



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则（试行）》的通告（2024年第48号）

发布日期：20241115

为指导申办者在药品临床研发中规范合理的应用基于疾病登记的真实世界数据，药审中心研究起草了《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2024年11月12日

相关附件

序号

附件名称

1 基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则（试行）.pdf

基于疾病登记的真实世界数据应用

指导原则

（试行）

2024 年 11 月

目 录

一、引言	1
二、疾病登记的定义	1
三、疾病登记数据的应用场景	3
(一) 产生关键或支持性临床证据	4
(二) 为临床试验设计提供依据	4
(三) 作为单臂试验的外部对照产生临床证据	4
(四) 用于疾病自然史研究	5
(五) 用于上市后安全性监测和/或有效性评价	5
(六) 丰富临床试验的实施方式	5
四、疾病登记数据库的建立	6
(一) 疾病登记的建立过程	6
(二) 疾病登记计划与设计	7
(三) 数据库构建	13
(四) 疾病登记数据的获取、录入与质量控制	15
(五) 数据库成熟	18
(六) 数据库融合与扩展	18
(七) 数据安全	20
(八) 早期融入 PFDD 理念	21
五、从临床研究角度对疾病登记数据的评估	21
(一) 研究目的的实现	22
(二) 疾病登记建设的规范性	22
(三) 登记数据库人群代表性	23
(四) 随访期、随访间隔和时间窗	23
(五) 数据质量及其控制	24

六、疾病登记数据的递交及与审评机构的沟通交流.....24

 (一) 疾病登记数据的递交.....24

 (二) 与审评机构的沟通交流.....24

参考文献.....26

附录 1：词汇表28

附录 2：中英文词汇对照32

基于疾病登记的真实世界数据应用 指导原则（试行）

一、引言

使用真实世界证据（real-world evidence, RWE）支持药物监管决策日益受到重视。目前，开展真实世界研究（real-world study, RWS）面临的首要挑战是真实世界数据在质、量和可及性方面难以有效支持监管决策所需要的临床证据。疾病登记通常根据登记目的进行前瞻性设计，收集特定人群的疾病及其临床特征数据，实施中注重质量控制，其数据质量相对较好，是真实世界数据（real-world data, RWD）的重要来源之一。如何充分利用现有的质量较好的数据资源，以及如何战略性布局建立质量优良的疾病登记，对于产生充分的真实世界证据并用于支持监管决策至关重要。

本指导原则将阐述如何建立疾病登记，以及如何评估和使用已有的疾病登记数据，旨在为基于疾病登记的真实世界数据应用提供指导。

二、疾病登记的定义

“登记”一词所对应的英文“registry”，同时有“注册”、“注册登记”等不同翻译。为了与临床研究中的药物注册相区分，本指导原则采用“登记”这一词汇。

登记，是指根据事先确定的登记目的，有组织地、系统

地、根据所定义的随访/观察时限和时间点标准化地收集与人口学、疾病、暴露、诊疗、结局等相关的患者个体层面的纵向数据所形成的数据库。登记数据通常是前瞻性地收集的，也可以按照设计方案融合既往产生的数据。

登记针对患者的数据进行收集，包括患者的疾病状况，接受的治疗或所处的暴露（含使用的药品）。登记根据内容的侧重点不同可分为疾病登记、医疗产品登记和健康服务登记。其中疾病登记可以是单一疾病登记（如乳腺癌登记、高血压登记、戈谢病登记），也可以是某一类疾病登记（如癌症登记，心血管病登记），还可以是国家或地区规模的一类或多类疾病登记（如中国国家罕见病注册系统）。由于登记有多种含义，考虑到药物临床研发与评价的实际，如无特别说明，本指导原则针对单一疾病登记进行阐述，其他类型的疾病登记也可以参考。

登记数据的最大优势是根据特定研究目的前瞻性地建立特定疾病人群队列，针对性地确定所要收集的数据以及收集数据的方法，能够形成较完整的纵向数据，包括患者用药的完整数据的获取，以及体现以患者为中心的药物研发（patient-focused drug development, PFDD）理念的患者体验数据（patient experience data, PED）的收集，如患者报告结局（patient-reported outcome, PRO）数据的收集等。在采集

数据方面可以根据前瞻性设计建立结构化和标准化的数据库，并利用性能不断提升的数字化工具高效获取数据。

基于登记所产生的数据开展的研究，称为登记研究。

登记研究在建立过程中如果设计不严谨或执行质量不佳，均可能导致登记数据应用受限，特别是不同偏倚的产生。例如，设计时重要变量的遗漏或缺乏严格的规定（如测量方法、随访周期和时间点）会导致重要信息的缺失或不可用，引起多种偏倚或影响对某些偏倚的校正；入选/排除标准不当会影响目标人群的代表性或产生选择偏倚；病情较重者比病情较轻者更倾向于入组而导致人群代表性受限；失访率偏高可能导致的选择偏倚；持久的质量控制得不到保障导致数据质量问题；不同研究中心间的数据异质性问题（如医疗习惯与治疗水平、社会经济背景、自我疾病管理能力）可能引入偏倚，并带来研究设计和结果解释上的挑战，等等。

三、疾病登记数据的应用场景

登记研究具有较广泛的应用场景，包括了解疾病的自然史，探查预后的影响因素，描述诊疗习惯，监测安全性风险，评估治疗效果，等等。在药物研发领域，基于真实世界诊疗环境的疾病登记数据可用于上市前和上市后评价，常见应用场景包括但不限于以下情形：

（一）产生关键或支持性临床证据

基于疾病登记数据产生的真实世界证据可作为关键或支持性临床证据支持药物监管决策。例如，在儿科、罕见疾病、肿瘤等疾病登记中收集的数据，可能用于支持新增适应症的监管决策。

（二）为临床试验设计提供依据

利用登记数据可以为临床试验设计提供一定依据，例如，病例选择的入选/排除标准的制定，样本量估计时参数的确定依据，体现临床价值且能够灵敏反映临床疗效的研究终点的确定，关键的观测时间点、时间窗和间隔的选择，最小临床意义差别的探索，患者就医行为和治疗偏好的描述等。此外，如果疾病登记有相关基因或生物标记物的完整记录，将有助于精准定位试验的目标人群。

（三）作为单臂试验的外部对照产生临床证据

单臂研究设计通常应设置外部对照，外部对照采用的形式有历史对照、平行对照等，其来源和选择至关重要。外部对照对真实世界数据的质量和样本量均有较高要求，外部对照的基线和影响结局的关键变量（除研究相关的治疗以外）应与试验组相近且数据缺失应在可接受的范围内。如果有设计和执行良好的高质量疾病登记数据，可以被优先考虑作为外部对照，因为它相较其它数据源更容易满足外部对照的要

求且在数据的获取和治理方面更具有可行性。

（四）用于疾病自然史研究

疾病自然史在临床研究中具有重要意义，特别是罕见疾病研究。疾病登记系统是获得疾病自然史研究数据的常用平台，如果设计良好，可以为罕见疾病研究提供有力支持，包括获得人口统计学、疾病特征、疾病进展等基本信息。基于疾病自然史研究，可以为研究设计提供依据，如入选/排除标准、干预阶段、研究终点、随访时限及时间点等的合理选择；识别和开发生物标志物；作为单臂试验的外部对照等。

（五）用于上市后安全性监测和/或有效性评价

疾病登记具有长期性、及时性和纵向性的特点，通过对药品上市后的长期监测和数据不断积累更能体现其优势。疾病登记随着病例数量的增加和观察时间的延长，更有利于全面监测药品的安全性事件和发现罕见不良事件，以及评价在随机对照临床试验中难以获取的较长周期或罕见的临床终点事件。通过对登记数据的分析，不仅可以了解真实诊疗环境下的药品疗效，还能支持不同的治疗策略（如剂量、疗程、用药频率、合并用药等）下的疗效评估，为指导临床实践提供依据，还可能为说明书修订提供依据。

（六）丰富临床试验的实施方式

利用疾病登记还可以配合干预性临床研究的实施，显著

提高临床研究的效率。例如对于病例数足够大的疾病登记系统，通过对病例的临床特征分析，根据研究方案中的入选/排除标准快速筛选病人；在病人招募的基础上，还可实施随机化，例如心脏病登记系统 SWEDHEART 就被用于药品和器械研发的临床试验中对招募病人进行随机化分配，这种形式的研究被称为基于登记的随机对照临床试验（registry-based, R-RCT）。

四、疾病登记数据库的建立

（一）疾病登记的建立过程

疾病登记的建立过程如图 1 所示。首先制定疾病登记的整体计划，并根据整体计划进行具体设计。接着根据设计的要求构建数据库。建库完成后开始收集和录入数据，并在这一过程中进行数据的质量控制，当数据库成熟后可用于分析目的。疾病登记的数据库还建议具备数据的融合与扩展功能，一方面可以融合既往数据和其它登记数据；另一方面也可以根据研究需要和数据获取的可能，在疾病种类、随访时限、

变量等方面进行扩展。

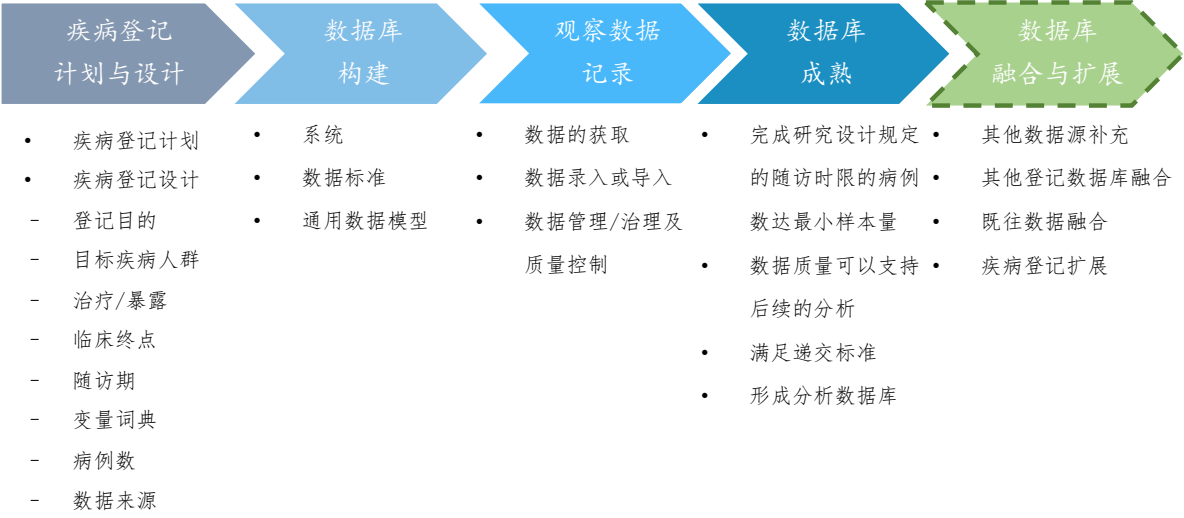


图 1. 疾病登记的建立过程

注释：虚线表示可选

(二) 疾病登记计划与设计

1. 疾病登记计划

制定疾病登记计划需要依次考虑若干关键问题，包括但不限于：

明确登记目的：应明确开展疾病登记的整体目的是什么，例如哪个疾病领域、何种规模、收集信息范围等。

选择疾病领域：可以是单一疾病、同一类疾病或多类疾病，下文主要围绕单一疾病展开。

定义目标疾病人群：根据所选的疾病领域定义目标疾病人群，并考虑本疾病登记的代表性。

规划研究期限：综合考虑科学性、实施的现实性和经费支持程度，拟定随访期的时限，界定项目为长期或短期研究。从科学性和数据库价值考虑，鼓励长期研究。

数据源：充分考虑数据来源的充足性、适用性和可及性。

数据安全与伦理：需考虑数据系统的安全性及数据使用的合规性和所涉及的伦理问题。

各相关方合作方的确认：疾病登记需要多学科的协作，需确认各参与方角色和职责，组建项目团队，以保障项目的顺利实施。鼓励患者的积极参与以及项目团队同患者组织的合作。

可行性论证：综合各种因素进行可行性论证，包括项目的科学意义和临床价值、数据的获取和质量保证、经费是否充足、患者的依从性、数据使用的安全性与合规性、伦理风险等，以判断项目开展的可行性。

项目执行计划：即项目管理与实施计划，包括组织实施、经费预算与管理、进度管理、人员管理、质量控制、沟通机制、风险管理等，还应包括数据使用和共享机制的考虑。

2. 疾病登记设计

在《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》中有关于真实世界研究设计的详细论述，本指导原则仅根据疾病登记特点重点阐述几个方面。

（1） 登记目的

根据具体疾病及其目标人群、治疗、结局和主要数据来源，简要阐明所要建立的疾病登记，包括区域（如果有）、针对的疾病、研究期限、病例规模等，以及基于疾病登记所要回答的临床问题，例如，罕见疾病的自然史、临床效果评价、预后预测、安全性监测、药物经济学评价等。

（2） 目标疾病人群

首先应定义目标疾病人群，明确所依据的诊断标准以及对应的疾病编码（如 ICD 编码），然后根据目标疾病制定病例的入选/排除标准，进而选择登记系统的入组人群。为便于后续对研究人群代表性的评估，建议收集患者招募及研究中心、基线特征等重要信息。

（3） 治疗/暴露

在疾病登记中，治疗策略和治疗模式由临床实践所决定，对于治疗或暴露变量应尽可能详细记录，如药物治疗的剂量、频次、给药途径、疗程、药物组合方案（如果有）等，以及药物的商品名和生产厂家。由于疾病登记是针对疾病所建立的登记，除非有特殊考虑，通常在建设过程中并不特别限定治疗药物或治疗手段，而针对某种产品/治疗策略的临床研究则是通过对疾病登记数据库的可行性评估后（如该产品/治疗策略的样本量是否足够）开展的，之后才有研究组和对照组

的划分，同时伴随治疗也将被定义。

（4） 临床终点

针对某种疾病的临床研究，不同研究回答的临床问题不尽相同，相应地在确定主要和次要临床终点时也不尽相同。因此，在疾病登记的设计中难以确定临床研究主次要终点，但需要较长远地考虑该疾病登记将要支持开展哪些临床研究，这些研究会涉及到哪些重要的临床终点，包括有效性、安全性和药物经济学（如需要）的主要和次要终点。

为保证临床终点数据的可靠性，建议考虑相关的质量控制环节，如复合终点关键数据元素的验证、重要临床终点事件的审定等。

（5） 随访期

如果是短期研究，随访期的确定一般依据疾病特点和重要临床终点。如果是长期研究，需要定义随访期的下限，而对随访期的上限则没有特别要求。

（6） 变量词典

规范的疾病登记应有专门的变量词典。变量词典围绕数据元素进行创建，其主要内容包括变量定义、变量维度、变量名与标签、变量类型、变量单位、测量、关联关系、取值范围（如参考范围）、分类与转化、随访的时间点等。

定义/标准术语：每一个变量应该有相应的标准的定义，

如果引用的是其它的标准术语库，应注明出处。

变量维度：在变量词典中，通常会将变量划分归属于若干维度，如人口学、病史、诊断、治疗或暴露、疗效结局（含主要终点和次要终点）、实验室检查、安全性事件、生活方式与饮食、社会与环境因素等。应合理划分变量的维度。

变量的名称、标签：每个变量的名称、标签需要按照统一标准设定，设定时应注意变量名称的最大长度限定。

变量类型：建议在变量词典中明确定义变量的采集形式，在设计变量类型时尽量使用标准化的形式，如数值型、选项型（分类型）等，不鼓励使用开放式文本。对于选项型的变量，还应对选项标签进行规范化编码。在同一疾病登记中，尽量使用统一的编码原则及顺序。

关联关系：建议定义变量之间的关联关系，如疾病诊断与检查结果、治疗的关联。

取值范围：定义变量采集的合法值范围，也称为有效范围，注意变量的合法值范围指的是变量值对于疾病登记是否合理、有效，需区别于临床检查值的正常值/参考值范围。实验室检查结果的参考值范围在研究过程中可能会定期更新，可单独管理，避免出现变量字典的频繁修改。

衍生数据：定义衍生数据的产生方法，如根据年龄产生的年龄分组变量，根据身高和体重产生的体重指数（BMI）

等。

随访的时间点：每个变量都需要确定其基线和随访性质。对于随访采集的变量，不同变量的随访周期和时间点不完全相同，需要明确每一个变量的随访周期和时间窗。

（7） 病例数

一般而言，在疾病登记设计阶段，需要根据最迫切需要回答的一个或多个具体的研究问题估计样本量，并确保数据库最终完成设计规定的随访期限的病例数不低于设计确定的样本量。在实际操作中，疾病登记在保证最低样本量的前提下，通常不设上限，而且随着登记数据的积累，病例数会不断增大。需要注意，最初的登记设计的病例数未必能够满足所有在疾病登记建设过程中提出的一些新的临床研究，研发人员应评估疾病登记数据库当时或扩大规模后能否满足新提出的临床研究对样本量的要求。

（8） 数据来源

疾病登记的数据可以包括自身采集的数据和与外部融合的数据，其来源又可分为医疗环境和非医疗环境采集的数据。在医疗环境下，患者住院或根据随访安排在医院诊疗，可产生住院、门诊和检查数据。在非医疗环境下，数据主要来源于院外随访、PRO/ePRO 和监测设备（如可穿戴设备）。

（三）数据库构建

疾病登记数据库的构建需要充分考虑互操作性的要求，从系统、数据标准、通用数据模型(common data model, CDM)等维度实现不同数据库、系统之间的通讯、数据交换及信息使用。

1. 系统

为保证数据质量，建议采用经验证的电子数据采集（electronic data capture, EDC）系统进行疾病登记的数据采集及数据管理/治理。疾病登记所使用的数据库系统应满足EDC系统的一般要求：一是安全的物理和网络环境；二是系统运行的稳定性及数据安全性；三是用户角色管理及权限控制；四是稽查轨迹，即数据在系统中录入并保存后，所有的稽查轨迹均应被记录且不允许被删除或修改；五是标准化操作程序。具体要求可参考《临床试验的电子数据采集技术指导原则》。此外，还应满足对互操作性能的要求，即可以通过定义数据交换的结构和格式，实现系统间的数据传输及业务信息交换。

在疾病登记数据库的构建及配置时，应当充分考虑在多个数据库/数据系统间进行数据交换的需求，根据不同数据库/数据系统的属性及数据结构，提前定义数据交换标准，并进行传输测试，以确保信息的准确传输。

2. 数据标准

在疾病登记的建设过程中，可能需要融合多种不同来源的临床数据。标准化的数据结构与格式是数据交换及共享的基础，为了实现数据库的融合与扩展，提高数据的可交换性及数据质量，同时为提高注册监管审评效率，在构建疾病登记数据库时建议优先考虑行业通用的数据标准，例如 CDASH (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization)。从更广义的角度，数据标准涵盖疾病登记建设的各个环节，如方案设计、数据采集、分析、交换、递交、报告撰写等，在构建疾病登记数据库时应当充分考虑相关标准适用性及数据结构的兼容性。用于上市申请时，最终递交的数据应符合《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》要求。

对于通用数据标准未覆盖/不适用的数据模块，在疾病登记的系统层面也应制定统一的标准，并在相同或不同的疾病队列中应用。

3. 通用数据模型

在疾病登记的数据库及数据采集方案的设计阶段，应清晰地定义该疾病队列适用的通用数据模型，明确数据源与通用数据模型的映射关系，包括变量的定义、源数据的提取/转换/加载规则、多个数据库的数据转换标准等。有关数据通用模型的详细介绍，可参见《用于产生真实世界证据的真实世

界数据指导原则（试行）》。

（四）疾病登记数据的获取、录入与质量控制

登记数据主要由登记系统内部以前瞻性收集的方式生成，也可能融合外部数据，如既往数据或其它系统的数据。本节主要介绍登记数据如何由系统内部生成。

1. 数据的获取

疾病登记数据主要来源于医院内系统数据、随访数据、PRO数据和日常的个体监测数据等。

（1）院内系统数据：医院内部系统的数据，特别是电子病历数据，是疾病登记数据最主要的来源。通常情况下，无论患者是否住院，其基线数据、诊疗数据、各种检查数据等，均产生于院内系统。

（2）随访数据：通过随访患者获取数据是保障数据纵向性的重要手段。根据研究计划，通过定期或不定期随访、门诊或通讯随访等方式，获取患者的疾病状态、临床终点、治疗等数据。随访数据通常以纸质或者电子病例报告表（case report form, CRF）作为主要采集工具，也可以考虑采用经验证的技术手段直接导入。

（3）PRO数据：PRO数据有纸质和电子记录两种方式，后者称为电子化患者报告结局（electronic patient-reported outcome, ePRO），目前较为常用。ePRO系统可与电子病历

系统或 EDC 系统对接，形成个体层面的完整数据流。有关 PRO 数据的详细介绍，可参见《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》。

（4）个体监测数据：借助移动设备（如智能手机、可穿戴设备、动态心电监测仪等）实时采集个体监测数据在数据收集的便利性和即时性等方面优势明显，不仅可以丰富数据的获取手段，同时也丰富了疾病登记数据库。鼓励数据库建设中采用先进且可靠的数据采集技术。

2. 数据录入或导入

数据的采集包括人工录入和自动化导入两种方式。人工录入的数据通常包括纸质或电子的随访数据、纸质 PRO 数据等，由具有资质的、经授权的人员将采集的数据录入至 EDC 系统。录入工作正式开展前，需要根据疾病登记计划与设计的要求，制定明确的填写指南和具体的填写说明，并对相关工作人员进行数据填写及录入的培训。

ePRO 数据、医院随访系统数据、来自移动设备的个体监测数据有时可以直接导入至 EDC 系统。数据导入前需明确源数据与 EDC 数据库的映射关系及数据导入机制，并通过导入测试。所有的规则及操作过程均应保留详细的文件记录，确保数据处理流程的透明性及数据的可溯源性。

3. 数据管理/治理及质量控制

回顾性收集的数据通常需要进行数据治理，而前瞻性收集的数据则需进行数据管理。数据管理/治理流程的关键环节包括但不限于：数据管理/治理计划的撰写、CRF/数据采集表的设计、数据库的设计及构建、数据采集及录入、数据核查及核查管理、医学编码、数据审核、数据库锁定、数据存储与传输、质量控制等。此外，数据治理的主要流程还包括：个人信息保护及数据安全性的处理，通用数据模型的建立，数据提取、转化等。具体的数据管理/治理流程，可参见《药物临床试验数据管理工作技术指南》和《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

数据质量控制是确保研究数据完整性、准确性和透明性的关键。针对疾病登记数据的特点，建议在数据质量控制时考虑以下几点原则：一是建立质量控制标准操作规程（standard operating procedure, SOP）；二是制定完善的质量控制计划，明确质量控制工作的范围、频率、流程及质量标准；三是在疾病登记计划中明确数据采集的时间点和实施顺序；四是针对相关人员进行数据采集的培训和指导，包括数据填写及录入规则、相关数据标准及通用数据模型，数据填写、存储、传输的方式和要求等；五是保证数据处理过程记录的完整性；六是针对可能发生的脱落，积极采取措施控制，尽量将脱落率控制在可接受范围以内。

（五）数据库成熟

疾病登记在数据库建成后，随着数据的不断收集和沉淀，数据库逐渐成熟。数据库成熟是指数据库中已经生成的数据可以支持供监管决策的产生真实世界证据的统计分析，具体而言应至少具备以下四点：一是完成设计规定的随访期限的病例数达到了最小样本量的要求；二是数据质量可以支持后续的分析，即满足 ALCOA+CCEA 原则（ALCOA 包括：可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性；CCEA 包括：完整性、一致性、持久性、可获得性）；三是数据应可以衍生为符合监管递交标准的数据格式，可参见《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》；四是最终可用于衍生为满足不同分析需要的分析数据库。

（六）数据库融合与扩展

在疾病登记的建设过程中，除了自身数据库的建设外，还可以融合其它数据，包括既往已有的数据和其它登记数据库。此外，还可以根据新的研究需求或新条件的产生扩展疾病登记。

1. 数据库融合

如果登记系统不能从内部所掌握的数据源获取完整的登记研究所需的信息，就需要从其它数据源补充，例如，在以死亡为主要终点的肿瘤研究中，以医院管理信息系统为主

要数据源的疾病登记往往难以包含完整的死亡事件，需要从其它数据源（如国家 CDC 的死亡登记系统）融合这一信息。在与其它数据源进行融合时，应确保链接数据系统的互操作性和准确、一致、完整的数据传输。

当与其它登记数据库的融合时，由于数据库结构和数据标准不完全相同，需要考虑使用或研发通用数据模型并就融合的可行性进行评估，包括关键变量的匹配程度、数据的适用性和可追溯性等。

与既往已有的数据融合时还需要考虑，应按照前瞻性设计的随访计划一并跟踪观察融合的既往数据的病例，特别是随访期未达计划要求的病例。如果既往数据的质量不佳，如关键变量缺失率太高、记录不准确等，或目标人群、关键变量的定义和测量与本疾病登记无法取得一致，即使数据可获取，也不宜将其融合。

2. 数据库扩展

随着科学研究进展和数据获取的可能，疾病登记也可能以不同方式扩展。

- 疾病种类增加：例如，出于共病研究的需要，在原有的糖尿病登记队列中加入慢性肾病登记队列；考虑同类病种的便利性，在冠心病登记队列增加心衰登记队列。

- 队列随访期限延伸：对于某些随访期较短的疾病登记，由于原研究计划的局限（如因为随访期太短而不足以估计中位生存时间）或研究条件的改善（如获得充足的经费支持），可能会修改原研究计划将随访期显著延长，因为随访期越长，队列研究的价值越高。

- 变量增多：随着科学研究的进展，伴随着新的诊断方法和预后因子（如新的生物标记物）的产生，新的终点评价方法的出现，新的分类标准的提出等，疾病登记应及时加入相应的新的变量，以紧跟科学前沿的需要。

（七）数据安全

应高度重视疾病登记的安全问题。用于分析的疾病登记数据应是经匿名化处理的数据，且不包含敏感个人信息，如姓名、证件号码、联系电话、所属单位、家庭住址、办公地址等。疾病登记数据管理的操作端和数据经处理后最终形成的分析数据库，患者的识别码是研究编号，通常在数据产生端（如原始病历或 HIS 系统）将患者个人信息通过编码转化而成。如果已有的疾病登记未经匿名化处理，则需经匿名化处理后才具备数据共享条件，否则会涉及个人信息安全的法律问题。有关数据安全的具体措施，可参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

(八) 早期融入 PFDD 理念

患者参与的疾病登记具有积极意义。例如，在确定研究终点、关键变量及评估标准时，征求患者的意见和需求，可以更好地反映患者关心的问题，如生活质量、满意度和治疗依从性等。在登记的设计中，还可以考虑疾病管理功能，例如，提供线上的用药和监测指导、心理支持、康复训练等，帮助患者更好地管理自己的疾病，使其在药物研发过程中获益。基于 PFDD 的理念，疾病登记系统可以为患者提供关于所患疾病、治疗选择和参与研究的机会的信息，帮助患者提高自身疾病的认识。同时通过患者组织或直接向患者提供疾病登记的各种信息，也利于更全面的招募合格患者，提高入组人群的代表性和减少选择偏倚。

将 PFDD 的理念融入疾病登记及其研究，有助于提高患者满意度、改善临床实践及药物研发的质量和效率。

五、从临床研究角度对疾病登记数据的评估

只有经评估后适用的真实世界数据才有可能产生支持监管决策的真实世界证据，对疾病登记数据的适用性评估可参阅《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。以下主要针对疾病登记数据阐述评估的要点。

（一）研究目的的实现

首先需要评估疾病登记数据是否支持拟开展项目的研究目的的实现，即基于这些数据经分析后所产生的 RWE 是否能够回答研究所要回答的临床或科学问题。可以根据对一些关键信息的评估做出初步判断，例如，疾病的诊断方法是否可靠，病例的选择是否与研究目的一致，研究组和对照组（若有）的治疗信息是否详尽，重要临床结局的测量是否可信，重要临床结局的随访期是否够长，关键变量的记录是否完整，病例数是否满足样本量需要，被重点关注的安全性信息是否记录，实施中的质量保证措施是否得力，数据的使用有无障碍，数据是否可追溯等。

（二）疾病登记建设的规范性

规范进行疾病登记建设是对研究的科学性和高效性的有力保障。规范性应体现在首先有周密的计划 and 设计，然后有严格的执行和质控。具体还要看，是否采用了行业的通用标准，是否在队列中保持统一的规范/标准，是否有专门的变量词典、操作手册、SOP，是否具备知情同意及患者隐私的保护基础，数据安全是否有保障，执行环节的记录是否完整，数据管理与使用的角色和权限是否清晰，组织和沟通的机制是否顺畅，等等。

（三）登记数据库人群代表性

根据研究方案所制定的病例入选/排除标准，评估来源于登记数据库的人群对于目标人群的代表性。如果该人群与目标人群有较大差异，应考虑研究结论的偏倚和适用范围。对于来自不同数据源的融合，应评估研究人群的一致性，如进行基线特征的比较。

（四）随访期、随访间隔和时间窗

疾病登记的重要结局变量的随访期一定要足够长，否则无法做出准确可靠的估计，例如，当研究的主要终点为生存时间，如果随访期太短不足以估计事件的中位时间，则难以对疗效做出客观判断。但从另一方面看，如果感兴趣的结局事件需要特别长的随访期，例如，有关慢性淋巴细胞性白血病的生存时间较长且高度可变，随访期可能需要 20 余年甚至更长时间，在不具备开展该项目研究的条件（如经费、研究团队等）下，选择这样的研究问题是欠妥的。

随访间隔的设计应合理，间隔太长不利于了解疾病的变化规律，会降低时间依赖型事件的效应估计精度；间隔太短会增加研究的负担和实操的难度，从而有可能影响研究的质量。虽然疾病登记的时间窗相对随机对照试验可以放宽，但要适度，否则同样会影响研究的质量。

（五）数据质量及其控制

数据质量的评估在《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》的指南中有详尽阐述。由于疾病登记通常持续时间较长，其日常的运行和维护显得非常重要，因此，应特别关注其质量控制计划和具体执行情况。例如，是否有详细的质量控制计划，是否安排专职质控人员，是否制定相应的 SOP，是否有系统的培训计划以及相应的活动记录等。此外，疾病登记数据的可追溯性尤为被关注，对于融合的外部数据亦要保证其可追溯性。

六、疾病登记数据的递交及与审评机构的沟通交流

（一）疾病登记数据的递交

用于支持注册申请的疾病登记数据应符合《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》、《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》要求。

（二）与审评机构的沟通交流

为保证疾病登记数据的质量符合监管要求，使用登记数据开展真实世界研究作为关键证据支持监管注册的，需与药审中心及时沟通交流并达成共识。在真实世界研究正式开始前，应就研究目的、适用性、疾病登记数据能否满足监管对 RWD 的适用性要求进行交流，包括疾病登记的计划与设计、运行与维护、病例的规模和队列的时间跨度、重要的变量、

数据的完整度、拟开展的数据治理及其计划等。沟通交流的具体时间节点及注意事项参见《真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则（试行）》。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）. 2020.1
- [2] 国家药品监督管理局. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）. 2021.4
- [3] 国家药品监督管理局. 患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）. 2021.12
- [4] AHRQ. Registries for Evaluating Patient Outcomes A User's Guide. 4th Edition. 2020.9
- [5] EMA. Guideline on Registry-based Studies. 2021.12
- [6] FDA. Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products . 2023.12
- [7] 国家药品监督管理局. 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） 2020.8
- [8] 国家药品监督管理局. 罕见疾病药物临床研究技术指导原则（试行） 2022.1
- [9] 国家药品监督管理局. 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行） 2022.6
- [10] 国家药品监督管理局. 单臂临床试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则（试行） 2023.3

- [11] FDA. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products (Draft). 2023.2
- [12] 国家药品监督管理局. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）. 2023.2
- [13] 国家药品监督管理局. 临床试验的电子数据采集技术指导原则. 2016.7
- [14] 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据递交指导原则（试行）. 2020.7
- [15] 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据管理工作技术指南. 2016.7
- [16] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则（试行）. 2023.2

附录 1：词汇表

产品登记 (Product Registry)：针对某一种产品或多种产品所做的登记。

单臂临床试验 (Single-arm/One-arm Trial)：是一种只设置试验组的非随机临床试验，通常采用外部对照，如历史对照或平行对照。

登记 (Registry)：是指根据事先确定的登记目的，有组织地、系统地、根据所定义的随访/观察时限和时间点标准化收集与人口学、疾病、暴露、诊疗、结局等相关的患者个人层面的纵向数据所形成的数据库。

登记研究 (Registry-based Study)：基于登记所产生的数据开展的研究。

电子病历 (Electronic Medical Record, EMR)：由医疗机构中授权的临床专业人员创建、收集、管理和访问的个体患者的健康相关信息电子记录。

观察性研究 (Observational Study)：根据特定研究问题，不施加主动干预的、以自然人群或临床人群为对象的、探索暴露/治疗与结局因果关系的研究。

患者报告结局 (Patient-reported Outcome, PRO)：为任何来自患者直接报告且不被他人修改或解读的对自身疾病和相应治疗感受的评估结局。

患者为中心的药物治疗（Patient-focused Drug Development, PFDD）：指一套系统的方法，在药物全生命周期中，该法有助于确保患者的体验、观点、需求和优先顺序能够被捕获并有效地融入到药物的研发和评估中。

患者体验数据(Patient Experience Data, PED/ Patient Input)：任何人自愿提供的有关患者对于疾病和状态的体验的信息，此类信息包括患者的体验、观点、需求和喜好，但不限于症状及其疾病自然史，状态对其功能和生存质量的影响，治疗体验，结局对患者的重要性，患者对结局和治疗的偏好，以及其它患者关注的重要信息。

回顾性观察性研究（Retrospective Observational Study）：在研究开始时确定目标人群、并根据历史数据（研究开始前生成的数据）开展的观察性研究。

临床试验（Clinical Trial）：属于干预性临床研究，是将一种或多种干预（可能包括安慰剂或其它对照）前瞻性地分配给人类受试者，以评估这些干预对健康相关的生物学或行为结局的影响。

疾病登记（Disease Registry）：针对某一种疾病，或某一类疾病，或多类疾病所做的登记。

前瞻性观察性研究（Prospective Observational Study）：在研究开始时确定目标人群、并在研究开始前确定收集暴露/治

疗和结局数据的观察性研究。

数据标准 (Data Standard)：是关于如何在计算机系统之间构建、定义、格式化或交换特定类型数据的一系列规则。数据标准可使递交的资料具有可预测性和一致性，且具有信息技术系统或科学工具可以使用的形式。

数据融合 (Data Linkage)：将多来源的数据和信息加以合并、关联及组合，形成统一的数据集。

数据元素 (Data Element)：临床研究中记录的受试者的单一观察值，例如，出生日期，白细胞计数，疼痛严重程度，以及其它临床观察值。

数据治理 (Data Curation)：针对特定临床研究问题，为达到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提取（含多个数据源）、数据安全性处理、数据清洗（逻辑核查及异常数据处理、数据完整性处理）、数据转化（通用数据模型、归一化、自然语言处理、医学编码、衍生变量计算）、数据质量控制、数据传输和存储等若干环节。

通用数据模型 (Common Data Model, CDM)：是多学科合作模式下对多源异构数据进行快速集中和标准化处理的数据系统，其主要功能是将不同数据标准的源数据转换为统一的结构、格式和术语，以便跨数据库/数据集进行数据整合。

外部对照（External Control）：在临床试验中，以试验对象以外的数据为对照，以评价所研究的干预效果。外部对照可以是历史数据，也可以是平行观测所获得的数据，还可以是目标值。

源数据（Source Data）：临床研究中记录的临床症状、观测值和用于重建和评估该研究的其他活动的原始记录和核证副本上的所有信息。源数据包含在源文件中（包括原始记录或其有效副本）。

真实世界数据（Real-World Data, RWD）：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。并非所有的真实世界数据经分析后都能成为真实世界证据，只有满足适用性的真实世界数据才有可能产生真实世界证据。

真实世界研究（Real-World Research/Study, RWR/RWS）：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状况和/或诊疗及保健有关的数据（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-风险的临床证据（真实世界证据）的研究过程。其主要研究类型是观察性研究，也可是实用临床试验等。

真实世界证据（Real-World Evidence, RWE）：通过对适用的真实世界数据进行恰当和充分的分析所获得的关于药物的使用情况和潜在获益-风险的临床证据。

附录 2：中英文词汇对照

中文	英文
标准操作规程	Standard Operating Procedure, SOP
病例登记	Patient Registry
单臂临床试验	Single-arm/One-arm Trial
登记	Registry
登记研究	Registry-based Study
电子病历	Electronic Medical Record, EMR
观察性研究	Observational Study
患者报告结局	Patient Reported Outcome, PRO
患者为中心的药物治疗	Patient-focused Drug Development, PFDD
患者体验数据	Patient Experience Data/ Patient Input
回顾性观察性研究	Retrospective Observational Study
疾病登记	Disease Registry
基于登记的随机对照临床试验	Registry-based/Register-based RCT
前瞻性观察性研究	Prospective Observational Study
数据标准	Data Standard
数据融合	Data Linkage
数据元素	Data Element
数据治理	Data Curation

中文	英文
通用数据模型	Common Data Model, CDM
外部对照	External Control
源数据	Source Data
卫生信息系统	Health Information System, HIS
健康服务登记	Health Service Registries
医疗产品登记	Product Registry
真实世界数据	Real World Data, RWD
真实世界研究	Real World Research/Study, RWR/RWS
真实世界证据	Real World Evidence, RWE
质量控制	Quality Control, QC
药物注册	Drug Registration
可归因性	Attributable
易读性	Legible
同时性	Contemporaneous
原始性	Original
准确性	Accurate
完整性	Complete
一致性	Consistent
持久性	Enduring

中文	英文
可获得性	Available When Needed