



国际人用药品注册技术协调会

## ICH 协调指导原则

使用真实世界数据进行药品安全性评估的非干预性研究：  
规划、设计、分析和报告的一般原则

**M14**

最终版

2025年9月4日通过

*该指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，按照 ICH 进程，已递交给监管机构征询意见。在 ICH 进程的第 4 阶段，最终草案被推荐给 ICH 地区的监管机构采纳。*

**M14**  
文件历史

编码	历史	日期
M14	在第 2 阶段中获得 ICH 大会监管成员批准，发布以公开征求意见。	2024 年 5 月 21 日
M14	在第 4 阶段被 ICH 大会监管机构成员采纳。	2025 年 9 月 4 日

*法律声明：本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文档进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、界定或其他方式标记对本文档所做的改动。必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原始文档的改编、调整或翻译的行为。*

*本文档根据现有内容提供，不附带任何保证。任何情况下，ICH 或原版文件作者不会对任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。*

*上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对版权归属第三方的文件，必须从该版权持有者处获得复制许可。*

# ICH协调指导原则

## 使用真实世界数据进行药品安全性评估的非干预性研究： 规划、设计、分析和报告的一般原则

### M14

ICH 共识指导原则

#### 目录

1	引言 .....	1
1.1	目的 .....	1
1.2	背景 .....	1
1.3	范围 .....	2
1.4	为药品安全性评估以外目的而开展的研究 .....	3
2	一般原则 .....	3
3	利用真实世界数据生成充分证据的概念框架 .....	4
4	初始设计和可行性 .....	6
4.1	研究问题 .....	6
4.2	可行性评估 .....	6
5	方案制定 .....	9
5.1	研究设计 .....	10
5.2	目标和研究人群 .....	11
5.3	数据源 .....	11
5.3.1	数据源类型的特征 .....	12
5.3.2	研究网络 .....	14
5.3.3	缺失数据 .....	17
5.3.4	数据源在解决相关安全性问题中的适用性 .....	17
5.4	暴露、结局、协变量 .....	18
5.4.1	暴露 .....	19
5.4.2	结局 .....	21
5.4.3	协变量 .....	22
5.5	偏倚和混杂 .....	23
5.5.1	选择偏倚 .....	24
5.5.2	信息偏倚 .....	25
5.5.3	时间相关偏倚 .....	25
5.5.4	混杂 .....	25
5.6	关键变量验证 .....	26

6	数据管理和治理 .....	26
6.1	数据管理计划 .....	27
6.2	质量保证和质量控制 .....	27
6.2.1	数据质量管理 .....	27
6.2.2	数据持有者 .....	27
6.2.3	研究人员 .....	28
7	分析 .....	28
7.1	统计分析 .....	29
7.1.1	分析方法 .....	29
7.1.2	缺失数据 .....	29
7.1.3	敏感性分析 .....	30
8	报告和递交 .....	30
8.1	不良事件、药物不良反应和产品质量投诉的报告 .....	30
8.2	递交给监管机构的研究文件的格式和内容 .....	30
9	研究材料和研究结果的发布和交流 .....	31
10	研究文件和记录的保存 .....	31
11	对特殊人群的考虑 .....	32
12	术语表 .....	33
13	缩略语列表 .....	38
14	参考文献 .....	40

## 1 引言

### 1.1 目的

本指导原则旨在为非干预性研究的规划、设计、分析和报告的一般原则推荐国际标准，并促进其协调统一。这些研究利用**适用的数据**对**药物**（药品、疫苗和其他生物制品）进行安全性评估。术语表为本指导原则定义了若干术语。

从广义上讲，药物流行病学是一门科学学科，其涉及使用流行病学方法来评价药品、医疗技术和其他干预措施在人群中的使用、获益和风险。(1)本文件概述了进行非干预性药物流行病学安全性研究（以下简称“非干预性研究”）（详细定义见 1.3 范围）的建议和高水平最佳实践，以简化研究方案和报告的开发和监管评估。这些建议和实践还旨在最大限度地减少对同一安全性问题向多个监管机构申报开展多项研究的情况，提高研究方案在各监管机构间被接受的可能性，并支持依据研究结果作出决策。对于首次出现时使用**粗斜体**格式的术语，其定义见术语表。在本指南中，“应该（should）”一词表达的含义是指建议或推荐，并非强制要求。

### 1.2 背景

长期以来，非干预性研究一直是支持已获批药品上市后安全性评价的证据来源。

安全性问题可能来自于多种数据源，这可能包括所有与药品使用与使用结局有关的临床和科学信息，如产品质量数据、非临床研究、临床试验、药物警戒数据和非干预性研究。非干预性研究是安全性问题发现、特征描述和评价的关键组成部分，可能是描述性，也可以是推论性。

是否能产生用于监管目的的强有力证据取决于数据的**可靠性**和**相关性**，以及采用合理的方法对此类数据加以分析。在全球范围内，利用非干预性研究支持监管决策日益增多，监管机构和专业协会制定了多项指导原则和最佳实践文件。许多国家和地区均发布了有关规划和设计此类研究的一般原则的指导原则，主要用于药品的安全性评估。此外，非政府组织也正在制定研究设计、实施和报告框架，此类框架可用于指导研究的开展。这些指导原则包括欧洲药物流行病学和药物警戒中心网络（ENCePP）的《药物流行病学研究方法学

标准指导手册》、Sentinel 创新中心的 PRINCIPLED 框架(2)和 ISPE/ISPOR 的提高可重复性的统一方案模板 (HARPER) 倡议, 这些提供了本指导原则范围以外的更多细节。(3-6)

### 1.3 范围

尽管认识到不同地区对**真实世界数据** (RWD) 的构成可能存在细微差异, 本指导原则提供了关于生成**真实世界证据** (RWE) 的建议。这些真实世界证据将递交给监管机构, 用于评估药品的上市后安全性。有时, 仅靠 RWD 来源可能不足以回答所关注的研究问题, 将需要为研究目的采集更多数据。由于**原始数据采集**可能与使用 RWD 的非干预性研究相关, 因此本指导原则还涵盖了原始数据采集的相关考虑事项 (有关此主题的更多信息, 请参阅 ICH E8 (7))。

采集**患者体验数据**可能是上市后安全性研究的重要组成部分, 可为值得关注的事件、观点、需求和优先级等方面提供信息。虽然有关这方面的详细指南不在本指导原则的讨论范围之内, 但有几项监管指导原则可用。当研究包括患者体验数据时, 研究人员可以查阅相关已发表的建议以获取更多信息。

本文不提供关于临床试验或非干预性研究哪种方法为最合适的指导, 也旨在不作为非干预性安全性研究的全面知识来源。相反, 其目的是协调非干预性研究设计、规划、分析和报告的监管指南文件, 并促进监管审查。在监管指南未涵盖的范围内, 研究人员还可酌情考虑其他来源的最佳实践指南。同样, 所列引文并非旨在具有禁止性或穷尽性, 而是旨在说明关键概念。

以下内容超出了本指导原则的讨论范围:

- 仅依赖于从国家或区域数据源 (如国家级药物警戒系统) 获得的常规自发报告的药物警戒研究;
- 涉及治疗分配的研究, 包括随机对照试验、实用性试验、根据方案确定治疗分配的单臂临床试验, 以及使用外部对照的试验;
- 主要涉及从其他来源 (如网站、博客、社交媒体、聊天室) 提取的用户生成健康数据的研究; 以及

## ICH M14 指导原则

- 评估风险最小化项目有效性的研究（例如，风险评价和缓解策略或额外的风险最小化措施研究），采用非干预性研究的形式来评价安全性问题的研究除外。

药物基因组学、人工智能（AI）和其他技术的使用可能与 RWD 的使用和 RWE 的生成有关。然而，考虑到这些领域的情况不断变化，本指导原则不涉及这些议题。

### 1.4 为药品安全性评估以外目的而开展的研究

本文件提出的原则建议可能适用于为评价药品安全性以外目的而开展的非干预性研究，例如药物利用与有效性研究或评价医疗器械安全性的研究。当研究中包含 RWD 元素时，本指导原则中提出的基本原则可能适用于这些研究。

## 2 一般原则

药品的安全性概况反映的是一套不断演进的知识体系，其范围自临床前研究延伸至上市后整个生命周期。非干预性安全性研究可作为自发性不良事件报告、临床试验等信息来源的补充，从而更全面地呈现药品在临床实践使用中的获益—风险概况。

本指导原则描述了一个逐步的过程，尽管研究设计和数据源选择的各个步骤具有迭代性。该过程首先阐明研究原理和针对安全性问题的研究问题；然后遵循原则性方法来确定研究人群、暴露、对照，结局和协变量；确定最低数据要求，为数据源选择提供信息并指导可行性评估；评估数据源对目标人群的代表性；并考虑潜在 **偏倚**和 **混杂**的来源。在确定了适当的数据源和/或数据采集方法后，再进一步完善设计，其中包括解决内部和外部效度的方法。本指导原则第 3 章描述了这些活动的总体情况。鼓励研究人员在规划早期与监管机构讨论特定研究的属性。形式包括向监管机构递交方案概要、关键设计要素或初步可行性评估。在整个过程中，应记录暴露、结局和协变量定义、分析、数据管理、研究实施、报告和监管递交，以及其他关键决策的基本原理和理由均应形成文件记录，并在适当情况下与监管机构讨论。

在本指导原则中，我们所称的“研究人员”是指那些负责设计和执行研究的人员；他们可以是监管机构、申办方或申请持有人、合同研究组织、学术团体或其他机构。上市申请的申办方和上市许可持有人（MAH）对递交给监管机构的上市后安全性研究的各个方面负有

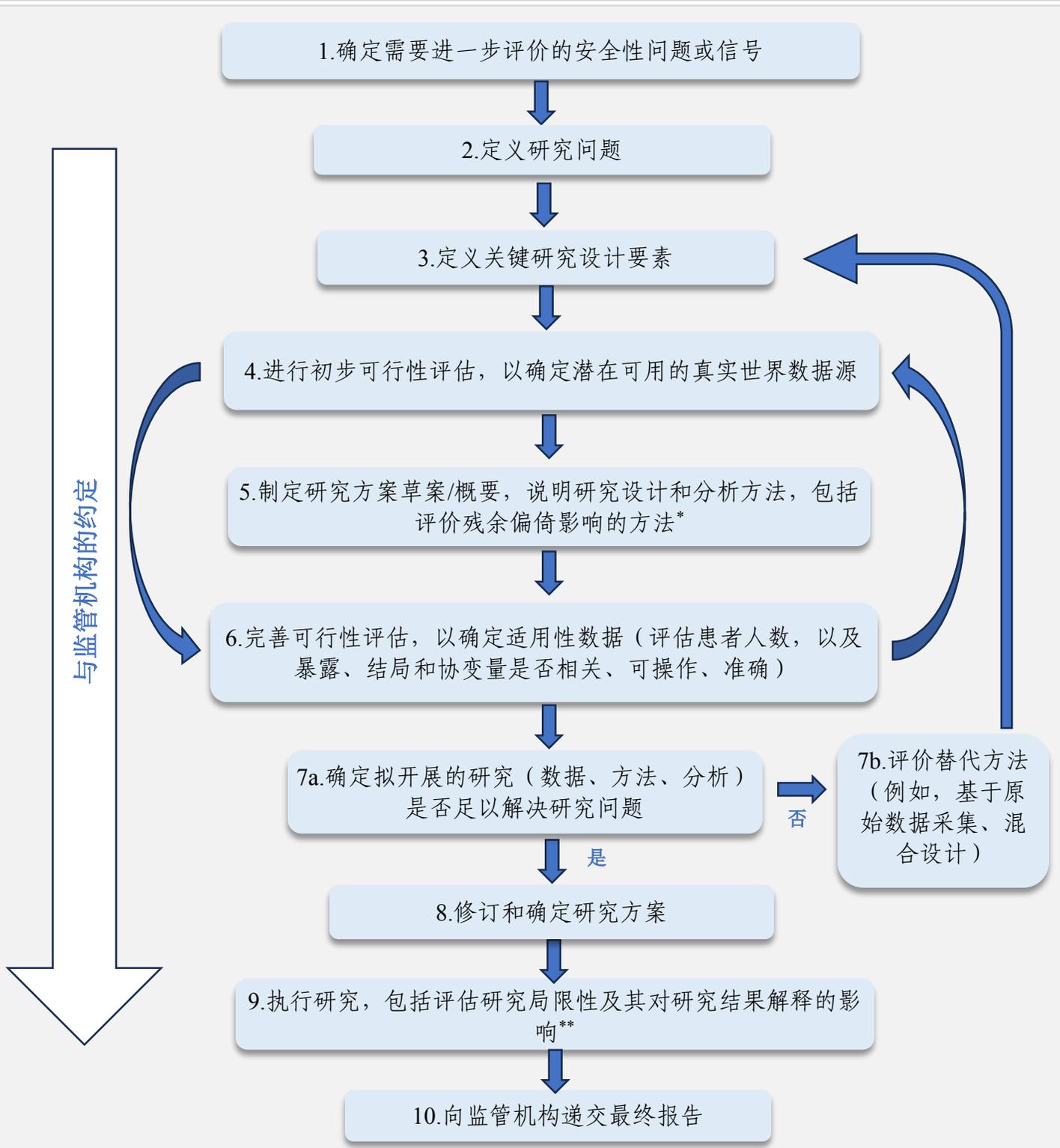
最终责任，包括遵守监管时间表、途径和其他适用指南。

### 3 利用真实世界数据生成充分证据的概念框架

为支持监管决策而递交的研究生成证据的强度取决于研究设计和方法以及基础数据的相关性和可靠性。图 1 描述了一个概念框架，用于在出现安全性关注时设计并生成足以回答研究问题的证据，包括在此过程中与监管机构的互动。(8)出于简洁性考虑，图 1 描述了一个大致的线性流程（步骤 1-10），但实际上该图具有迭代性，其中一些步骤可以并行完成。在此框架内，一旦确定了安全性问题以及研究问题，则最适合解决这些问题的研究设计和数据源也可相应确定。(8)研究人员在研究设计时应以研究问题的解决为核心，避免为符合特定数据源而设计研究。为了确定证据是否足以回答研究问题，图 1 所示的框架提供了对以下三方面的综合评估：(a) **数据相关性**和**数据可靠性**，(b) 研究设计和分析方法的适当性，以及 (c) 对研究局限性及其对最终证据的有效性和可靠性以及结果解释的影响进行的定性/定量稳健评估。应考虑对通过研究生成的证据充分性进行综合评估，包括在方案指定期间进行可行性评估（如讨论方法学问题的影响、考虑可能的偏倚来源及其对研究有效性的潜在影响），以及在实施研究后进行评估（方案中预设的敏感性分析）。**定量偏倚分析**是一套可用于评估研究结果对系统误差来源（例如，错误分类、不受控混杂因素和选择偏倚）的敏感性的方法，并且可以进一步评估这些偏倚对效应估计的方向和大小的影响。(9-12)这些方法可用于研究设计和结果解释。(11-16)共同考虑这三个要素时，可决定研究（如果按照方案执行）是否能够生成足够的证据来解决特定的监管问题，并且在适当的情况下递交给其他监管机构。

# ICH M14 指导原则

图 1.利用适用的真实世界数据生成充分证据以解答药品安全性监管问题的概念框架



\*定量偏倚分析方法有助于研究设计和数据适用性评价,以了解由于错误分类或未控制的混杂因素而导致的偏倚对研究充分性的潜在影响。(11)

\*\*定量偏倚分析可用于研究分析阶段,以评价残余或未测量混杂因素或错误分类对研究解释的影响。(12)

## 4 初始设计和可行性

### 4.1 研究问题

研究问题是对研究目的的简明陈述。如果研究有因果（推论）目标，该陈述可能包括预先指定的零假设和备择假设。可采用研究人群、干预（非干预性研究中的暴露）、对照、结局、时限和环境（PICOTS）模板或类似的结构化模板来拟定研究问题，并应考虑药品的使用环境。(17, 18)在拟定研究问题时，应明确研究是否具有描述性或因果（推论）目标。在因无法确定对照而进行仅暴露研究的情况下（例如，同类首创药或罕见疾病研究），应说明支持性依据。在适用和可能的情况下，为了防止重复既往研究中遇到的潜在偏倚或混杂因素，应在对现有信息（包括已发表的文献）进行关键评估后拟定具体问题，以确定和理解任何知识空白、既往研究的优劣势、风险的预期大小和重要的混杂因素。在定义研究问题时，研究人员应提供明确的理由，说明如何通过研究目标来解决这一问题。仔细拟定研究问题将为可行性评估提供信息，评估结果将提供关于可行研究设计和可用数据类型的信息，以进一步完善研究问题和后续方案制定。研究人员在拟定研究问题时也可以考虑原则性方法。当研究涉及因果（推论）目的时，可以使用目标试验模拟等方法。

(3)

### 4.2 可行性评估

可行性评估是一个系统化的过程，用于确定适用的数据，以解决特定的研究问题，并在不评估暴露组与比较组之间结局的前提下，获取有关拟研究统计精确度的信息。在进行可行性评估时，描述和比较研究问题所评估的数据源的相关性是一大关键目标。关于数据源潜在优势和局限性的更多详细信息，请参见第5章方案制定。

可行性评估应至少分为两个阶段：

- 进行初始筛选，以确定数据是否可用、可能足够，并缩小数据源选择的范围；以及
- 随后对候选数据源进行更全面的可行性评估。

在确定研究问题和设计元素后，研究人员应明确解决该研究问题特定的关键设计元素所需的最低标准。这项任务需要了解 RWD 来源特征，包括 RWD 相关性和可靠性（见第 5.3 节 数据源）以及临床背景。确定研究目标后需要考虑的因素如下：

## ICH M14 指导原则

- 研究人群（即入排标准、索引日期、随访时间、地理位置、研究人群中该药物的使用程度（实际或预期））；
- 暴露（即新使用者和现使用者、患者从何处获得该药物）；
- 对照组（即对照组的必要性、可及性、类型[例如，同期对照、历史对照]）；
- 结局（即用于操作或验证的可用数据/算法[见第 5.6 节 关键变量验证]、足够的随访时间）；
- 协变量（即可用于操作的数据/算法）；以及
- 要求统计精度所需的样本量。

这些要素取决于背景，可能会缩小可用的数据源（例如罕见疾病或罕见结局）。

一些出版物中概述了需考虑特征的更多细节。(8, 19, 20)

在设计非干预性研究的早期阶段，还应明确对获取患者层面或分析数据集的期望，包括与数据可靠性和来源相关的数据处理和记录。文档包括数据裁定和验证程序，以及数据源中数据元素的转换，因为这些活动通常由**数据持有者**和/或整合者进行。(8, 19, 20)

根据研究问题的不同，可适当指定其他重要标准，例如采集额外信息以补充数据源中的记录，或将数据源与其他类型的数据（如生命记录、癌症登记、疫苗登记）相链接的能力。在可行性评估的初始筛选部分，应该可以识别最有可能满足研究人员认为对回答研究问题非常重要的标准的数据源。在某些情况下，研究人员可仅依靠可用信息（包括已发表的文献、数据源描述、元数据目录）来完成初始筛选步骤，有时还可依靠来自数据源的简单描述性统计达成这一目的。

在确定了足够数量的可用数据源作为研究中使用的潜在候选数据源后，就应开展深入的可行性评估。在某些情况下，在初始可行性筛选过程中会发现适用的数据，此时，随后的详细步骤应针对所考虑的数据源开展。在详细可行性评估步骤中，研究人员可验证关键设计标准所需的特定数据是否可用，以及特定数据源中最小设计元素的有效性和完整性是否有足够的证据。

选择数据源时，应考虑数据的新近程度、数据更新频率和观察时间的完整性。数据源选择

## ICH M14 指导原则

的其他因素可能包括研究人员对数据的既往经验：如何生成数据、是否可以链接数据和/或联系患者，以及数据访问的便利性。解决这些问题时可能需要在所需时间与获得研究结果的紧迫性之间进行权衡。

有可能需要进行评估数据缺失潜在影响的分析，以进一步评估在特定数据源中开展研究的可行性。此步骤的完成需要利用各种信息源，而且向数据持有者或有该数据使用经验的专家获取具体信息（例如，符合入排标准的患者人数（总数和按暴露组）、进行样本量计算的结局发生率、协变量的可用性，以及验证数据源是否适用的其他数据查询）往往也非常有价值。与数据持有者或有数据使用经验的专家进行合作，有助于识别适用性数据。这些数据持有者或有数据使用经验的专家了解并具有相关特定数据源的数据采集、管理或分析经验。

完成详细评估后，比较数据源，并为研究选择数据源（有关数据源的更多详细信息，请参见第 5.3 节 数据源）。在任何一个步骤中，有时会发现特定数据源均明显不适合解答研究问题。此时，研究人员可针对其他数据采集方案（例如原始数据采集或混合方法）开展可行性评估，评估对象既可选取现评估队列的子集，也可选择不同但相似的人群进行补充目的的研究。对于某些研究问题和人群（如罕见病），原始数据采集可能是唯一可用的选择。这种评估通常包括对医生和研究中心的查询，包括有关患者群体的信息（包括通过志愿者引入的潜在偏倚），以确定是否可以招募足够数量的参与者（基于市场接受度等因素），并在适当的时间范围内进行随访，从而针对研究问题得出有意义的答案。

每当提出进行原始数据采集研究时，研究人员均应与研究中心、数据持有者和监管机构合作，考虑开展研究的时间，包括选择研究中心、培训研究中心工作人员、接受伦理批准、招募和随访参与者、产生结果的时间，以及该时间安排是否可接受，同时了解可能不存在替代方案。关于原始数据采集的深入指导不在本指导原则的讨论范围之内，但其他信息可在药物流行病学和 ENCePP 指南的相关章节中获取。(6, 21)同样，当使用 RWD 来源时，研究人员应考虑拟定研究协议、数据持有者管理批准和数据许可申请的时间，以确保数据的及时可用性。

此外，适当对照组（或根据研究设计酌情操作的时间段）的规范是研究设计的关键部分，也是可行性评估以及比较/推论研究的重要考虑因素。应该考虑医疗或药物保险政策对暴

## ICH M14 指导原则

露组和对照组中观察到的疾病严重程度的影响，以及同时期对照人群数据的可用性。然而，在某些情况下（如罕见疾病人群研究），可以考虑使用历史或先前的**标准治疗**作为对照。在确定合适的对照治疗时，研究人员应考虑适用的地区监管指南，以及与当前治疗适应症有关的现行临床指导原则和临床研究。

研究方案中将可行性评估用作设计决策的背景。建议研究人员注意，如果已进行可行性评估，需要将选择或排除数据源的理由纳入研究文件中。如有必要，可与监管机构讨论需包括的细节和递交可行性评估结果的适当格式。该说明应包括可行性评估的目标，以及设计研究时评估的数据源，包括对这些数据源的可行性评估或探索性分析的结果。研究人员应根据先验信息（即有限的样本量和数据质量问题）或监管机构的要求，为可行性评估提供选择和排除潜在数据源的理由。此外，作为良好实践，应予以记录：在进行可行性评估时，并未比较治疗组与对照（比较）组的结局。

最终方法应符合适用的监管要求。科学出版物中提供了进行可行性评估的详细框架、模板和清单。

### 5 方案制定

非干预性安全性研究的设计、实施和解释应纳入经验丰富的多学科研究团队，该团队在以下方面具有相应专业知识：

- 流行病学和生物统计学，包括研究设计（例如，目标人群选择标准、暴露、结局、协变量定义和随访）；
- 疾病表现、因果关系和当前临床实践；
- 选择的数据源；
- **数据治理**和管理；
- 疾病领域的保险/计费 and 编码实践；
- 原始数据采集（包括患者知情同意、研究中心选择和管理，如有必要）；
- 数据隐私和安全问题（包括医疗数据的访问和共享）；以及

- 伦理和机构审评委员会要求。

研究方案中需要考虑的重要因素包括研究数据源的选择、数据采集的完整性、数据源之间的异质性、数据源随时间变化的影响、数据源的管理和访问条件、数据源覆盖的国家或地区的医疗保健系统、目标人群的评估、暴露、结局和协变量，以及应对偏倚和混杂因素的方法。

方案的版本控制至关重要，详见第 10 章 研究文件和记录的保存。监管指南和科学出版物中提供了方案制定的详细模板和清单。

### 5.1 研究设计

非干预性安全性研究通常旨在估计所关注人群中不良结局的发生率，并评价其与药物暴露之间的因果关系。

非干预性安全性研究通常采用几种研究设计，包括队列研究、病例对照研究和自身对照研究。最合适研究设计的选择取决于多种因素，包括所关注的研究问题，以及药物暴露与所关注的特定安全性结局（例如，严重程度与潜在结局、生物学途径）之间假定关系的了解程度。

确定合适的对照人群是研究设计的一个关键要素，应代表所研究暴露量的反事实经验。队列设计是实现这一目的的最直接的途径，但其他研究设计可能更合适。在自身对照研究设计中，对照人群可能包括其他药品的使用者、非使用者、历史对照或患者本人。对照人群选择的考虑因素可能包括疾病的特定适应症、禁忌症、疾病严重程度或合并症以及治疗顺序。重要的是，要最大限度地提高并评估暴露人群和对照人群的可比性，以减少与混杂因素相关的问题。研究之外发生的现实情况变化（新药批准和市场接受度）可能会带来重大挑战，在选择对照人群时应予以考虑。研究人员应在研究方案和最终报告中讨论其选择特定研究设计的理由。他们还应考虑制定图表展示（如研究设计图），以阐明研究设计和评估期，如入选期、回溯期、随访期和总体研究期以及相关时间安排，如队列识别期。设计细节的可视化有助于向更广泛的决策者阐明和传达研究设计。(22)应尽早与监管机构讨论拟开展的研究设计，以确保拟议研究可为监管决策提供充分的证据。

可行性评估完成后，应在方案中预设拟开展的研究（设计、数据、方法、分析）。

### 5.2 目标和研究人群

目标人群是指本研究旨在研究的特定群体（例如，患有注意力缺陷多动障碍的 12-16 岁儿童）。研究人群旨在代表目标人群，从中评估数据以得出研究结论。研究人群通过入排标准（例如人口统计学因素、医疗状况、疾病状态、严重程度、生物标志物）来定义，并根据以下元素等进行识别：

- 研究期，如索引日期和回溯期（例如，识别新用药者）；
- 用于选择研究人群的关键变量的 **概念性定义**和 **操作性定义**（见第 4.2 节 可行性评估）以及如何验证这些变量（见第 5.6 节 关键变量验证）；以及
- 满足入排标准的数据元素的完整性和准确性（见第 5.3.1 节 数据源类型的特征）。

### 5.3 数据源

在使用任何数据源支持监管决策之前，研究人员应通过评估数据的相关性和可靠性来考虑数据是否适用（参见第 3 章 利用真实世界数据生成充分证据的概念框架 和第 4.2 节 可行性评估）。应考虑访问医疗数据源时提出的数据隐私和安全问题。就本指南而言，“相关性”一词包括关键数据元素（患者特征、协变量、暴露、结局）的可用性和研究中足够数量的代表性患者（目标人群）；“数据可靠性”一词包括 **数据的准确性、完整性、可追溯性和来源**。

方案应描述和讨论所使用的数据源及其如何适用于解决所关注的研究问题，并应参考关键数据特征文件。此外，方案还应说明用于暴露和结局分类的任何编码系统（例如，解剖学治疗学及化学[ATC]分类系统、国际疾病分类[ICD]、国际初级照护分类[ICPC]），以及用于数据链接的任何方法和为识别人群、暴露和结局以及相关协变量而实施的算法）。应说明数据采集方法和程序。

在非干预性研究中应考虑几个数据源特征，因为它们可能影响研究设计和结果的解释。包括不同数据源使用的编码系统的差异、数据元素的标准化以及所获取的护理环境（例如，初级护理、医院护理、专科护理和康复护理）。患者、医疗服务提供者或医疗保健系统在数据采集或参与的驱动因素（例如，医疗、经济、社会、文化、医疗可及性），以及报销

的计费惯例方面可能有所不同，这些因素可能会影响基础数据的特征，并进一步为研究设计和解释提供支持。

对于使用来自多个数据源或研究中心（例如[联邦数据网络](#)[FDN](23)、荟萃分析、数据合并或数据链接）的数据的研究，考虑到不同数据源在人群特征、临床实践和编码方面可能存在异质性，研究人员应描述如何从不同来源获取数据并以可接受的质量进行整合的基本原理和程序。当使用多个数据源时，研究人员应考虑可追溯性以及为协调不同机构或数据源的数据而采取的措施。可能有必要处理重复的患者记录和相关数据。一些 FDN 专门设计用于支持科学评估和监管决策，这样一来，越来越多的研究可纳入这些 FDN 中的数据（通常来自不同的国家）。了解所选数据源的优势和局限性至关重要。

### 5.3.1 数据源类型的特征

数据源类型包括来自[电子健康档案](#)（EHR）的数据、[行政性理赔数据](#)、患者登记、患者生成的数据，以及从其他可提供健康状况信息的来源采集的数据，如访谈、邮件调查、计算机化或移动应用程序问卷，以及通过[数字健康技术](#)（DHT；参见[通过数字健康技术采集的数据](#)）进行的测量。无论使用何种数据源，都应获得关于证据生成背景的信息（例如，地理位置、生成数据的环境、采集数据的时期以及数据源中包含的人群的人口统计信息分布）。以下章节提供了常用数据源类型的概括性总结。

#### 电子健康档案数据

电子健康档案数据由医疗机构采集，通常包括与医疗护理（包括诊断、处方和实验室检查）相关的数据。处方数据的记录较为完善，但不能保证患者实际领取或使用了药物。如果在医疗机构内分配药物，则可以包括分配信息。可在临床环境中向患者给药（例如，院内输注）。此外，这取决于 EHR 系统的实施和医疗机构的运营情况，但也存在院内用药的处方并不总是作为结构化数据记录在 EHR 中，而是作为非结构化数据记录在单独的科室系统或临床笔记中的情况。因此，了解 EHR 中可使用数据的详情至关重要。鉴于不同医疗机构的数据组成和格式可能不同，在整合来自多个机构的数据时，数据格式的标准化通常是研究的主要问题。

## ICH M14 指导原则

关键临床信息通常嵌入在 EHR 的非结构化数据中，作为自由文本字段（如医疗专业人员注释），或者数字化文档中的其他非标准化信息（如放射学 PDF 报告）。在基于 EHR 的数据源中，自由文本可用于进一步描述暴露和结局（例如，患者概况审查）。为提升数据提取效率，一系列现有和新兴技术（例如，自然语言处理、图像或实验室结果评估的计算机视觉技术）正越来越多地用于将非结构化数据转换为可计算的结构化数据。使用非结构化数据时，检查数据的可靠性和数据转换方法的适当性非常重要。

当二次使用来自多个医疗机构的 EHR 数据时，应统一此类数据在组成部分和格式上的任何差异，包括使用的代码（如疾病名称、药品名称、程序和实验室检查项目），并将此方法记录在方案中。一般而言，EHR 数据会记录与医疗服务提供者的医疗就诊信息，但可能无法反映医疗服务的实际提供情况（例如，开具后未分配或使用的药物），并且可能需要额外的链接（例如，与药房记录链接）。此外，获取具有某些隐私问题（例如，性传播感染、药物滥用、精神健康状况）的患者的全面用药史或医疗护理数据可能具有挑战性。但无法记录这些数据可能会导致信息不准确或不完整。

### 医疗保险数据

医疗保险数据源通常规模庞大，可记录医疗保险计划覆盖的所有个人的医疗服务。一般而言，在医疗保险计划覆盖范围内向个人提供的所有医疗理赔完全裁定（即保险公司或理赔处理机构做出最终付款决定）后，相关信息会被汇总至一个反映更完整服务情况的数据源中。一些数据源将包含未结（处理中）和已结（已支付/已拒绝）的报销申请，研究人员应了解此类情况下数据的动态性质。在不与其它数据源链接的情况下，通常无法获得有关医疗就诊、实验室检查结果、妊娠研究中的后代结局、各类疫苗接种、疾病严重程度、事故伤害以及医疗保险政策未覆盖的其它医疗服务信息。此类问题可能由多种因素造成，包括医疗保险政策、医疗保险供应商之间的转换以及寻求保险制度以外的医疗服务（例如，自费/自理治疗、工伤意外保险和机动车辆责任保险）。在公共资助的医疗保健系统中，公共行政性理赔数据可在广泛的公共资助健康咨询和服务中获得，这是此类数据的一大特点。在相对较长的时间内，通过多个联系人和服务渠道持续跟踪用户是可行的。

医疗保险数据通常包括主要用于管理目的的诊断代码和程序代码，如计费 and 报销。EHR 数据对于验证基于医保的操作性定义可能极具价值（参见第 5.6 节 关键变量验证）。

### 登记

登记是一个有组织的系统，从由特定的疾病、病况或暴露所定义的人群中采集预先指定的统一数据（这些数据定义了登记册条目的特征）。(24, 25)例如，从患有某种疾病或具有某种特征（如妊娠、哺乳、出生缺陷或分子或基因组特征）的患者中采集数据。基于药物暴露的登记系统通常指研究人员采集特定药物或某类药物治疗患者数据的系统。

在已经建立的登记系统中采集的数据可用于原定目的以外的其他目的。如果对登记数据进行了二次利用，需遵循与 EHR 和理赔数据等来源相关的相同考虑因素和适用性评估。应评估登记数据是否适用于回答研究问题，例如，考虑登记人群、采集的数据元素、随访时长、评估频率、日历时间、数据质量水平和管理（包括数据共享和数据访问）。其他考虑因素可能包括登记的类别以及选择患者的方法对相对于目标人群的代表性的影响（如地理因素、登记患者总数、符合条件的例数、每年新登记的患者例数以及每年因退出研究而流失的患者例数）。如果已建立的登记系统尚未常规采集回答研究问题所需的数据，则应探索与外部数据源链接，或通过其它方式（例如原始数据采集）采集补充数据。例如：当需要建立充分的对照人群，而研究使用的登记系统仅积累了目标暴露的数据时，或暴露的关键指标或协变量（如治疗持续时间、剂量及给药途径）存在缺失时。某些情况下现有登记系统可能不足以满足需求，则有必要建立新的登记系统。

### 通过数字健康技术采集的数据

数字健康技术是将计算平台、连接、软件和/或传感器用于医疗保健和相关用途的系统。这些技术涵盖普通健康领域到医疗器械等广泛应用场景。包括拟用作医疗产品、用于医疗产品或作为医疗产品（器械和药品）辅助品的技术。DHT 也可以用于开发或研究医疗产品。通过这些技术采集的数据应接受与其他数据源相同的适用性评估。可能需要指定 DHT（例如，版本、软件、硬件、生产商），或者协调不同类型 DHT 之间的数据。

### 5.3.2 研究网络

#### 数据标准化

数据标准化与多个数据源的研究相关，包括研究网络（例如，联邦数据网络、**通用数据模型**[CDM]）。在对源自 RWD 的研究数据进行标准化时，需要考虑几个挑战。这些标准化挑战包括但不限于：

## ICH M14 指导原则

- 数据源包含的信息类型（例如，疾病定义、诊断标准、程序、药物）；
- RWD 来源的多样性以及格式和编码语言的一致性程度，包括各地区和全球范围内使用不同语言、标准和术语获取的源数据的差异；以及
- 文化、医疗保健系统的差异，如数据记录、业务流程和当地医疗保健实践模式、数据源结构、词汇表、编码系统、变量定义和共享时用于保护患者数据的去标识化方法的差异。

此外，诊断、药物和实验室数据等的编码系统定期更新。因此，应在方案设计阶段就制定好应对编码系统演变/变化的映射计划，包括用于映射代码的方法（自动、手动）及其局限性。可能需要对数据标准化进行验证。此外，当重复使用另一项研究的代码列表时，应小心谨慎，因为代码列表反映了单个研究的目标、方法和创建时间。

部分数据源中存在自由文本/非结构化组成部分，可用于定义入选标准、排除标准、暴露、结局、随访和协变量。每个自由文本部分都可以转入到结构化表格中，该表格会提示用户指定测量内容、测量时间、护理环境、用于定义测量的代码类型以及用于推导研究测量值的任何算法的来源，例如定义暴露、结局或协变量。研究文件中应提供从非结构化数据创建结构化变量的过程。

### 联邦数据网络

FDN 通过组合多个数据源或多种类型（理赔、EHR）的数据或结果来实现分布式分析。当选择使用 FDN 进行研究时，应考虑这些系统特有的具体问题，如 FDN 将数据转换为 CDM，以及数据源系统之间的差异。还需要考虑 FDN 的管理（集中式或分散式），因为它会对研究的操作方面（例如，研究设计、规划、数据采集、数据质量和数据标准化）产生影响。基于通用方案和 *统计分析计划*（SAP）协调的数据可用于提供共享和分析数据的标准结构，而非使用转换为 CDM 的数据。

在 FDN 框架下，可以采用不同的方法来组合来自多个数据源的数据或结果。所有方法的共同特点是，数据合作伙伴在其现有环境中保持对电子数据的物理和操作控制，因此数据提取始终在本地完成。但在以下方面存在差异：使用通用方案；使用 CDM；以及在何处和如何进行数据分析。当合并来自多个数据源的数据时，应采取措施确保同一患者的同一

治疗事件的数据不会重复。

针对预期用途所需的数据测量类型和细节，对 CDM 中获取数据的选择进行了优化。因此，CDM 驱动网络中的数据很少包含单个数据源中存在的所有源信息，而且为特定 CDM 网络选择的数据元素可能不足以满足所有研究目的或问题。此外，还应考虑到 CDM 中的变量，以及这些变量在不同机构的采集和解释方面可能存在的差异。

FDN 可以提供独特的优势，有助于解决安全性问题，例如：

- 通过预先开发的分析方法，或通过扩大研究人群的规模，来缩短开展研究的时间，从而缩短获得所需样本量所需的时间。样本量大可促进对罕见事件、罕见疾病和不常见药物暴露的研究；
- 多数据源研究可以提供更多关于不同人群或国家之间是否存在安全性问题的知识，从而揭示药效差异的原因，为结果的可外推性、信息的一致性以及偏倚对估计值的影响提供信息；以及
- 不同机构、社区或国家的治疗方案和使用模式的异质性，可能有助于更全面地了解各种药物的效果。

### 数据链接

数据链接可用于增加个体患者数据随时间推移的广度和深度，并可用于访问其他数据源以支持验证工作。将癌症或死亡登记等数据源与理赔或 EHR 链接，可纳入原始数据源中没有的数据，从而实现更高质量的研究。重要的是全面了解数据，并评估链接和由此产生的链接数据的准确性和完整性，因为数据链接可能会带来独特的挑战。在某些情况下，病历审查或与编码条目相链接的电子格式文本条目可用于暴露、结局和协变量的识别。此外，在链接多个数据源时，应根据适用的法律和伦理标准谨慎保护患者隐私和机密信息。

从概念上讲，数据链接可以在数据源内部（例如母婴链接）进行，也可以跨数据源（例如体征记录、基因库）进行。如果研究涉及数据链接，研究方案应描述每个数据源、将获得的信息、链接方法（例如确定性链接、概率性链接）、如何保护患者隐私（例如使用链接标记和/或其他降低重复识别风险的策略）以及数据链接随着时间推移的准确性和完整性。如果研究涉及生成额外数据（如访谈、调查、计算机化或移动应用程序问卷、通过

DHT 的测量), 研究方案应描述数据采集和链接的方法、用于链接的数据元素, 以及如果存在不完美链接或在链接的数据源中发现矛盾的数据时将采取的措施。

### 5.3.3 缺失数据

了解数据记录原因对于评估相关数据源中缺失的数据而言至关重要。有两种情况会导致数据缺失。第一种情况是数据本应被采集但未被采集。第二种情况是数据未计划在数据源中采集, 因此不可用。只有当患者与医疗保健系统发生交互时, 才会在 EHR 系统或行政性理赔数据源中生成记录。可能存在多种导致实验室结果或处方等信息缺失的原因, 例如 (a) 医疗服务提供者可能未开处方; (b) 可能开具了处方但未执行; (c) 可能已执行, 但结果 (检查、分配) 未记录; 或 (d) 有证据表明进行了医疗互动, 且结果存储在数据源中, 但数据不可访问, 或在生成最终研究特定数据集时的转换和治理过程中丢失。处理缺失数据的方法详见第 7 章分析。

### 5.3.4 数据源在解决相关安全性问题中的适用性

在对所有数据源进行评估之后, 研究人员应证明其理解所选数据源适用于解决特定研究问题的原因。在方案制定过程中, 研究人员应根据可行性评估信息, 描述拟用数据源的以下关键方面, 以证明其相关性、选择理由以及其可能如何影响研究结果在目标人群中的可推广性:

- 所选数据源对研究要素的记录程度 (例如, 是否记录了某变量, 如果是, 其完整性程度), 这些元素可能是未来 **表型** 或 **表型算法** 的组成部分;
- 在适当的情况下, 验证结局和其他关键研究要素 (例如暴露、关键协变量、入排标准) 的能力, 包括表型算法 (见第 5.6 节 关键变量验证);
- 估计的样本量和预期精度/把握度;
- 在目标人群中的可推广性;
- 将所选数据源用于研究目的的历史经验, 包括在出版的参考文献中有先前应用于非干预性研究的引用, 可证明适用的特征或支持将数据源用于拟开展研究的其他要素;
- 与数据可及性、数据更新和评估 (如适用) 有关的时间点;

## ICH M14 指导原则

- 相关医疗保健系统因素，如药物治疗分级（例如，一线、二线）、处方决定和患者覆盖范围，会影响在一个医疗保健系统中接受特定治疗的患者与在另一个医疗保健系统中接受相同治疗的患者在疾病严重程度或其他特征上的差异程度；
- 可能成为潜在混杂因素的主要患者特征，包括人口统计学信息、健康状况、生活方式、结局的危险因素、医疗系统（例如，私立或公共/政府医疗保健系统）；
- RWD 来源的异质性；以及
- 数据源在解决研究问题方面的潜在局限性和优势。

### 5.4 暴露、结局、协变量

如果初步可行性评估表明，可能从潜在数据源中充分获取相关暴露、结局和协变量，则可以继续定义和操作这些要素。该过程通常从一般或定性术语定义研究结构（例如，暴露、结局、协变量）开始，以创建概念性定义，该定义应反映相关变量当前的医学和科学思维，例如：（a）定义人群选择条件或作为关注结局或协变量的临床标准；或（b）测量药物摄入量以定义相关暴露。概念性定义应包括对描述暴露、结局或协变量的数据元素的详细描述。

通过使用在可行性阶段确定的关键数据元素，这一概念性定义将发展成为操作性定义。应根据概念性定义制定操作性定义，以便从数据源中提取最完整、最准确的数据。在许多使用 EHR 或理赔数据的研究中，操作性定义将作为使用结构化数据元素的基于代码的电子算法。在其他研究中，可通过从非结构化数据中提取相关信息或构建一种结合结构化和非结构化数据元素的算法得出操作性定义。操作性定义还可在适当的情况下指定额外的数据采集，例如患者调查。研究人员在制定暴露、结局和协变量定义时应考虑以下方面：

- 是否有可能将暴露、结局和协变量的概念性定义转化为可在选定数据源中操作的定义；
- 操作性定义是否充分涵盖了概念性定义的所有要素；以及
- 操作性定义和性能特征（例如，敏感性、特异性、阳性和阴性预测值以及 **kappa** 统计）在基于研究问题的所选数据源中是否充分（见第 5.6 节 关键变量验证）。

## ICH M14 指导原则

临床状况的概念性定义可称为表型。方案和/或 SAP 应包括对操作性定义（有时称为表型算法，包括编码系统和原理）的详细描述，以及相关限制（例如测量误差、替代指标）、错误分类的潜在影响，以及如何通过研究设计和分析减轻这些限制。对于非结构化数据，应提供详细描述、使用原理、识别结局/暴露/协变量的检索标准以及代码或概念列表。由于数据源的特定特征以及不同人群和数据源之间疾病流行病学的差异，为某一数据源或研究人群制定的操作性定义在其他来源或人群中的敏感性和特异性可能会有所不同。如果使用或改编在其他研究或数据源中使用或验证的定义，应该证明其适用性。

在数据源中识别特定研究的暴露和结局时，通常对相关数据进行编码。在选择数据源时，应确认用于定义暴露和结局的编码系统的适用性。

在方案制定过程中，需遵循以下考虑要素：

- 数据源/类型和结构；
- 制定暴露、结局和协变量的定义以及相应的识别方法；
- 制定和执行操作性定义，包括时间点、数据类型（结构化、非结构化）、变量类型（分类变量、连续变量）、变量类型的转换、代码类型、词典代码映射（如 ICD-10 到 MedDRA）（如适用），以及评估机制（金标准的选择）和性能评估指标；
- 将现有数据元素与研究问题所需的数据元素进行映射；
- 记录变量的有效性和既往算法应用于相关数据源/人群中的适当性；以及
- 错误分类对研究有效性和解释的潜在影响。

### 5.4.1 暴露

#### 概念性定义

暴露是指在拟开展研究中评估的药品或相关药品类别（以及剂量或方案）。相关产品或药品类别称为治疗，可与无治疗、标准治疗、其他治疗（以下建议也适用）或上述类型的组合进行比较。

暴露定义可以有不同的细化程度，例如曾经暴露与从未暴露、暴露持续时间、使用者类型（如新发病例与现有病例）、暴露窗口（如当前暴露与过去暴露）（也称为风险期或风险窗

口)、多重暴露(如使用一种以上的药品或合并疫苗)、治疗转换、排序(如一线或二线)或剂量(如当前剂量、随时间推移的累积剂量)。应同时考虑研究设计要求和数据的可用性。暴露定义应包括有关药品剂量、品牌、剂型、规格、持续时间以及给药途径、时间和频率(如适用)的信息。作为产品标识的一部分,可能还需要描述生产商、所用辅料和给药装置(例如,不同生产商生产的具有相同活性物质名称的药品、疫苗或其他生物制品)。这可能需要了解药品或产品类别成员的药理或生物特性,以及药物的处方和使用方法。

### 暴露的操作化

#### **按药品类型、给药途径和环境分类**

对于将概念性定义转换为操作性定义的优势和局限性,应在方案中予以讨论。考虑因素可能包括:

- 处方药不一定分配;
- 分配的药品不一定使用或给药;
- 患者依从性和准确记录摄入量的能力;
- 未在数据源中记录的药品,如样品、低价药物、非处方药和工作场所提供的疫苗;以及
- 用于识别暴露的编码系统(例如,国家药品代码[NDC]、*RxNorm*、医疗保健通用程序编码系统[HCPCS]、ATC分类系统、*程序代码*)。

可在多种环境下给药。例如,除了在医院内进行输注外,还可以在私人诊所或门诊(如家庭护理)进行输注。因此,在数据链接的潜在要求方面,应仔细考虑环境和治疗模式,以避免暴露错误分类。

对于疫苗,必须详细记录品牌、给药方案、与其他疫苗联合接种情况、批号或接种途径及部位等信息。这些数据通常无法直接获取,可能需要与疫苗接种登记系统进行链接。

#### **按药品剂量、时间和暴露持续时间分类**

应明确定义和测量相关药品的暴露(即剂量、给药方案)。如果数据源中没有此类信息,

方案或研究报告应讨论在估计相关暴露的剂量和给药方案时所做的具体假设。应考虑暴露时间（例如，相对于结局发生的相关暴露窗口），当“按需”或非处方药物为相关暴露时，这可能尤其困难。在定义暴露期时，需要确定暴露的开始日期是处方开具日期、配药日期还是给药日期。由于患者可能无法按时补充配药，或者可能提前重新配药，因此治疗中可能存在间隔或囤积，并可能反映在数据中。在确定暴露期是否连续时，应考虑配药之间构建暴露周期的允许间隔以及暴露周期之间的间隔。还应考虑并明确定义暴露期结束的条件（例如，在接下来的六个月内没有新处方记录），同时注意一些限制条件，例如可能在另一种情况下为患者开具某种药物，而这可能无法被采集到用于研究的数据集中。

### 5.4.2 结局

#### 概念性定义

应基于疾病的临床、生物学、心理学和功能概念（如生活质量）来定义相关结局（如适用）。这一概念性定义应反映对这一病症的医学和科学理解，并应与临床专家协商。确定结局的考虑因素将包括病例是否可以确定为真实的新发病例（而非现有病例）、潜伏期以及结局是否表现为病情加重或反复发作。该定义应包括确认结局所需数据元素（例如，体征、症状、药品、实验室检查和放射学结果）的详细描述。

临床结局定义应包含医学概念的来源（例如，使用监管活动医学词典[MedDRA]首选术语[PT]或标准 MedDRA 分析查询[SMQ]、ICD 代码明确定义的检索策略）、诊断标准、测量方法及其质量控制（如有）、测量工具（如问卷量表的使用）、计算方法、测量时间点、变量类型、变量类型的转换（如从定量变量到定性变量，如适用）和裁定方法。如果在研究中使用了新工具，则应包括验证信息（如适用）。

#### 结局操作化

可以使用现有数据实施操作性定义，并通过可接受性能来满足研究目标。概念性定义通过诊断和程序代码（例如，ICD、Read、MedDRA）、实验室检查（例如，逻辑观察标识符名称和代码[LOINC]）和数值、非结构化数据或没有任何编码需求的可用变量（例如，医生的会诊记录、放射学或病理学报告）或问卷调查等测量工具（例如，疼痛程度数字评估量表）进行操作。必须考虑编码或基础 EHR 系统随着时间的推移而发生的变化。如果使用非结构化数据，应提供所用方法和工具的详细说明和理由，并对这些方法进行验证。

## ICH M14 指导原则

诊断代码的单次出现可能表明诊断被排除或缺乏足够的特异性。相反，应考虑是否可以通过结合用于诊断或治疗的药品、实验室数据和医疗程序来实现对结局的有效定义（例如，在规定的时间内至少出现两次诊断，血栓栓塞诊断代码加抗凝剂治疗，过敏反应代码加肾上腺素的使用），而不是仅依据诊断代码单次出现来定义结局。如果结局难以定义，诊断医生的专业信息可能有助于进一步保证用于确定结局的信息质量。除非患者死亡时正在接受治疗，否则电子医疗数据中可能不包括死亡这一结局。可能需要与外部生命统计资源进行链接，尽管这些数据也受到其他限制（如死亡原因的可用性和可靠性）。方案中应包括死亡率数据质量及其影响的详细记录。

在考虑使用先前制定的操作性定义时，研究人员应考虑疾病或其诊断的长期趋势，或可能需要使用最新数据进行评估的编码实践的变化。可以使用已发表结局的**案例定义**，但其不一定与给定 RWD 集中可用的信息兼容。当建议使用已在另一项研究中评估的操作性定义时，最好选择在相同数据源和类似研究人群中评估过的定义。此外，应始终评估建立敏感性、特异性和预测值的既往研究的质量。既往研究中使用的定义或在另一个数据源中验证的定义的适用性将取决于对其外部有效性的评估，并在方案中说明理由。

当使用来自多个数据源（数据库、机构、研究中心）的数据进行研究时，研究人员应考虑不同来源（如诊断编码、实验室参考范围和给药记录）之间的数据差异，以定义结局。全面了解这些要素之间的时间和关系至关重要。此外，具有准确的诊断日期和明确定义的暴露-结局风险窗口尤为重要，这有利于说明生物学上合理的时间框架，即如果确实与暴露相关，则可能发生的结局（特别是长潜伏期事件）。拟定的结局定义应区分疾病发作（例如，早期症状）和确诊，并有适当的理由准确获取疾病发作状况。

当包括用于衡量患者体验的结局（如生活质量、疾病的主观严重程度）时，方案应明确规定结局测量的定义、构建和验证方式，以及数据采集的程序。

还应说明数据采集的原因和生成数据的医疗保健系统的性质，因为它们会影响可用信息的质量和潜在偏倚的存在。

### 5.4.3 协变量

协变量是指既非暴露也非相关结局的变量，这些变量可以描述人群的特征，或者是研究设

计或分析中需要考虑的潜在混杂因素或效应修饰因子（见第 5.5 节 偏倚和混杂）；相关协变量可能是已知的（已测量或未测量）或未知的，其潜在影响可以通过敏感性分析进行评估（见第 7 章 分析）。

在方案制定过程中，应考虑到混杂和**效应修饰**的可能性，并对其进行规划。例如，应在研究中记录人口统计学变量（如年龄、性别、种族、民族）、其他暴露（如生物活性草药）或相关合并症对效应修饰的潜在作用，并且应在所选数据源中提供相关的效应修饰因子。

- **混杂**：当关联测量的估计值因另一因素的存在而失真时，就会发生混杂。要使一个变量成为混杂因子，它必须同时与暴露和结局相关，且不存在因果关系。

### 概念性定义

协变量可用于描述队列特征，评估效应修饰，并针对混杂因素进行调整（例如，倾向评分、分层或匹配）。应根据临床、生物学、心理学和功能概念对研究中所需的协变量进行预定义（如适用）。定义应包括用于构建协变量的数据元素详情。

### 协变量操作化

从概念性定义到操作性定义的转变与暴露和结局的过程类似。协变量通常在相关暴露开始前的一段时间内（基线）进行确定和评估。可采用不同的时间来评估基线协变量。选择回溯期的长短要考虑编码或医疗实践的变化、医疗事件发生的预期频率、与研究问题的相关性、数据可用性以及对研究把握度的影响等因素。当医疗实践和编码系统随时间变化时，如果将结果与历史数据进行比较，则需要特别注意。协变量也可以在观察期间作为静态协变量或时变协变量进行评估。因此，可靠的协变量评估对结果的有效性（包括各协变量的评估时机）至关重要。给定数据源是否适合某个研究问题，这取决于这些协变量信息的可用性。当协变量在所选数据源中不可用时，研究人员可以考虑该协变量的替代指标是否适用。应提供明确的理由，证明以替代指标代替缺失协变量的适用性。研究人员应在方案中为所有协变量提供制定的操作性定义，包括代码、护理环境等。

## 5.5 偏倚和混杂

为有效和精确地估计暴露对相关结局的影响，研究需要解决两种误差：随机误差和系统误

差。与随机误差（偶然）不同，系统误差（偏倚）和混杂无法通过增加样本量来解决。然而，它们通常可以是在设计、实施和分析阶段解决的。从流行病学的角度来看，区分偏倚（如设计或测量误差导致的选择偏倚、信息偏倚）和混杂这两个概念大有裨益，因为它们产生于不同的机制，可通过在研究设计和分析中采用不同的方法和途径来解决。设计和分析阶段应包括对任何潜在偏倚的评价，如信息偏倚和选择偏倚，这些偏倚可能是由于纳入/排除标准或失访导致的，以及评估可能出现的任何混杂，特别是在无法收集或测量某些数据元素的情况之下。因此，缺失数据的处理也应在方案的数据管理章节（见第6章数据管理）或分析章节（见第7.1节统计分析）中预先规定。

应对计划使用的数据源进行评价，以确定其是否足以获取重要因素的信息，从而充分控制或评估偏倚和混杂。如在第3章在使用真实世界数据生成充分证据的概念框架所述，评估偏倚的方向和幅度以为偏倚缓解策略提供信息时，以及研究偏倚如何影响研究的解释时，使用定量偏倚分析的计划可能有用（见第7章分析）。应考虑与其他数据源进行链接或进行额外的数据收集，以扩展对源数据中未测量或测量不完善的重要变量的采集。应考虑原始数据采集特有的偏倚（例如，回忆偏倚、志愿者偏倚或访谈者偏倚）。应考虑偏倚和混杂的来源，在设计阶段应证明解决偏倚和混杂的决定合理，并制定计划评估偏倚和混杂的影响；方案、分析计划或最终报告中应包括这些内容。以下小节简要描述了不同类型的偏倚和混杂。尽管区域资源超出了本指南的范围，但其可提供关于偏倚和混杂的信息（例如，ENCePP《药物流行病学研究方法学标准指导手册》(6)）。

### 5.5.1 选择偏倚

有不同类型的选择偏倚，如转诊偏倚、自我选择偏倚、现行使用者偏倚和有差别失访。可以在设计或分析阶段解决不同形式的选择偏倚，但是，研究人员应在设计阶段解决这一问题，在选择适当的数据源时也应考虑这一点。

一种常见类型的选择偏倚是现行使用者偏倚，当非干预性研究包括药物的现使用者时，即患者在研究随访开始前已经接受了一段时间的治疗时，可能会出现这种偏倚。现行使用者是研究中未捕捉到的早期药物治疗的“幸存者”。如果风险随时间变化，这可能会引入选择偏倚。例如，在开始使用一种新药后因安全性事件停药的患者可能不会纳入研究，从而导致

可能低估了接受治疗者的风险。

### 5.5.2 信息偏倚

信息偏倚是指在二元变量或分类变量的误分类或连续变量的测量错误存在时产生的情况。信息偏倚的示例包括回忆偏倚、特发性偏倚和监测（检测）偏倚。应尽量减少关键变量的误分类以准确地估计暴露对结局的影响。总的来说，变量验证的范围（见第 5.6 节 关键变量验证）应根据必要的确定性水平和潜在误分类对研究推断的影响来确定。如在第 3 章 在使用真实世界数据生成充分证据的概念框架所述，在评估偏倚的方向和幅度以为偏倚缓解策略提供信息时，以及研究偏倚如何影响研究的解释时，定量偏倚分析可能有用（见第 7 章 分析）。

### 5.5.3 时间相关偏倚

一种潜在的时间相关偏倚可能是由恒定时间引起的。恒定时间是指队列随访期间的一段时间，根据暴露量定义，在此期间不会出现相关结局。当由于错误分类或剔除，两个暴露组之间对人时风险的处理不同时，就会出现恒定时间偏倚。

要避免恒定时间偏倚或其他与时间相关偏倚（如不可测量的时间偏倚）的风险时，选择适当的索引日期至关重要。这些风险可以通过设计框架（见第 4.1 节 研究问题）来缓解。因为这种方法确保资格和基线信息的评估与随访开始的评估保持一致。

### 5.5.4 混杂

研究人员通常无法收集到与研究问题相关的所有潜在混杂因素，从而引入了未测量或残余混杂的可能性。在药物流行病学中，通常考虑的混杂因素包括人口统计学、治疗适应症、疾病严重程度、既往用药和合并用药、合并症、预后特征、虚弱、生活方式因素等，具体取决于研究问题。有许多方法可用于处理或评价未测量混杂，包括高维度倾向评分、阴性对照以及与外部数据源建立链接，例如包含研究数据库中未测量的混杂因子数据的调查。在研究设计阶段应考虑潜在混杂因素的存在和影响。有向无环图可用于理解变量之间的关系，识别纵向研究中的潜在混杂效应和中间效应，以及使用定量偏倚分析评估的这些效应的影响，如分析章节（见第 7 章 分析）所述。(26)

## 5.6 关键变量验证

效度是指在一项研究中，通过操作性定义准确测量一个概念（变量）的程度。验证暴露、结局和关键协变量对于非干预性研究的内部效度非常重要。(27)验证方法多种多样，可能因数据源而异。验证方法可能包括完全验证、部分验证、临床专家审查、患者理赔审查或档案历史审核。验证工作应与所需的证据水平相称，例如验证所有潜在病例或非病例的结局变量，或确认操作性定义的性能，以识别病例和非病例。对于研究中常规使用的数据源，之前可能已经对关键变量进行了有记录的验证。不过，对先前验证研究的任何推断均应考虑人群患病率、纳入和排除标准、风险因素的分布和分析以及医疗保健、医疗程序和编码的后续变化等方面的任何差异所产生的影响。申办方应尽早与监管机构进行沟通，讨论并商定拟议的验证方法，如部分验证与完全验证，或采用之前验证过的定义。验证方法的描述应包括数据源、人群、时间框架、性能、参考标准，以及考虑所需证据水平对拟议操作性定义的适用性的讨论。

在验证操作性定义时，预先规定要报告的指标（例如，敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、kappa 统计、患病率和偏倚校正后的 kappa、组内相关系数），并描述如何测量这些指标。在选择操作性定义和确定支持内效度的适当验证方法时，应考虑假阳性和假阴性病例之间的权衡。如果考虑多个操作性定义，则应评估每个定义的性能，并在设计阶段使用定量偏倚分析来评估潜在偏倚。这与分析阶段进行的常见敏感性分析不同。进行验证研究时，应按适用情况在研究方案或单独的文件中描述。

## 6 数据管理和治理

非干预性研究的适当数据管理取决于各种因素，包括数据源和研究结果的计划用途。研究开始前，应制定数据管理和/或数据治理计划。在进行分析之前，应制定**质量保证**（QA）和**质量控制**（QC）计划，并确定和解决影响质量的各种因素（例如，数据持有者的数据管理、数据的质量缺陷、数据分析和处理不足或培训不足），以保持研究的完整性。要满足的详细质量标准应符合当地或地区的监管要求。

为了便于监管审查，如果递交数据集是一项监管要求，则数据集应包括对上下文、内容、文件结构以及文件创建步骤的描述。数据集应该根据其将递交的地方的监管要求进行保

留。

### 6.1 数据管理计划

数据质量保证流程、政策和程序应说明对数据质量的潜在风险，包括解释或编码错误；数据输入、传输或转换准确性错误；编程中的逻辑错误；培训不足；数据完整性和数据一致性。

研究文件中应包括对数据存储、管理和统计软件的描述。用于获取、确认和提高分析数据集完整性的所有程序都应足够详细地记录，使得以上环节可以复现。数据安全应始终通过限制访问权限至授权人员来维护。

### 6.2 质量保证和质量控制

#### 6.2.1 数据质量管理

尽管数据质量考虑因素可能因研究设计和数据来源而异，但在最终确定方案之前，需要解决证据生成过程中每个步骤的数据质量基本决定因素，如源数据的准确性和合理性（例如年龄或实验室检测值的合理范围）、提取期间数据的完整性、数据质量管理以及治理和记录。根据数据来源的不同，非干预性研究中的数据可能缺乏对记录、收集和存储过程的严格质量控制。这可能导致数据不完整、关键变量缺失或记录不准确。此类质量缺陷的存在将影响后续的数据治理、适用性和数据的可追溯性。质量保证/质量控制（QA/QC）考量对监管决策所需数据的可靠性至关重要，具体如下所述（见第 6.2.2 节 数据持有者 及第 6.2.3 节 研究人员）。

#### 6.2.2 数据持有者

数据持有者使用的 QA 和 QC 程序应解决以下考虑因素：

- 数据收集和管理的可靠性；
- 数据持有者在相关数据采集期间实施的任何数据错误更正或数据裁定政策变更的频率和类型；
- 检查数据质量和/或数据源有效性的支持性文件（如同行评审出版物）；
- 整个研究期间编码规范（例如，国际疾病分类、ICD 编码）的更新和变更；

## ICH M14 指导原则

- 研究期间关键数据元素可及性的变化及其对研究的潜在影响（例如，当无法再访问关键数据源时）；以及
- 随着时间的推移，缺失数据的程度（即特定相关变量无法获得的数据百分比）和处理这些问题的方法（如剔除、插补）。

### 6.2.3 研究人员

当数据持有者保持对数据的控制并负责基础数据质量时，研究人员负责确保 QC 和 QA 程序与数据持有者的程序保持一致，以确保透明度、了解数据优势/局限性，并满足监管机构对非干预性研究要求的质量标准。此外，研究人员负责所有数据清理、处理和分析数据集的管理和 QA。为了平衡对充分 QA 的需求和特定目的的合理资源支出，建议采用基于风险的 QA 方法。应在方案中说明对确定数据的可靠性和相关性至关重要的问题，包括数据累积、治理和转换为最终研究特定数据集的 QA/QC 程序。

研究人员应实施和维护 QA/QC 系统，并制定书面规程。这是为了确保根据方案、地区法律、伦理考虑和适用的监管要求开展研究、生成、记录和报告结果。这些流程的文件可能包括但不限于从数据源到最终研究分析数据集的数据添加、删除或更改的电子文件（即元数据驱动的稽查轨迹、QC 程序）。研究人员还应记录数据的变更以及这些变更对开展本特定研究的潜在影响。应在研究文件中描述分析编程的 QA/QC 方法。

## 7 分析

分析策略包括描述性和推论性分析，以实现研究目标，同时考虑偏倚和混杂的潜在来源。此外，该策略还应包括对未测量、错误测量或未知混杂以及其他偏倚来源的经验评价。统计分析应预先设定，反映从可行性评估中获得的信息，并根据研究目标进行开发。应在方案中提供统计分析方法（SAP）的概述。完整的 SAP 应作为独立文件或方案的详细章节提供。建议与监管机构讨论所选择的方法。SAP 应提供尽量详细的信息，以重现研究结果，从而确保结果的可信度。

在一些研究中，可以进行数据驱动的分析；重要的是要区分预先指定的分析和事后分析。预先指定的分析应记录在方案和分析计划中，与计划的偏差应记录在最终报告中。事后分析通常根据数据中的观察结果进行，以帮助解释结果，应在最终报告中描述并提供合理

性，且应谨慎解释。

研究人员应考虑制定研究实施期间将进行的分析的时间表（例如，招募、描述性分析、推论性分析、敏感性分析和定量偏倚分析）。

在使用多个数据源进行研究时，需要特别注意数据管理和分析策略。

### 7.1 统计分析

#### 7.1.1 分析方法

分析应旨在对相关流行病学参数（如风险差、率差、风险比或比率比）进行的无偏估计。

分析应针对研究问题进行（见第 4.1 节 研究问题）。分析部分应说明统计分析方法的描述和合理性，包括假设和条件。

如果合适，应考虑在统计分析计划中纳入以下方面和要素：描述性分析、亚组分析、估计方法和分析所需的相关假设、预期研究规模/把握度/统计精度的估计、解决混杂和偏倚（例如，选择偏倚、信息偏倚、时间相关偏倚、时变暴露、时间依赖性混杂因素、效应修改和对结果效度的影响）的计划、效应修饰的评估、人群可比性评估、敏感性分析、I 类错误控制（例如，序贯分析和多重比较）、对目标人群外推性的评估和缺失数据处理计划。

如果分析使用机器学习或其他推导方法，则 SAP 应规定所使用的计算机算法的假设和参数、用于构建算法的信息的数据源、算法是否接受监督（即由专家输入并审查），以及与方法验证相关的指标。

#### 7.1.2 缺失数据

研究人员应在理解基础数据中存在和不存在信息的原因的情况下制定方案和 SAP；考虑通过数据链接和/或插补解决缺失数据，并说明缺失数据程度对研究结果的影响（见第 5.5 节 偏倚和混杂）。应包括描述性分析以说明缺失数据的特征。应支持研究结果和重要协变量统计分析中关于缺失数据的假设（例如，随机缺失（即缺失概率受其他变量值影响）或非随机缺失（即缺失概率不能用其他变量值来解释））。应描述缺失数据的程度和对研究结果的影响。

### 7.1.3 敏感性分析

在规划敏感性分析时，应提供每项分析的基本原理及其优势和局限性。应进行敏感性分析，通过检查不同的潜在关键研究假设（如与设计、暴露定义、结局定义、缺失数据和所选数据源的局限性以及分析方法相关的假设）的影响来评估偏倚和混杂。根据所观察到的不确定程度，这些分析有助于更好地解释研究结果。应在方案和/或 SAP 中预先规定敏感性分析，并在最终报告中记录偏差。

定量偏倚分析作为敏感性分析的一种形式。用于评估潜在偏倚对关联度量的影响。方案应预先规定用于定量偏倚的指标（例如敏感性、特异性、阳性[PPV]和阴性预测值[NPV]），并描述在验证相关变量时如何测量选定的指标。应使用置信区间量化经偏倚校正的效应估计值的精度。此类分析可能有助于解释研究结果。

## 8 报告和递交

### 8.1 不良事件、药物不良反应和产品质量投诉的报告

根据 ICH E2D 批准后安全性数据管理指导原则，在研究过程中发现的不良事件、药物不良反应、其他观察结果和产品质量投诉可能需要向监管机构报告。由于监管报告要求不同，报告要求可能因报告方（例如 MAH、其他申办方或申请人、研究者或独立研究小组）和地区而异。ICH E2D 指导原则为 MAH 报告不良事件和药物不良反应的个例安全性报告提供了指导。对于其他报告要求（以及对于 ICH E2D 范围之外的当事方），应参考适用的法律法规，并酌情参考药物警戒指导原则。

根据数据收集的类型（原始数据采集或*数据的再次使用*），报告监管要求因管辖区而异。不良事件的识别、处理和报告应遵循当地的报告要求，并在方案中进行描述。

### 8.2 递交给监管机构的研究文件的格式和内容

申办方应参考关于研究文件结构和内容的现有指南，并尽早与监管机构讨论所需的文件和递交时间表（如适用）。这些文件可能因适用的监管要求而异，可包括可行性评估、方案、SAP 以及进度/中期报告和最终报告。在没有具体监管指南的情况下，申办方可利用或调整科学界制定的框架作为文件编制指南，包括但不限于 ISPE/ISPOR 的《提高重现性

的协调方案模板》。(4)

### 9 研究材料和研究结果的发布和交流

为了提高透明度，支持科学交流，并允许进行可重复的研究，即使没有强制的监管要求，也鼓励研究人员在研究方案确定后在适当的公共登记平台（例如，ClinicalTrials.gov、HMA-EMA 真实世界数据研究目录或其他可用的登记册平台）上公开方案。根据当地监管要求，可能还需要登记研究报告。发布和交流研究结果的其他手段可能包括通过科学论坛、科学出版物和以患者或执业医师为中心的交流以非监管方式递交。

有几份指导原则为医学文献中的报告研究提供了建议。这些指导原则包括《使用常规收集卫生数据开展观察性研究的报告规范 (RECORD)》、《使用常规收集医疗卫生数据开展观察性研究的报告规范(药物流行病学版)》(RECORD-PE)、ENCePP《药物流行病学研究方法学标准指导手册》(6)、欧洲药品管理局 (HMA-EMA)《真实世界数据源和研究目录》(28)，以及国际医学期刊编辑委员会 (ICMJE) 制定的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。(29) 建议将结果公开，并以适当的方式传达给研究参与者（如适用）。沟通应包括以客观、平衡和非宣传的方式对总体研究结果进行事实总结，包括相关安全性信息和研究的任何局限性。

### 10 研究文件和记录的保存

与研究的规划、实施和结果相关的关键文件和记录应按照适用的标准和管辖要求保存。、研究文件记录的关键原则与《良好临床实践指南》(GCP)(30)（尤其针对原始数据收集）及《良好药物流行病学实践指南》(GPP)(5)（尤其针对数据二次利用）中的原则相一致：

- 关键文件和记录应以符合适用隐私法律的方式进行记录、处理、存储和归档，确保其准确报告、解释和验证，并保证保密性和患者隐私；
- 应建立系统，以确保研究文件的完整性，实现版本控制，防止意外或过早丢失，防止未经授权的访问、篡改、毁坏、披露或传播，并确保保持稽查轨迹；
- 应建立必要的系统和程序，以确保研究开发、实施和报告各方面文件的质量；

## ICH M14 指导原则

- 研究信息应随时可用，并可在监管机构提出要求（如内部或监管检查准备就绪）时直接访问，同时要有基于风险的质量检查或审查程序，以确保主要记录系统保持最新，所有主要文件均已适当归档；以及
- 所有信息应至少在适用的监管要求要求的时间内保留。

### 11 对特殊人群的考虑

特殊人群通常不会入组批准前临床研究，此类人群包括孕妇和哺乳期女性、婴儿、儿童、青少年/年轻人、老年人、免疫力低下患者以及残疾人和/或罕见疾病患者。因此，上市后非干预性研究可以提供有价值的信息支持药物在此类人群中的获益/风险评估。除了本指导原则中描述的适用于任何非干预性研究的概念外，设计此类研究通常需要独特的考虑因素（例如，在定义研究人群时）。方法学挑战的示例包括暴露发生率低和/或结局罕见；老年人有多种合并症和多重用药；难以识别免疫功能低下患者的病例或疾病特征（如持续时间和严重程度）；妊娠确定和孕龄估计，以及母体、妊娠、分娩、胚胎-胎儿、新生儿和儿童结局的复杂性和多样性。这些挑战可能需要与补充数据源（如出生登记、妊娠登记和患者登记）相关联。鼓励研究人员查阅科学文献，了解解决与这些特定人群相关的设计和偏倚问题的出版物。(31-33)

## 12 术语表

### **医疗保险数据:**

个人使用医疗系统和医疗服务提供者报销医疗费用时产生的数据。这些数据可以包括向保险公司递交以报销治疗和其他干预措施的费用理赔信息。索赔数据使用标准化编码，如世界卫生组织的国际疾病分类编码（ICD-CM）诊断编码来识别诊断和治疗。

### **偏倚:**

结果系统性地偏离事实。(34)

### **病例定义:**

病情的临床、生物、心理和功能概念，反映医学和科学对病情的理解。

### **通用数据模型:**

通过该机制，原始数据被标准化为独立于任何特定研究的通用结构、格式和术语，以便允许跨多个数据库/数据集进行组合分析。结构和内容的标准化使得可以在数据中使用标准化的应用程序、工具和方法来回答各种问题。

### **概念性定义:**

用一般或定性术语解释研究的构造元素（如暴露、结局、协变量）或特征。

### **混杂:**

混杂因存在额外的因素产生，即所谓的混杂因子或混杂因素，该因素与暴露和结局都有关联，但与暴露和结局不存在因果关系。混杂会扭曲所观察到的研究结局和暴露的影响估计值。(6)

### **数据准确性:**

在指定条件下（或以特定方法测量）测得值与标示值或已知真实值的接近程度。

### **数据完整性:**

“必要数据的存在”（美国国立卫生研究院 1263 合作组织，2014 年）。

### **数据一致性:**

不同临床研究中心、机构、部门、单位内各机构、服务提供者或其他评估者之间的数据一致性。

### **数据治理:**

为特定临床研究问题的统计分析目的而对源数据的治理。数据治理包括但不限于以下方面：数据提取（包括多个数据源）、数据安全性处理（去标识化或匿名化，以及防止数据损坏、

## ICH M14 指导原则

泄漏、盗窃、篡改或未经授权的访问)、数据清洗(逻辑核查和离群值处理、数据完整性处理)、数据转换(通用数据模型、规范化、自然语言处理、医学编码、衍生变量计算)、数据质量控制、数据传输和存储等。

### **数据持有者:**

法人,包括公共部门机构和国际组织,或就有关具体数据而言并非数据主体的自然人,根据适用法律,有权准许访问或分享某些个人数据或非个人数据。

### **数据来源:**

数据条目的来源及其记录方式、采集并添加至数据源的过程。

### **数据相关性:**

数据相关性包括主要研究变量(暴露、结局、协变量)的可用性以及研究中足够数量的代表性患者。

### **数据可靠性:**

数据可靠性包括数据的准确度、完整性、来源和可追溯性。

### **数据可追溯性:**

有助于了解分析结果(研究报告中的表格、列表和图表)、分析数据集、制表数据集和源数据之间的关系。

### **数字健康技术:**

将计算平台、连接、软件和/或传感器用于医疗保健及相关用途的系统。

### **ENCePP:**

欧洲药物流行病学和药物警戒中心网络

### **效应修饰:**

当单一暴露对结局的影响取决于另一个变量(即效应修饰因子)的值时,就会发生效应修饰,而效应修饰因子并不一定需要参与因果关系路径。(6)

### **电子健康档案:**

电子健康记录(EHR)是医疗服务提供者长期维护的患者电子病历,可能包含该患者在特定医疗机构就诊期间的所有关键临床管理数据,包括人口统计信息、诊疗记录、健康问题、用药情况、生命体征、既往病史、免疫接种记录、实验室检测数据及影像学报告。

### **暴露:**

在本指导原则中,暴露是指准备在计划研究中进行评价的医学产品或治疗方案。

### **联邦数据网络:**

一系列分散的、相互连接的节点，允许节点中数据被网络中的其他节点查询或分析，而查询或分析的数据无需离开其所在的节点。FDN 的示例包括 DARWIN EU、Sentinel、CNODES、OHDSI 和 MID-NET。(23)

### **适用性:**

确定给定研究的拟议数据源的相关性和可靠性。

### **药品:**

用于诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病的任何物质或物质组合。

### **操作性定义:**

研究人员在特定研究中为测量结构而遵循的针对数据的操作或程序。

### **患者体验数据:**

旨在提供有关患者对于疾病或病况的体验信息，患者体验信息可以由任何人收集。旨在提供有关患者对于疾病或病况的体验信息，患者体验信息可以由任何人收集。患者体验数据可以解释为收集患者与以下方面相关（但不限于）的体验、观点、需求和优先事项的信息：1）他们的病情症状及其自然史；2）病况对其功能和生活质量的影响；3）他们的治疗经历；4）关于哪些结局对他们很重要的意见；5）患者对结局和治疗的偏好；以及6）由患者定义的任何相对重要的问题。

### **表型:**

与健康或医疗保健相关的可观察和可测量的信息，如疾病（如 2 型糖尿病）、血压测量、血糖值或抗生素处方。

### **表型算法:**

使用来自电子医疗保健数据的临床数据元素将表型（或病例定义）转换为可执行算法。也可称为“电子表型”或“可计算表型”。

### **原始数据采集:**

专门为当前研究收集的数据；定义改编自 ICH E8

### **程序编码:**

程序编码是医疗保健中使用的标准化字母数字编码，用于识别对患者执行的医疗和外科手术。程序编码可用于医疗保健记录文档、保险交易和数据分析。常用的程序编码系统有现行程序术语（CPT）、医疗保健通用程序编码系统（HCPCS）和国际疾病分类（ICD）。

### **质量保证:**

## ICH M14 指导原则

研究中建立的有计划的系统性措施，以保证研究的实施和数据的生成、记录和报告均遵守适当的质量标准和适用的监管要求。

### **质量控制：**

在质量保证系统内所采取的操作技术和活动，以查证与研究有关的活动是否都符合质量要求。

### **定量偏倚分析：**

定量偏倚分析是一套可用于评估研究结果对系统误差来源（例如，错误分类、不受控制的混杂和选择偏倚）的敏感性的方法，并且可以进一步评估这些偏倚对效应估计的方向和大小的影响。(11)

### **真实世界数据：**

从各种来源常规收集的与患者健康状况和/或医疗保健服务有关的数据。

RWD 示例包括从电子健康档案（EHR）中获得的数据；理赔和计费数据；产品和疾病登记数据；患者生成的数据，包括从移动设备和可穿戴设备中获得的数据；以及从其他可提供健康状况信息的来源收集的数据（如在特定健康系统中收集的基因和其他生物分子表型数据）。

### **真实世界证据：**

由 RWD 分析得出的关于医疗产品的使用和潜在获益或风险的临床证据。

### **相关性：**

参见 *数据相关性*。

### **可靠性：**

请参阅 *数据可靠性*。

### **RxNorm：**

美国国家医学图书馆药物的标准化术语。

### **安全信号：**

来自一个或多个来源的，提示药品与事件之间可能存在新的关联性或已知关联性出现变化，且有必要开展进一步评估的信息。（改编自 ICH E2C）。

### **数据的再次使用：**

将现有数据用于与原始采集数据时不同的目的时的应用。

### **标准治疗：**

## ICH M14 指导原则

根据美国国立癌症研究所词典的定义，系指被医学专家认可为治疗某类疾病或病况恰当的，并被医疗保健专业人士广泛使用的治疗方法。也称为最佳实践、标准医疗或标准疗法。

### **统计分析计划：**

统计分析计划是一份文件，其中包含对方案中描述的分析主要特征的更加技术和详细的阐述，并包括执行主要和次要变量及其他数据的统计分析的详细流程。

### 13 缩略语列表

AI: Artificial intelligence

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical [classification system]

CDM: Common data model

DHT: Digital health technology

EHR: Electronic health record

EMA: European Medicines Agency

ENCePP: The European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

FDN: Federated Data Network

GCP: Guideline for Good Clinical Practice

GPP: Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices

HARPER: HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility

HCPCS: Healthcare Common Procedure Coding System

HMA: Heads of Medicines Agencies

ICD: International Classification of Disease

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors

ICPC: International Classification of Primary Care

ISPE: International Society for Pharmaceutical Engineering

ISPOR: The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research

LOINC: Logical Observation Identifiers Names and Codes

MAH: Marketing authorisation holder

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

NDC: National Drug Code

NPV: Negative predictive value

PICOTS: The population, intervention, comparator, outcome, timing, and setting template

PPV: Positive predictive value

PT: Preferred term

QA: Quality assurance

QC: Quality control

RECORD: The REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data [statement]

## ICH M14 指导原则

RWD: Real-world data

RWE: Real-world evidence

SAP: Statistical analysis plan

SMQ: Standardized MedDRA query

## 14 参考文献

1. PMDA. RWD WG. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/rs/0023.html>.
2. Desai RJ, Wang SV, Sreedhara SK, Zobotka L, Khosrow-Khavar F, Nelson JC, et al. Process guide for inferential studies using healthcare data from routine clinical practice to evaluate causal effects of drugs (PRINCIPLED): considerations from the FDA Sentinel Innovation Center. *BMJ*. 2024;384:e076460.
3. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):758-64.
4. Wang SV, Pottegard A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(1):44-55.
5. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) [Internet]: International Society for Pharmacoepidemiology; 2015 [cited 2025 June 2]. Available from: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/>.
6. ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology [Internet]: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; 2023 [cited 2025 June 2]. Available from: [https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide\\_en](https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en).
7. ICH E8 General considerations for clinical studies - Scientific guideline [Internet] 2022 [cited 2025 June 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline>.
8. Gatto NM, Campbell UB, Rubinstein E, Jaksa A, Mattox P, Mo J, et al. The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data: A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):122-34.
9. Brown JP, Hunnicutt JN, Ali MS, Bhaskaran K, Cole A, Langan SM, et al. Quantifying possible bias in clinical and epidemiological studies with quantitative bias analysis: common approaches and limitations. *BMJ*. 2024;385:e076365.
10. Brown JP, Hunnicutt JN, Ali MS, Bhaskaran K, Cole A, Langan SM, et al. Core Concepts in Pharmacoepidemiology: Quantitative Bias Analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(10):e70026.
11. Fox MP, Lash TL. Quantitative bias analysis for study and grant planning. *Ann Epidemiol*. 2020;43:32-6.
12. Fox MP, MacLehose RF, Lash TL. Applying Quantitative Bias Analysis to Epidemiologic Data. Second Edition ed: Springer Cham; 2021.
13. Ding P, VanderWeele TJ. Sensitivity Analysis Without Assumptions. *Epidemiology*. 2016;27(3):368-77.
14. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(5):291-303.

15. Shi X, Liu Z, Zhang M, Hua W, Li J, Lee JY, et al. Quantitative bias analysis methods for summary-level epidemiologic data in the peer-reviewed literature: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2024;175:111507.
16. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):268-74.
17. Covvey JR, McClendon C, Gionfriddo MR. Back to the basics: Guidance for formulating good research questions. *Res Social Adm Pharm.* 2024;20(1):66-9.
18. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ.* 2021;372:m4856.
19. Gatto NM, Reynolds RF, Campbell UB. A Structured Preapproval and Postapproval Comparative Study Design Framework to Generate Valid and Transparent Real-World Evidence for Regulatory Decisions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):103-15.
20. Gatto NM, Vititoe SE, Rubinstein E, Reynolds RF, Campbell UB. A Structured Process to Identify Fit-for-Purpose Study Design and Data to Generate Valid and Transparent Real-World Evidence for Regulatory Uses. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(6):1235-9.
21. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, (Eds.). *Pharmacoepidemiology.* 6th ed: Wiley-Blackwell; 2019.
22. Wang SV, Schneeweiss S. A Framework for Visualizing Study Designs and Data Observability in Electronic Health Record Data. *Clin Epidemiol.* 2022;14:601-8.
23. Hallock H, Marshall SE, t Hoen PAC, Nygard JF, Hoorne B, Fox C, et al. Federated Networks for Distributed Analysis of Health Data. *Front Public Health.* 2021;9:712569.
24. Guideline on registry-based studies - Scientific guideline [Internet]: European Medicines Agency (EMA); 2021 [cited 2025 June 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-registry-based-studies-scientific-guideline>.
25. Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products [Internet]: U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2023 [cited 2025 June 2]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products>.
26. Hernán MA, Robins JM. *Causal Inference: What If.* 1st ed: Chapman & Hall/CRC; 2020.
27. Weinstein EJ, Ritchey ME, Lo Re V, 3rd. Core concepts in pharmacoepidemiology: Validation of health outcomes of interest within real-world healthcare databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(1):1-8.
28. Alipour-Haris G, Liu X, Acha V, Winterstein AG, Burcu M. Real-world evidence to support regulatory submissions: A landscape review and assessment of use cases. *Clinical and Translational Science.* 2024;17(8):e13903.
29. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [Internet]: International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); 2025 [cited 2025 June 2]. Available from: <https://www.icmje.org/recommendations/>.

## ICH M14 指导原则

30. ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Internet]; 2025 [cited 2025 June 2]. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6%28R3%29\\_Step4\\_FinalGuideline\\_2025\\_0106.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf).
31. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernandez-Diaz S. Use of real-world evidence from healthcare utilization data to evaluate drug safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(7):906-22.
32. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernandez-Diaz S. Modern Evidence Generation on Medication Effectiveness and Safety During Pregnancy: Study Design Considerations. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117(4):895-909.
33. ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology - Annex 2. Guidance on methods for the evaluation of medicines in pregnancy and breastfeeding [Internet]: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; 2023 [cited 2025 June 2]. Available from: [https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide/annex-2-guidance-methods-evaluation-medicines-pregnancy-and-breastfeeding\\_en](https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide/annex-2-guidance-methods-evaluation-medicines-pregnancy-and-breastfeeding_en).
34. CIOMS Cumulative Pharmacovigilance Glossary: Version 1.1 [Internet]: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2021 [cited 2025 June 2]. Available from: <https://cioms.ch/cioms-cumulative-glossaries/>.