

强于大市（维持）

日期：2020年05月22日

真实世界证据：医学研究体系的重要一环

事件：

2020年5月18日，国家药品监督管理局药品审评中心发布了关于公开征求《真实世界证据支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知。

投资要点：

- 真实世界证据是对医学研究的重要补充

与传统的随机对照试验不同的是，真实世界证据（RWE）减少了对人群样本的干预和选择，同时 RWE 的在一定程度上弱化了具体统计学的应用。过去有观点不认可 RWE 的应用也主要基于以上的原因。但实际上，RWE 和随机对照试验、队列试验能够互补的完成对医疗真实情况的反映。真实世界证据因其纳入患者数量、维度和成本效益的优势，提供了传统随机对照试验无法提供的证据，包括真实环境下干预措施的疗效、长期用药的安全性、依从性、疾病负担等证据，是对传统临床研究模式的重要补充，在促进药物加速审批和安全性验证方面，可能具有重要的参考价值。

- 我国真实世界研究体系建设已经初见雏形

建立科学、可行的研究设计、数据处理和分析的技术规范，以从真实世界数据获取适当的 RWE，将会是证据能否顺利应用的首要条件。同时，对于 RWE 也需要进行合理的解读与分析，方能应用于真实的世界诊疗场景以帮助决策和医疗体系完善。正是在这样的要求下，国内对真实世界研究的体系建设和学术研究建设已经初步开始，包括学术体系建设、儿科政策规范和中医药临床研究中均已进一步规范和研究。因此，我们预计真实世界证据的规范化和合理的应用，将会是未来医学研究中的一个重要方面。对于儿科专业化用药和中药的现代化研究，都有着重要的促进作用。

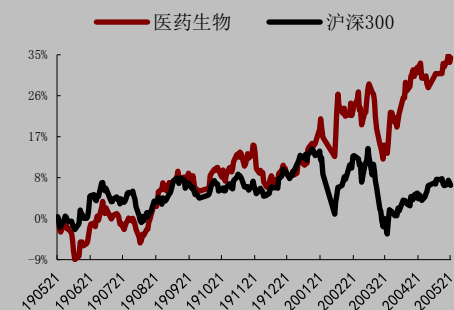
- 投资建议：

建议关注进行专业化儿科用药等受益于真实世界研究的相关行业个股。同时中成药作为儿科治疗的一个重要发起点，也可适当保持关注。

- 风险因素：

真实世界研究体系建设不及预期的风险、儿科中药创新药研发进展缓慢的风险。

医药生物行业相对沪深300指数表



数据来源：WIND，万联证券研究所

数据截止日期：2020年05月21日

相关研究

万联证券研究所 20200515_行业动态跟踪

_AAA_CAR-T 行业动态跟踪报告

万联证券研究所 20200513_行业快评_AAA_莲花

清瘟胶囊获得新加坡注册批文快评

分析师：姚文

执业证书编号：S0270518090002

电话：02160883489

邮箱：yaowen@wlzq.com.cn

研究助理：王政眸

电话：02160883489

邮箱：wangzm@wlzq.com.cn

目录

1、真实世界数据和真实世界证据介绍	3
1.1 定义	3
1.2 常见的 RWD 和 RWE 的应用	3
2、真实世界证据的优势和不足	4
2.1 真实世界证据应用的优势	4
3、真实世界证据应用的重要举措和价值	5
3.1 真实世界证据应用在国内的建设情况	5
3.2 真实世界证据在儿童药物研发与审评的作用	6
4、投资建议	6
5、风险提示	6
图表 1：常见的真实世界数据	3
图表 2：真实世界证据的应用流程	3
图表 3：传统临床试验与真实世界研究对比	4
图表 4：真实世界研究的体系框架	5
图表 5：支持药物监管决策的真实世界研究路径（实线所示）	5

1、真实世界数据和真实世界证据介绍

1.1 定义

目前，不同组织和机构对于真实世界数据（RealWorldData, RWD）存在不同的描述。在实际研究中，与随机对照试验这种模拟环境不同，真实世界数据的核心是指来自真实医疗环境和反映实际诊疗过程和结果的患者身体状态和疾病转归情况。因此也在一定程度上减少了对人群的选择、干预和对照。目前，FDA将RWD定义为除传统临床试验以外的数据。

基于RWD所产生的真实世界证据（real-world evidence, RWE），已对医疗卫生决策的各个领域产生了广泛而深远的影响。在医保药物遴选和相关政策制定中，以英国NICE、加拿大CADTH为代表的医保决策部门正越来越多地使用RWE支持医疗产品的国家医保目录准入决策。

1.2 常见的RWD和RWE的应用

真实世界数据收集常与医疗大数据相关，包括常规医疗数据、公共卫生健康数据等等。但是真实世界数据涵盖的范畴显然比医疗大数据更广，其并不一定要求数据达到海量，也不一定强调数据的多样性等。医疗大数据是真实世界数据与医学大数据的一个交集。

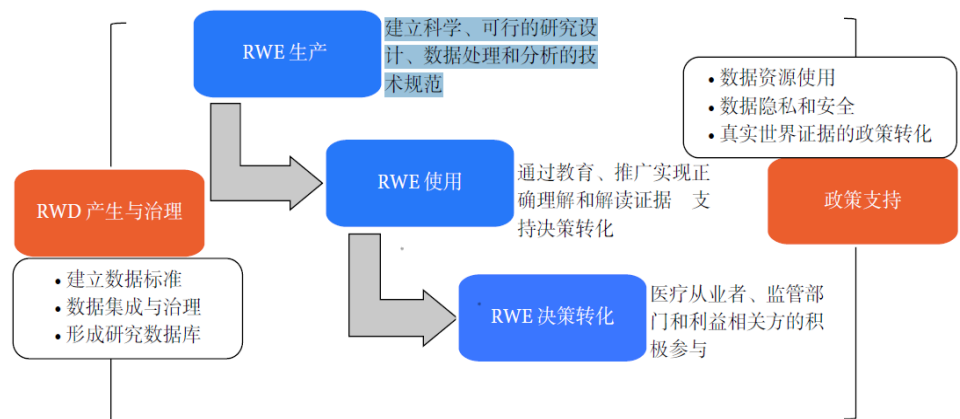
图表1：常见的真实世界数据

类型	数据来源
观察性研究数据	患者调查
	注册登记研究
干预性研究数据	时效性临床试验
非研究数据	医院电子病例
	医保理赔数据库
	公共卫生调查
	公共健康监测
	出生/死亡登记库

资料来源：《重新认识真实世界研究》，CNKI，万联证券研究所

建立科学、可行的研究设计、数据处理和分析的技术规范，以从真实世界数据获取适当的RWE，将会是证据能否顺利应用的首要条件。同时，对于RWE也需要进行合理的解读与分析，方能应用于真实的世界诊疗场景以帮助决策和医疗体系完善。

图表2：真实世界证据的应用流程



资料来源：《建立真实世界数据与研究技术规范》，CNKI，万联证券研究所

2、真实世界证据的优势和不足

2.1 真实世界证据应用的优势

与传统的随机对照试验不同的是，RWE减少了对人群样本的干预和选择，同时RWE的在一定程度上弱化了具体统计学的应用。过去有观点不认可RWE的应用也主要基于以上的原因。但实际上，RWE和随机对照试验、队列试验能够互补的完成对医疗真实情况的反映。

和大数据应用类似的是，真实世界证据在一定程度上体现的是“模糊的正确”，这种正确能够较好的反映宏观上的真实诊疗情况。作为一种临床数据，RWE自然存在自身的优势和不足。因而对于不同的研究情境、样本的收集等情况，在综合考虑研究条件的情况下，可以选择最为合适的研究方法，也通过多种研究方法共同对研究进行补充和完善。

真实世界研究具备多种优势：

- 1) 对研究对象常采用相对较少的排除条件，研究结果对外部真实条件的拟合性相对更优。同时因为纳入了更多的患者样本，有利于观察到罕见不良事件和样本之间的应用差异。
- 2) 利用大数据库可快速获得研究数据，并可利用快速数据设计技术实现多个研究目标，效率较高。相对于随机对照试验，RWE减少人为干预、容易被研究对象接受，较容易通过伦理审查，成本-效益更优。
- 3) 最重要的是真实世界研究提供了传统随机对照试验无法提供的证据，包括真实环境下干预措施的疗效、长期用药的安全性、依从性、疾病负担等证据，是对传统临床研究模式的重要补充，在促进药物加速审批和安全性验证方面，可能具有重要的参考价值。

图表3：传统临床试验与真实世界研究对比

	传统临床试验	真实世界研究
目的	理想环境下的结局 (Efficacy/效能)	真实环境下是否有效 (Effectiveness/效果)
用途	常用于药物上市前管理决策 (FDA)	常用于药品在上市后的临床医疗/宏观决策
研究设计	大样本、多中心随机对照试验	实效性随机对照试验或观察性研究
研究环境	严格控制条件下的研究 (通常遵从 GCP 规范)	临床实际条件下的研究环境，对研究者和研究单位限制相对较少
研究对象	人群相对单一，纳入/排除标准多而严格	人群多样性，纳入/排除标准相对宽松
实施方案	固定方案，严格的设定	可调整方案
对照组	安慰剂	常规治疗/阳性对照
依从性	高	低到高
随访	严格的随访设定，可能和临床常规有差异，强化手段控制失访	通常与临床实际相符合，在条件允许的情况下，尽量降低失访
结局指标	多为中间指标终点，如血压、糖化血红蛋白等	多为远期结局，如心血管事件、生活质量、再次入院等 非临床指标，如成本、资源使用
数据来源	专为研究收集，数据收集过程常为前瞻性收集，严格规范	数据来源可能多样，可前瞻或回顾性收集，可基于现有数据库或专为研究收集

资料来源：《重新认识真实世界研究》，CNKI，万联证券研究所

RWE也存在一定的不足，特别是对于观察性/回顾性的研究来说，由于RWE的数据相对复杂，数据的可比性、准确性，时间基线等数据质量不高，可能会导致结果的偏倚。因而建立规范的数据库并开展治疗/应用结局的评价，将会是RWE规范应用的主要侧重点。特别是在RWE数据质量的不能大幅下降的条件下，由于较大规模的数据收集，对于整体研究方案、数据库建立和数据整理与解读反而提出了更高的要求。

综合以上优缺点，目前RWE的应用的边界在哪里、能否在一定程度上替代RCT，指导药品安全性决策，在特定情况下为监管决策提供依据？就成为了目前亟待研究和完善

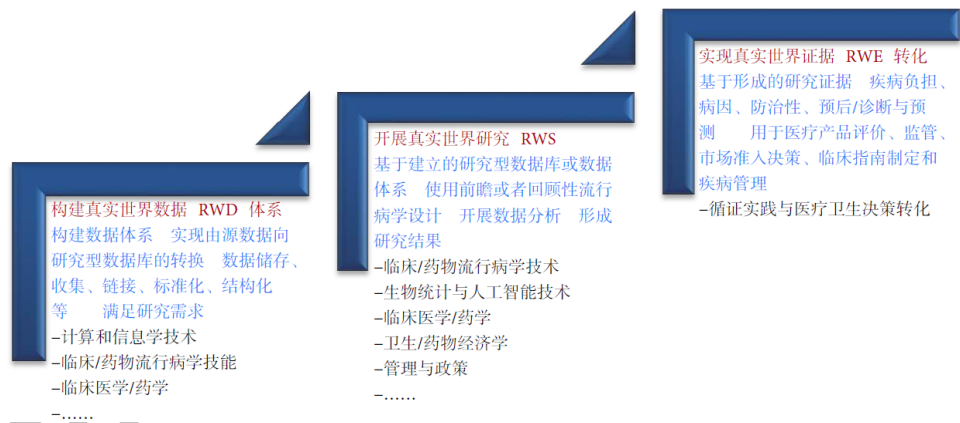
的目标点。

3、真实世界证据应用的重要举措和价值

3.1 真实世界证据应用在国内的建设情况

为提高我国真实世界研究的水平，更好地推进“健康中国2030”的国家战略，中国循证医学中心在2017年7月联合全国32个科研院所的学术专家，成立了中国真实世界数据与研究联盟（China Realworld data and studies Alliance, ChinaREAL），并与多个数据机构建立数据合作伙伴关系。ChinaREAL的主要任务，是建立研究的技术规范和体系，促进高质量RWE的产生和使用。

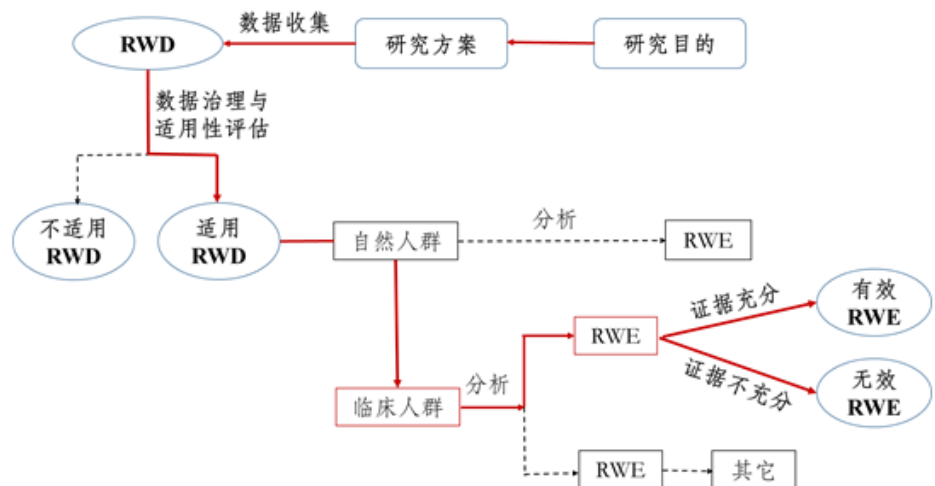
图表4：真实世界研究的体系框架



资料来源：《建立真实世界数据与研究技术规范》，CNKI，万联证券研究所

同样为了进一步规范真实世界研究，2020年1月3日国家药监局发布了《关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）的通告》，进一步指导并明确了真实世界研究对药物监管决策的影响和试验路径，充分表明了监管体系对真实世界研究的重视和应用的规范。

图表5：支持药物监管决策的真实世界研究路径（实线所示）



资料来源：NMPA，万联证券研究所

在文件中，也明确提及了RWE对于名老中医经验方、中药医疗机构制剂的人用经验总结与临床研发的价值，例如：可探索将观察性研究（包括回顾性和前瞻性）代替常规临床研发中I期和/或II期临床试验，用于初步探索临床疗效和安全性；在观察性研究的基础上，再通过RCT或PCT进一步确证已有人用经验中药的有效性，为产品的注册上

市提供支持证据。如果经过评价，存在适用的高质量真实世界数据，且通过设计良好的观察性研究形成的真实世界证据科学充分，也可与药品监管部门沟通，申请直接作为支持产品上市的依据。

3.2 真实世界证据在儿童药物研发与审评的作用

儿童药物需要通过适当的研究数据支持该药物在目标年龄阶段的儿童患者中合理用药信息。然而，与成人研究相比，设计和执行以儿童为受试者的临床研究面临更多困难与挑战，使得试验难以开展或进展缓慢，因此，按照传统临床试验的设计和研究方法，严重影响了儿童药物的临床可及性以及获得足以评估儿童剂量合理性的数据。这也正是目前全球所共同面临的儿童药品短缺与超说明书用药的重要原因之一。

应用真实世界研究的方法获得可靠数据，并形成用于支持监管决策的证据是诸多新方法和新技术中的一种，为儿童新药研发、扩展儿童适应症、完善儿童用药剂量等提供支持。随着此次《真实世界证据支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（征求意见稿）》的发布，将进一步强化专业化儿科用药这一发展趋势。

而在2019年10月，中国中药协会真实世界研究专业委员会成立，同时发布了《中国中成药真实世界研究技术指导原则》，并将致力于构建中成药真实世界研究数据库，建立中成药区域医疗数据资源库。因此，中成药的真实世界研究，也将是中药现代化的一个重要举措。而在小儿药物应用领域，中药制剂扮演了相当重要的角色，随着RWE应用的进一步规范 and 有效，未来中药创新药物在儿科治疗以及其他领域的应用，预计也将会受益于真实世界研究所提供的科学证据，实现现代化的中药治疗应用。

4、投资建议

RWE作为未来医药临床、支付、安全性研究的一个重要方式，预计将进一步促进专业化儿童用药的发展，建议关注相关行业个股。同时中成药作为儿科治疗的一个重要发起点，可能将受益于RWE的科学应用，也可适当保持关注。

5、风险提示

真实世界研究体系建设不及预期的风险、儿科中药创新药研发进展缓慢的风险。

行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；
同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%至-10%之间；
弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；
增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；
观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅-5%至5%；
卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。
基准指数：沪深300指数

风险提示

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

证券分析师承诺

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

免责声明

本报告仅供万联证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本公司是一家覆盖证券经纪、投资银行、投资管理和证券咨询等多项业务的全国性综合类证券公司。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。在法律许可情况下，本公司或其关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告为研究员个人依据公开资料和调研信息撰写，本公司不对本报告所涉及的任何法律问题做任何保证。本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。研究员任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告的版权仅为本公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、发表和引用。

未经我方许可而引用、刊发或转载的，引起法律后果和造成我公司经济损失的，概由对方承担，我公司保留追究的权利。

万联证券股份有限公司 研究所

上海 浦东新区世纪大道1528号陆家嘴基金大厦
北京 西城区平安里西大街28号中海国际中心
深圳 福田区深南大道2007号金地中心
广州 天河区珠江东路11号高德置地广场