F: +86 10 8519 2929

深圳

深圳市南山区科苑南路 2666 号
中国华润大厦 18 楼
T: +86 755 3391 7666
F: +86 755 3391 7668

香港

香港中环皇后大道中 5 号
衡怡大厦 27 楼
T: +852 2592 1978
F: +852 2868 0883

伦敦

1/F, 3 More London Riverside
London SE1 2RE
T: +44 (0)20 3283 4337
D: +44 (0)20 3283 4323



www.llinkslaw.com



Wechat: Llinkslaw

本土化资源 国际化视野

免责声明:

本出版物仅供一般性参考, 并无意提供任何法律或其他建议。我们明示不对任何依赖本出版物的任何内容而采取或不采取行动所导致的后果承担责任。我们保留所有对本出版物的权利。

© 通力律师事务所 2020