

ICS **. **. **
C**



团体标准

T/CACM ****—20**

中医药真实世界研究技术规范

基于证据的中药有效性及安全性评价

Technical Specifications for Real-World Studies of Traditional Chinese Medicine

Evidence-based Evaluation of the Effectiveness and Safety of Traditional Chinese

Medicine

(文件类型：公示稿)

(完成时间：2021年6月)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前 言.....	II
引 言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 评价原则.....	3
5 基于真实世界证据的有效性与安全性评价内容.....	3
5.1 真实世界证据的评价流程.....	3
5.2 真实世界临床研究证据的收集和整理.....	3
5.3 真实世界临床研究证据的质量评价.....	3
5.4 真实世界临床研究证据的分级.....	3
5.5 基于真实世界证据的有效性及安全性评价.....	3
6 评价报告核心要素.....	5
6.1 有效性评价报告.....	5
6.2 安全性评价报告.....	6
附录 A（资料性）中医药临床研究证据的分级标准.....	7
附录 B（资料性）真实世界数据的常见来源.....	8
附录 C（资料性）与观察药物的关系判定方法.....	9
参 考 文 献.....	10

前 言

《中医药真实世界研究技术规范》包括如下标准：

- T/CACM ***.1 中医药真实世界研究技术规范 数据库构建和数据预处理；
- T/CACM ***.2 中医药真实世界研究技术规范 统计分析计划制定；
- T/CACM ***.3 中医药真实世界研究技术规范 证据质量评价与报告；
- T/CACM ***.4 中医药真实世界研究技术规范 伦理审查；
- T/CACM ***.5 中医药真实世界研究技术规范 基于证据的中药有效性及安全性评

价。

本文件是该系列规范的第5个规范。

本文件按照GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分:标准化文件的结构和起草规定》的规则起草。

本文件由中国中医科学院西苑医院、中药临床疗效和安全性评价国家工程实验室、中药临床研究与评价重点实验室提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：中国中医科学院西苑医院、中药临床疗效和安全性评价国家工程实验室、中药临床研究与评价重点实验室、广州中医药大学第一附属医院、北京中医药大学、北京大学、天津中医药大学第一附属医院、成都中医药大学、上海中医药大学附属曙光医院。

本文件主要起草人：高蕊、杨忠奇、孙明月、费宇彤、陆芳、訾明杰、陈大方。

本文件起草人：柴倩云、闫泽玉、代欣玥、栗蕊、李睿、李庆娜、赵阳、胡思源、丁红、元唯安。

引 言

真实世界临床研究的有效性及其安全性评价，是遵照循证医学的理念、基于系列真实世界研究的证据，探索干预措施在实际临床诊疗状况下，临床症状、实验室指标、终点事件、生活质量等指标的变化，是临床评价领域重要组成。2019年发布的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》提出要加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系，采用中医理论、人用经验和临床证据相结合的证据体系，综合评价中药的临床有效性、安全性。2020年1月国家药品监督管理局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，是我国首个关于真实世界证据支持药物研发与审评的指导文件。作为该指导文件的补充，2021年4月国家药品监督管理局发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据的指导原则》，对产生真实世界证据的数据提出了具体要求和建议，2020年国家药监局公开征求《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》意见，特别提出中药人用经验是指在长期临床实践中积累的用于满足临床需求，具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结。申请注册的中药具有人用经验的，可根据人用经验对药物安全性、有效性的支持程度，合理减免相应的申报资料。以上规定凸显真实世界的证据产生的相关证据在中药新药研发中的重要性，人用经验可以为预测中药新药的临床价值和安全性风险提供参考，在随后发布的《中药注册分类及申报资料要求》中，也对中医理论、人用经验和临床试验的申报资料提出了具体的要求。在院内制剂的研发中，真实世界数据及真实世界证据的作用更为重要，食品药品监管总局《关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》（2018年第19号）提出：处方在本医疗机构具有5年以上（含5年）使用历史的，其制剂可免报资料项目包括：主要药效学试验资料及文献资料、单次给药毒性试验资料及文献资料、重复给药毒性试验资料及文献资料。《北京市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则（试行）》提出：可免报资料项目应提供连续使用5年以上临床应用情况的文字证明资料，形式包括但不限于医师处方、科研课题记录、发表论文等，内容应包括处方组成、使用剂量、使用时间、病例数分布、功能主治等；提供100例临床病历，附相关安全性数据，并对安全性、有效性进行分析，真实世界数据及研究结果是医院制剂申报不可缺少的支撑资料。

本规范旨在建立利用真实世界证据对药物的有效性及其安全性进行评价的技术规范，指导对拟研究品种的人用经验产生的研究证据进行有效性评价、安全性评价，用于指导中药新药和院内制剂的研发。

中医药真实世界研究技术规范

基于证据的中药有效性及安全性评价

1 范围

本文件规定了基于真实世界证据的中药有效性及安全性的评价规范。

本文件适用于医疗机构、中药研发企业、高等院校、中医药科研机构的人员用于中药临床评价及临床科研使用。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

T/CACM 022—2017 中医真实世界研究技术规范通则

T/CACM***.1 中医药真实世界研究技术规范 数据库构建和数据预处理

T/CACM***.2 中医药真实世界研究技术规范 统计分析的计划制定

T/CACM***.3 中医药真实世界研究技术规范 证据质量评价与报告

国家药监局 2021 年第 27 号 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）

国家药监局 2020 年第 1 号通告 真实世界证据支持药物研发和审评的指导原则（试行）

国家药监局 2020 年第 16 号通告 药物临床试验数据递交指导原则（试行）

国家药监局 2020 年第 57 号 药物临床试验质量管理规范

国家食品药品监督管理总局 2015 年第 83 号 中药新药临床研究一般原则

国家药监局2018年109号 国家药监局关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告

世界医学大会2013年 赫尔辛基宣言

吴阶平医学基金会中国胸部肿瘤研究协作组2018年 真实世界研究指南（2018年版）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本规范

3.1

真实世界研究 Real-World Research/Study, RWR/RWS

针对临床研究问题,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,获得药物的使用价值及潜在获益-风险的临床证据(真实世界证据)的研究过程。

[来源：国家药监局 2021 年第 27 号 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）]

3.2

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就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。

[来源：国家药监局2021年第27号 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）]

3.3

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。

[来源：国家药监局2021年第27号 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）]

3.4

人用经验 Human Experience

在中医药理论指导下，在长期临床实践中积累的用于满足临床需求，具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结。

[来源：国家药监局2020年4月29日中药注册管理专门规定（征求意见稿）]

3.5

临床试验 Clinical Trials

以人体（患者或健康受试者）为对象的试验，意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。

[来源：国家药品监督管理局国家卫生健康委员会，2020年药物临床试验质量管理规范]

3.6

严重不良事件 Serious Adverse Event, SAE

受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

[来源：国家药品监督管理局国家卫生健康委员会，2020年药物临床试验质量管理规范]

3.7

重要不良事件 Significant Adverse Event

除严重不良事件外，发生的任何导致采用针对性医疗措施（如停药、降低剂量和对症治疗）的不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常。

[来源：国家药品监督管理局国家卫生健康委员会，2020年药物临床试验质量管理规范]

3.8

可疑且非预期严重不良反应 Suspicious and Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR

临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并且非预期的严重不良反应。

[来源：国家药品监督管理局国家卫生健康委员会，2020年药物临床试验质量管理规范]

3.9

证据分级 Grading the Quality of Evidence

证据分级是指应用临床流行病学原则和方法以及有关质量评价的标准,评价证据的真实可靠性与临床应用价值。

[来源：詹思延《临床研究证据分级及评价》]

4 评价原则

真实世界证据中所用的处方、用法用量、功能主治应相对固定，评价所采用的人用经验数据及证据资料应相对完整，可溯源；对拟研究品种所形成的真实世界证据，应通过数据质量、研究质量及文献证据等级等方面对其进行适用性评价；通过有效性指标、对照的设置及样本量等方面对真实世界证据是否支持品种的有效性结论进行评价；通过对主要安全性结果的发生率、转归、与观察药物的关系、风险防控方法等方面的分析进行安全性评价。

5 基于真实世界证据的有效性与安全性评价内容

5.1 真实世界证据的评价流程

首先针对研究目标全面收集整理真实世界证据，其次对形成真实世界证据的研究进行质量评价，并对证据进行分级，最后基于以上结果进行真实世界证据有效性及安全性的综合评价。

5.2 真实世界临床研究证据的收集和整理

应有明确的研究证据文献检索策略和文献的纳排标准，也应包括尚未发表的证据。

5.3 真实世界临床研究证据的质量评价

对于形成真实世界证据的真实世界研究需经过严格的方法学评价，其质量评价需按照 T/CACM***.3 中医药真实世界研究技术规范 证据质量评价与报告进行评价。

5.4 真实世界临床研究证据的分级

真实世界证据分级评价需按照“中医药临床研究证据的分级标准”^[7]或GRADE体系进行分级。

5.5 基于真实世界证据的有效性及安全性评价

5.5.1 证据评价

证据的数据质量需按照T/CACM***. 1中医药真实世界研究技术规范 数据库构建和数据预处理进行评价，应包括对数据的真实性、可靠性、准确性、完整性等内容。证据的研究质量需按照T/CACM***. 3中医药真实世界研究技术规范 证据质量评价与报告进行评价。证据等级需按照“中医药临床研究证据的分级标准”或GRADE体系进行分级。

5.5.2 有效性评价

有效性指标评价的内容应包括：主要疗效指标或评价标准是否为行业公认标准。对照设置评价的内容应包括：是否合理设置了对照，阳性对照是否是来源于指南或专家共识的公认有效药物。样本量应符合T/CACM***. 2中医药真实世界研究技术规范 统计分析计划制定中“样本量估计”部分的规定，基于不同研究类型和研究假设应采取相应的统计分析方法。评价要点见表1。

5.5.3 安全性评价

应提供临床应用或临床研究的全部安全性数据，简述主要安全性结果和药物的暴露程度，主要安全性结果包括严重不良事件、重要不良事件、可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)、有临床意义的检验、检查异常数据。重点分析主要安全性结果的发生率、转归、与观察药物的关系、风险控制方法等方面的安全性相关评价要素，从而对安全性进行评价。评价要点见表1。

判定“与观察药物的关系”，应由与研究品种无利益冲突的、具有高级职称并具备中医药相关专业背景的临床研究者进行判定，参考国家ADR监测中心关联性评价方法。

表1 基于真实世界证据的有效性安全性评价指标与要点

准则层	指标层	评价要点
5.5.1 证据评价	1. 证据的数据质量评价	需按照T/CACM***. 1 中医药真实世界研究技术规范 数据库构建和数据预处理进行评价，包括对数据的真实性、可靠性、准确性、完整性等内容
	2. 证据的研究质量评价	需依据T/CACM***. 3 中医药真实世界研究技术规范 证据质量评价与报告进行评价，包括对研究设计、偏倚控制、是否采用了正确的评价工具等内容
	3. 证据等级	是否有高级别的文献，基于最高级别的文献进

		行判断，文献级别需按照“中医药临床研究证据的分级标准”或GRADE体系进行分级
5.5.2 有效性评价	1. 有效性指标（主要指标）和疗效评价标准	主要疗效指标和评价标准是否为行业公认，或非行业公认标准但符合中医理论、具有能够体现患者实质性健康获益的临床价值，且与研究目的一致，指标设置和标准的制定需提供明确的设置依据
	2. 对照的设置	是否合理设置对照（包括阳性对照与空白对照），阳性对照是否公认有效（来源于指南或专家共识）
	3. 样本量	需符合T/CACM****.2中医药真实世界研究技术规范《统计分析计划制定》中“样本量估计”部分的规定，基于不同研究类型和研究假设应采取相应的统计分析方法
5.5.3 安全性评价	主要安全性结果，包括严重不良事件、重要不良事件、可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)、有临床意义的检验、检查异常数据	对主要安全性结果的发生率(与对照组比较说明)、转归、与观察药物的关系、风险防控方法等方面进行分析

6 评价报告核心要素

6.1 有效性评价报告

6.1.1 题目与摘要。

6.1.2 引言。应阐释研究的科学背景与合理性；阐述研究目的与预期目标。

6.1.3 方法。包括研究对象、研究设计、研究证据及质量评价、有效性指标、数据来源及质量评价、使用的评价方法、样本量、统计学方法等信息。

6.1.4 结果。对研究对象的描述性资料、有效性评价的主要结果、其他分析。需对所纳入的各项研究的具体信息按研究开展的时间顺序以列表形式汇总，具体信息主要有：研究数量、研究数据来源、研究设计、说明受试人群情况、病例数、受试处方、治疗方案（剂型、用法

用量、合并的常规治疗、疗程)、疗效情况(症状及临床结局等指标改善效应量和95%CI)及敏感性分析结果等。

6.1.5 讨论:从数据质量整体情况、整体证据的等级情况和质量情况,分析其对研究结论的影响,结合有效性指标改善情况,对有效性结果进行总结分析。

6.1.6 结论。总结说明研究药物的拟定功能主治和适用人群,主要的临床价值和疗效特点。

6.2 安全性评价报告

6.2.1 题目与摘要。

6.2.2 引言。应阐释研究的科学背景与合理性;阐述研究目的与预期目标。

6.2.3 方法。包括研究设计、研究对象、数据来源及质量评价、研究证据及质量评价、安全性指标、使用的评价方法、样本量、统计学方法等信息。

6.2.4 结果。对研究对象的描述性资料、安全性评价的主要结果、其他分析,主要安全性结果应包括严重不良事件、重要不良事件、可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)、有临床意义的检验、检查异常数据。需对所纳入的各项研究的具体信息按研究开展的时间顺序以列表形式汇总,具体信息主要有:研究数量、研究数据来源、研究设计、说明受试人群情况、病例数、受试处方、治疗方案(剂型、用法用量、合并的常规治疗、疗程)以及暴露的安全性信息等。

6.2.5 讨论:从数据质量整体情况、整体证据的等级情况和质量情况,分析其对研究结论的影响,结合安全性指标变化情况,对安全性结果进行总结分析。

6.2.6 结论。对安全性信息进行总结评价,分析说明研究药物主要安全性结果的的发生率、转归,评价风险与观察药物的关系,是否有风险防控的方法。

附录 A
(资料性)

表 A.1 中医药临床研究证据的分级标准

[来源：陈薇，方赛男，刘建平.基于证据体的中医药临床证据分级标准建议. 中国中西医结合杂志. 2019, 39(3):358-364]

证据等级	有效性	安全性
I 级	随机对照试验及其系统综述、N-of-1 试验系统综述	随机对照试验及其系统综述、队列研究及其系统综述
II 级	非随机临床对照试验、队列研究、N-of-1 试验	上市后药物流行病学研究、IV 期临床试验、主动监测 (注册登记、数据库研究)
III 级	病例对照研究、前瞻性病例系列	病例对照研究
IV 级	规范化的专家共识、回顾性病例系列、历史性对照研究	病例系列/病例报告
V 级	非规范化专家共识、病例报告、经验总结	临床前安全性评价, 包括致畸、致癌、半数致死量、致敏和致毒评价

附录 B
(资料性)
真实世界数据的常见来源

包括但不限于：

(1) 卫生信息系统 (Hospital Information System, HIS)：类似于电子健康档案，包括结构化和非结构化的患者记录，如患者的人口学特征、临床特征、诊断、治疗、实验室检查、安全性和临床结局等。

(2) 医保系统：包含患者基本信息、医疗服务利用、诊断、处方、结算、医疗付费和计划保健等结构化字段的数据。

(3) 疾病登记系统：特定疾病（通常是慢性病）患者的数据库，通常来源于医院的疾病人群队列登记。

(4) 国家药品不良反应监测哨点联盟 (China ADR Sentinel Surveillance Alliance, CASSA)：利用医疗机构电子数据建立药品及医疗器械安全性的主动监测与评价系统。

(5) 自然人群队列和专病队列数据库：国内已经建立或正在建立的自然人群队列和专病队列数据库。

(6) 组学相关数据库：采集患者的生理学、生物学、健康、行为和可能的环境相互作用的组学相关信息，如药物基因组学、代谢组学和蛋白质组学的数据库。

(7) 死亡登记数据库：由医院、疾病预防控制中心和户籍部门联合确认的死亡登记所形成的数据库。

(8) 患者报告结局数据：由患者自行填报的自我评估或测量的数据。

(9) 来自移动设备端的数据：应用医用移动设备，如可穿戴设备，检测受试者获得的相关数据。

(10) 其他特殊数据源：部分地区医疗机构根据相关政策、法规，因临床急需进口少量境外已上市药品等用于特定医疗目的而生成的有关数据；为特殊目的创建的数据库，如法定报告传染病数据库、国家免疫规划数据库等。

附录 C
(资料性)
与观察药物的关系判定方法

参考国家 ADR 监测中心关联性评价方法：

表 C.1 国家 ADR 监测中心关联性评价方法表

结果	1	2	3	4	5
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	±	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?
待评价	需要补充材料才能评价				
无法评价	需要评价的必须材料无法获得				

参 考 文 献

- [1] 国家药监局 国家卫生健康委关于发布《药物临床试验质量管理规范》的公告
(2020年第57号) <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>
- [2] 国家药监局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(2020年第1号) <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/373175.html>
- [3] 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导
原则(试行)》的通告(2021年第27号) [http://www.cde.org.cn/news.do?
method=viewInfoCommon&id=eaed86b800e8d9d9](http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=eaed86b800e8d9d9)
- [4] 开展真实世界中中医药效果比较研究的关键问题及对策的探讨[J]. 世界中医
药, 2014, 9(1): 28-31.
- [5] 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [6] 基于真实世界证据的上市后药品评价技术框架体系: 思考与建议[J]. 中国循
证医学杂志, 2018, 18(4): 277-283.
- [7] 陈薇, 方赛男, 刘建平. 基于证据体的中医药临床证据分级标准建议. 中国中
西医结合杂志. 2019, 39(3): 358-364
- [8] 刘炳林、薛斐然. 药物临床价值评估的主要考虑因素及问题, 中国新药杂志,
2017, 26(5): 504-508
- [9] 王汝龙. 药物临床价值综合评价指南, 药品评价, 2015, 12(08): 19-20
- [10] 国家药监局关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的
通告(2018年第109号)
[https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/
20181106155701473.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181106155701473.html)
- [11] 杨忠奇, 唐雅琴, 汤慧敏, 杜彦萍, 李博, 唐健元, 邹冲, 元唯安, 张磊, 丁红,
赵艳玲. 试论中药人用经验资料收集、数据质量与证据形成[J]. 中国中药杂
志, 2021, 07: 1681-1685.
- [12] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 《药品不良反应报告和监测管理
办法》培训教材[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.

CACM标准公示稿