

主持人：谢谢李黎的分享！

接下来让我们有请普瑞快思副总经理刘勇为我们做分享。

刘勇：大家好！首先感谢医药市场协会为大家提供的交流平台！我是刘勇，来自普瑞快思，今天跟大家分享的是真实世界研究为品牌产品提供临床证据的一些实践。

前面各位专家从不同角度，分析了行业政策对产品生命周期的影响。医药行业发展到今天，已经进入了产品生命力的竞争时期，也就是循证医学证据的竞争。因为只有证据才是说服政府部门、说服医院、说服医生接受产品的重要依据，也只有证据才是我们制定产品策略、制定行动计划的重要因素。

以往循证医学证据主要来自于产品上市前 I、II、III 期临床试验及上市后的临床实验。研究的方法是采取随机对照试验（RCT）。因为 RCT 试验存在费用高昂、结果不可控的问题，所以研究单位对 RCT 实验非常谨慎。

随着科学研究方式的迭代更新，一个新的“真实世界研究”的概念进入了我们的眼帘。

“真实世界研究”源自于 2008 年金融危机，美国出台的《经济复苏刺激法案》提出了实效研究的理论，衍生出真实世界研究的概念，之后欧盟和日本纷纷出台了一些相关的政

策和指南。

回顾国内的发展，发生过三件大事：第一件事，2018年7月份，药监局一致性评价办公室免除了甲状腺片的生物等效试验，但要求在上市后提交真实世界研究证据。“真实世界”这个概念第一次出现在国家药监局正式文件中。

第二件事，2018年8月份，吴阶平医学基金会和中国胸部肿瘤研究协作组联合发布了《2018年中国真实世界研究指南》。

第三件事，是药监局药品审评中心在今年5月份出台了《真实世界证据支持药物研发的基本考虑（征求意见稿）》。这份征求意见稿是真实世界研究的指南性文件，因为它提出了两项要求：第一，规范了真实世界研究的数据来源标准和研究方式；第二，规范了真实世界研究在行业中的具体应用。

首先，在征求意见稿中，CDE定义了真实世界数据的可信来源，第一是来自医院HIS系统，第二是来自医保MCD系统，还有来自其他政府机构和社会组织的健康信息，以及经过认证的智能设备等。

关于RWD、RWS、RWE，我们理清这三者的含义，首先从上述渠道获取RWD（真实世界数据），然后开展RWS（真实世界研究），最终获取RWE（真实世界证据）。我们可以使用这些RWE作为依据提请药监局修改药品说明书，或者发表相关文献，最终作为产品临床证据的支持。

我们与研究者沟通真实世界研究项目时，不少人会质疑真实世界证据的可信度。自从循证医学概念诞生之日起，WHO 和其他国际医疗健康组织出台了证据的等级标准，过程中也经历了迭代更新。最开始关注研究方案的质量，比如设定第一等级是系统评价和 meta 分析、第二等级是 RCT、第三等级是队列研究等。而最新的等级标准是关注研究结果的可重复性。从循证医学证据等级标准的发展趋势，为真实世界研究扫清了一个障碍。

在征求意见稿中，谈到了真实世界证据的一些临床应用。根据在场同仁们的工作性质，从市场和医学的角度重新做了归纳和整理，可以分为五个应用场景：

第一，修订适应症和联合用药范围。可以从两个角度来考虑，第一个是针对已上市品种用 Off-Lab 数据开展 RWS 研究；第二个是针对特殊疾病，比如说难以入组、存在伦理问题或儿童使用的一些药品，可以使用真实世界数据。

第二，是指导 RCT 临床研究。常规的临床研究费用非常高昂，一个患者的费用在几万、十几万甚至几十万，而一个 III 期临床研究需要 300 对患者。CDE 允许开展一些 RWS 研究，所取得 RWE 可以作为 RCT 证据写入临床方案。

第三，罕见病的临床研究。罕见病患者稀少，难以组织对照研究。CDE 允许开展单臂实验，可以用外部真实世界证据作为对照组。

第四，药物经济学研究。开展竞争品种的疗效、医疗费用方面的研究，可以为市场准入提供一些文献证据，作为说服政府部门、医院的重要依据。

第五，中药品种的疗效研究。中药品种和化学药物本身不是一个体系。在前几年，很多中药品种花了数千万开展 RCT 研究，但是效果不理想。如果开展真实世界研究，针对目标品种和竞争品种，通过曾经用过药物的患者生化指标和影像指标的变化，可以清楚的判断产品的疗效。

基于国家药监局对真实世界研究的政策，我们也开展了相关的研究工作，下面介绍三个相关的应用案例。

第一个案例，拓展适应症或联合用药范围，包含国内和国外的几个实践案例。原本贝伐珠单抗是联合 5 氟尿嘧啶为基础的化疗方案，在临床应用中积累了大量联合铂类制剂的 Off-lab 数据。研究者抽取三家三甲医院的患者数据，发掘出真实世界证据并向 CDE 提出申请，最终批准了联用铂类制剂的化疗方案。

美国今年批准辉瑞爱博新用于治疗转移性男性乳腺癌患者的适应症，同时增加了与氟维司群的联用方案。

第二个案例，是指导 RCT 临床研究。这是一个肝病产品，因为面临激烈的市场竞争，研究者计划开展 RCT，探索目标产品与其他产品联用对临床疗效的提升效果，以便可以修改药品说明书，延续产品生命周期。考虑到 RCT 费用高昂，阳

性结果风险极大，因此计划开展真实世界研究为 RCT 排雷。RWS 将从患者入排标准、药品联用方案及患者样本量等多个方面为 RCT 提供帮助。

首先从 260 多家医院数据里面选择了目标产品销量最高的 30 家医院，抽取了从 2018 年 10 月份抽到 2019 年 9 月份将近 18 万患者，采用队列研究方案，并采取了 PSM 的统计学方法。

这个项目今年 10 月份开始，将持续 4 个月时间，最终交付的结果将是辅助研究者撰写 RCT 实验方案。

第三个案例，是药物经济学研究。这是一个静脉全麻产品，研究者应对即将发布的注射剂型的一致性评价，开展市场及准入方面的应对措施。为了确保研究结果的可信度，本次研究联合了北大医学部和北京医院。

简单梳理一下整个研究过程，首先要确定研究主题，研究团队检索了大量文献，发现有文献指出原研产品和仿制品在麻醉维持时剂量上有较大的差异，因此确定了开展医疗费用对比的研究主题。

从 9 个省市的 11 家三甲医院抽取了 4.7 万人次，采取的统计方法是 PSM。这里展示的两张表是匹配前后的对比表，可以看出匹配前大多数分组的 P 值小于 0.05，证明具有统计意义。而匹配后，除了眼科之外，其他分组都大于 0.05，说明数据具有相似性，可以进行统计学研究。

最终研究结果表明原研组的次均药品用量、次均药品费用、住院总费用均小于仿制组，P 值小于 0.05，研究结果具有统计学意义。为了从侧面验证结果的可信度，研究团队从 1:1 有放回和 1:4 两个角度进行匹配，发现偏误均值是可信的。

研究报告出台之后，组织了临床药学为主的专家会，专家会对这个报告结论进行通盘分析，同样认可研究结果的可信度。其后，研究团队向国内科技核心药学杂志提出发稿申请，历经了三次修改，在研究项目启动之后的第五个月获取了杂志录用通知书。

还剩一分钟的时间，向在座的各位专家介绍下普瑞快思。公司有两个业务模块，其一是协和处方数据，通过医院处方数据为大家提供一些产品策略、医患研究方面的数据支持。其二是中国药品综合评价，主要是针对新产品、新目录的市场准入、老产品合理用药研究，以及刚刚介绍的真实世界研究工作。

普瑞快思开展上述业务的基础是因为拥有两块宝贵的资源，首先是有数百个行业顶尖的临床药学专家团队；其次是拥有数百家医院的医疗大数据资源。

如果大家对普瑞快思开展的研究项目感兴趣，可以与我们联系，再次谢谢大家！