**用于支持医疗器械的监管决策的真实世界证据**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**本文件发布日期：2017年8月31日**

**本文件草案发布日期：2016年7月27日**

如果您对由CDRH监管的器械存有疑问，请发送电子邮箱至CDRHClinicalEvidence@fda.hhs.gov或致电301-796-5997联系监管与生物测定办公室（OSB）。有关此文件中涉及CBER监管器械的问题，请联系交流、外联和发展办公室（OCOD），电话：1-800-835-4709或240-402-8010。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心****生物制品评价和研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（HFA-305），地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。在递交所有意见时，请标注编号FDA-2016-D-2153。相关反馈意见可能需要到下次修订或更新本文件时，方可能被FDA考虑实施。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请使用文件编号1500012，注明您所要求获取的指南。

**CBER**

您可从如下地址获得本指南的副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002，或致电1-800-835-4709或240-402-8010，或发电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，或登录网址http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

**目录**

[I. 引言和范围 4](#_Toc90485541)

[II. 背景 5](#_Toc90485542)

[III. 真实世界证据 8](#_Toc90485543)

[IV. 可使用RWE的监管情况 9](#_Toc90485544)

[A. 使用RWE的一般考虑因素 9](#_Toc90485545)

[B. 21 CFR 812中试验用器械豁免（IDE）要求在RWD收集中的应用 11](#_Toc90485546)

[V. RWD的特征 12](#_Toc90485547)

[A. 相关性 13](#_Toc90485548)

[B. 可靠性 15](#_Toc90485549)

[(1) 数据获取 15](#_Toc90485550)

[(2) 数据保证-质量控制 16](#_Toc90485551)

[VI. RWE使用示例 17](#_Toc90485552)

[A. 扩展适应症 17](#_Toc90485553)

[B. 上市后监督研究（第522节） 18](#_Toc90485554)

[C. 作为批准条件的批准后器械监督 19](#_Toc90485555)

[D. 对照组 19](#_Toc90485556)

[E. 补充数据 20](#_Toc90485557)

[F. 客观性能标准和性能目标 20](#_Toc90485558)

[VII. 术语表 21](#_Toc90485559)

**用于支持医疗器械的监管决策的真实世界证据**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品监督管理局（FDA）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系负责实施本指南文件的FDA工作人员。如果您无法确认合适的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上合适的电话号码。*** |

1. **引言和范围**

FDA发布本指南旨在阐述说明：FDA是如何通过评价真实世界数据来确定是否足以生成各类真实世界证据，以用于FDA的医疗器械监管决策。本指南适用于所有器械，术语定义可参见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第201(h)条（包括符合器械定义的软件）。

**真实世界数据（RWD）**是指从各种来源常规收集的与患者健康状况和／或医疗服务相关的数据。

例如，RWD包括电子健康记录（EHR）、赔付和账单数据、来自产品和疾病登记注册的数据、患者生成的数据（包括家用环境设置）以及从移动终端等其他来源收集的数据，可用于了解健康状况。可将RWD来源（例如：登记注册处收集的EHR，以及行政管理和医疗赔付数据库）用作数据收集和分析的基础设施，以支持多种类型的试验设计，包括但不仅限于随机试验（如大规模简单试验）、实效性临床试验和观察性研究（前瞻性和／或回顾性）。

**真实世界证据（RWE）**是指通过分析RWD得出的关于医药产品的使用以及潜在受益或风险的临床证据。

在适当条件下，来自真实世界的数据可用于支持监管决策。RWD和相关RWE可构成有效科学证据，这取决于数据的特征。本指南不应被解释为以任何方式修正或改变适用于FDA监管决策的现有证据标准；相反，它描述了基于现有证据标准的RWD可用于支持各种FDA决定的情况。虽然FDA鼓励使用相关且可靠的RWD，但本指南未强制要求或限制通过其他方式提供证据来支持监管决策。本指南重点说明了RWD的一些潜在用途，并说明了FDA在评价是否特定RWD质量足以用于或支持监管决策时的考虑因素。本指南还阐述说明了需要在何时前瞻性采集试验用器械豁免（IDE）数据，并将RWD用于确定器械的安全性和有效性。

本文件不涉及非临床数据的利用、不良事件报告和临床试验数据的二次利用（如事后分析）或系统文献综述。也不涉及研究设计／实施或分析方法。虽然本文件说明了FDA在评价RWD或RWE时的考虑因素，但未提供专门的合格／不合格标准或其他评分工具来判定RWD或RWE对特定监管决策的适用性。

本指南未影响到适用于RWD使用或采集或者为人类受试者（包括知情同意要求）提供的保护或患者隐私的任何联邦、州或本地法律法规或外国法律法规。本指南应被用作补充文件，而非取代其他特定器械相关的和临床试验质量管理规范专用的指南文件。

包括本指南在内的FDA指南文件都不属于具有法律强制执行力的文件。相反，此类指南文件描述的是FDA目前对某个议题的看法，仅作为建议使用，但引用了特定的法规或法令要求的除外。在FDA的指南文件中，“应”一词是指建议或推荐，而不是要求。

1. **背景**

为了保护并促进公共卫生，FDA需要了解并评价与受监管产品相关的现有证据。1对于医疗器械，现有证据通常包括非临床研究以及在某些情况下，器械制造商或申请人开展并提交至FDA的临床研究。但是，FDA意识到大量RWD存在包含医疗器械经验，并在患者的治疗与管理过程中进行了常规的数据采集。对于临床治疗或居家治疗过程中采集到的数据，数据质量控制程度可能与临床试验中采集到的数据不同。即便如此，在特定情况下，RWD的质量可能足以用于使FDA了解或进一步了解器械在生命周期的不同时间点的风险受益特征。通过电子健康记录（EHR）、注册登记处和行政管理与医疗赔付数据采集到的RWD通常是为了非监管目的而采集的，可提供关于医疗器械使用性能和临床结局的新观点。本信息可供申请人用于证明符合监管要求，并帮助FDA制定监管决策。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 FDA’What We Do (http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm).

FDA已发布了关于上市前和上市后数据采集2、风险受益判定3、患者偏好信息4以及用于未满足医疗需求的医疗器械的快速上市等方面的指南，旨在简化新技术上市的流程，同时合理保证对医疗器械的安全性和有效性的评估。FDA还发布了计划并开始实施国家卫生技术评价系统（NEST）5，6，7，8，可利用RWD更快速地识别安全性问题，更好地理解器械用于临床医疗的风险受益特征。FDA认为，在适当利用的条件下，NEST也可能有助于缩短用于支持FDA监管产品的上市许可时限并达到上市后研究与报告要求的证据类型的时间和成本。

在常规临床实践中，器械往往会被用于尚未获得认可或批准的适应症。但是，从医疗实践中的所有器械使用中获得的知识往往无法实现，由于采集到的数据未经系统性表征、汇总和分析，无法可靠地用于监管决策。通过认识到RWE的价值——是理解和监管医疗器械的重要贡献因素，我们希望鼓励医学界从常规临床医疗中了解比我们当下更多的情况。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2上市前批准器械的上市前和上市后数据采集的平衡（http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm393994.pdf）。

3医疗器械上市前批准和重新分类中确定风险受益时需要考虑的因素（http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddevgen/documents/document/ucm517504.pdf）。

4患者偏好信息-自愿提交；上市前批准申请审评；人道主义器械豁免申请和重新分类申请；纳入决策概要和器械标签（患者偏好信息-自愿提交；上市前批准申请审评；人道主义器械豁免申请和重新分类申请；纳入决策概要和器械标签http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446680.pdf）。

5加强我国医疗器械上市后监督系统（http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRH Reports/UCM301924.pdf）。

6加强我国医疗器械上市后监督系统更新与后续步骤-2013年4月（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/CDRHPostmarketSurveillance/UCM348845.pdf）。

7加强患者治疗：构建国家医疗器械上市后监督系统（http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRH Reports/UCM435112.pdf）。

8国家医疗器械评价系统建议：将临床治疗与研究桥接的战略协调注册网络-2015年8月（http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHRe ports/UCM459368.pdf）。

FDA将使用本指南所述标准来评价RWD质量是否足以支持监管决策，包括生成有效的科学证据。9FDA只能依赖于有效的科学证据来确定是否可以合理保证器械的安全性和有效性。但是，如果在整个器械生命周期内，可以在临床相关时间间隔准确可靠采集RWD，则RWE可能会符合这一阈值。在适当条件下，RWE可用于支持新器械的许可或批准，或者扩展已上市器械的适应症。RWE也可用于补充此类许可或批准所需的总体证据。在上市前决策中，RWE也可能有其他的应用，尤其是用于推进RWD系统和分析方法。

此外，RWD汇总（例如：医疗器械注册登记）也可能是有用的，可作为上市后管理，适用于持续提供关于器械安全性监督的信息，并提供关于有效性的更多证据。长期以来，FDA已经将上市后管理用作降低上市前数据采集量的方法，同时确保仍然能够在合理水平上保证安全性和有效性达到法定标准。10FDA认为，在适当情况下，通过采用上市后管理来降低上市前数据采集量，可提高患者对安全、有效的医疗器械的可及性。11

在某些情况下，“传统”临床试验可能不切实际或过于具有挑战性。在开发并尝试开展高质量临床试验时，可能会出现关于治疗分配和其他类似挑战的伦理问题。在某些情况下，采用适当方法进行RWD分析可能会提供类似于传统临床试验采集并分析的信息，但信息特征类似于甚至优于传统临床试验采集到的信息。例如，使用登记注册内的随机暴露分配收集的RWD可提供充足数量的患者，用于有效的亚组分析，从而可以用于扩展器械的适应症。但是，并非所有RWD的收集和维护方式都具有足够的可靠性。因此，将根据对RWE的总体相关性和可靠性的评估标准来评价RWE是否适用于特定监管目的。如果申请人考虑将RWE用于满足特定的FDA监管要求，则申请人应通过申请前沟通咨询流程与FDA取得联系。12

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

9有效的科学证据定义为“来自完全对照研究、部分对照研究、没有匹配对照的研究和客观试验、有资质专家详细记录的病历，和已上市销售器械的重要人用经验报告中的证据，有资质专家据此可以公平而负责地得出结论，认为器械在其使用条件下，安全性和有效性具有合理保证。”根据器械特征、使用条件、警告与其他限制的规定和适用性、使用经验程度，所需的证据各不相同。”[21 CFR 860.7(c)(2)](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?FR=860.7)。

10 1997年的FDA现代化法案的最小负担规范：概念与原则，（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085999.pdf）。

11上市前批准器械的上市前和上市后数据采集的平衡，（http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm393994.pdf）。

12医疗器械申请的反馈请求：预申请计划和与美国食品药品监督管理局工作人员的会议（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf）。

1. **真实世界证据（RWE）**

RWE是广泛存在的，来源范围包括现有数据集中的观察性研究或者护理点采用的计划介入研究（经过或未经随机化）。13由于生成和解读RWD的方法在快速发展变化，所以本指南将不会详细说明可以使用的方法。但是，在审评RWE是否足以用于支持监管决策时，FDA将依靠科学可靠的方法来判定提交的RWE质量是否足以支持特定的监管决策。

临床试验旨在通过详细的资格标准和严谨设计的临床方案（由专门研究人员实施）来控制变异性。为了证明使用某种器械可以达到预期结果，试验需要加强监测和数据稽查。虽然建立器械性能的基线标准是有用的，但由于实际的挑战，临床试验的范围可能会很窄。与之相比，利用RWD的研究可以提供更广泛患者人群的信息，从而提供仅通过传统临床试验无法获得的信息。但是，现有RWD来源可能会存在固有偏倚，从而限制RWD用于推断医疗器械暴露与结局之间的因果关系的价值。因此，为了减少潜在偏倚，需要严谨的研究设计并且在访问、检索和分析RWD之前创建研究方案和分析计划，而无论是否已经收集（回顾性）或未来将要收集（前瞻性设计）RWD。RWD的方案和分析计划应说明传统临床试验方案和统计分析计划所涵盖的相同要素。在考虑将使用RWD的研究用于监管申报时，FDA建议使用申请前沟通咨询流程。

在考虑前瞻性研究设计时，应考虑到RWD采集方法和分析基础设施是否足以用于开展试验，如果不足，则是否可以对此进行修改。最后，对于采用前瞻性研究设计采集到的RWD，如果可以适当减少偏倚来源，则数据可被用于生成（或有助于生成）评估医疗器械性能所需的“证据链完备性”。

13 Sherman RE, Steven A, Dal Pan GJ et al.；真实世界证据-真实世界证据是什么，能告诉我们什么？NEJM，2016年12月；375；23

由于其性质，不同数据类型和来源的RWD的质量差异较大。同样，有很多种类型的FDA监管决策（涵盖了产品总生命周期（TPLC））所需证据水平各不相同。本指南未改变FDA的监管决策证据标准，并且在每种情况下，我们都将评价现有RWD质量是否足以用于正在考虑的监管决策。FDA认为，随着医疗机构中越来越多地使用电子数据系统，可以获得大量的RWD。但是，由于此类系统的质量差异较大，所以并非所有RWD本身都足以生成证据来支持FDA的监管决策。即便如此，RWD仍然可以为决策所需的证据链完备性提供有价值的贡献。此外，为了使用RWD，必须充分识别器械，其详细程度足以解决监管问题。例如，为了评价某一器械，可能需要器械唯一标识符（UDI）或序列号／型号来识别可能包含多个相似器械数据的RWD来源中的器械。

如果计划将RWE用于评价监管问题，那么重要的是，RWD不仅要符合第V章所述标准，还要采用公认的数据标准（即标准化文件格式和数据结构，利用标准变量和定义等）向FDA提交信息。其中包括讨论用于分析RWD以及评估临床相关差异和统计学意义的方法。

1. **可使用RWE的监管情况**
2. **使用RWE的一般考虑因素**

如果FDA得出结论认为，生成RWE之RWD的质量足以为某一监管决策提供信息或支持，则FDA将考虑使用RWE来支持医疗器械的监管决策。质量是否达到标准将取决于证据的监管用途。例如，特定的注册登记可能用于上市后监督，但不足以支持上市前合理保证安全性和有效性或实质等同性的判定。

对于病历记录之外的RWD来源，其收集或汇总通常是用于预定的非监管目的。例如，通常保留的医疗管理赔付数据是用于医疗计费／付款。患者支持机构提供的关于疾病的RWD来源可用于跟踪特定罕见或所知甚少的疾病的进展或结局。一个或多个专业协会协调提供的关于治疗的RWD来源可能会有多个目的，包括评估并跟踪总体结局、提供数据用于质量评估（QA）、用于性能改善（PI）行动或者提供关于特定疗法的风险预测和基准数据。因此，将RWD用于特定监管决策时，必须了解RWD的优点和局限性，以及质量对下列相关性和可靠性因素的影响。

RWD可能会被用作部分或所有必要证据，以了解TPLC不同时间点的医疗器械性能。RWD的部分使用目的可能包括以下情况：

* 生成假设，以便在前瞻性临床研究中进行检验；
* 作为历史对照、贝叶斯检验14中的先验、分层模型或混合数据合成的数据来源之一；
* 如有注册/登记或其他系统数据采集机制，则可将其用作并行对照组或临床研究相关的数据采集机制，以用于支持器械批准或许可；
* 作为证据来识别、证明或支持生物标志物的临床有效性；
* 作为证据来支持人道主义器械豁免、上市前批准申请（PMA）或重新分类申请的批准或授权；
* 用于支持《FD&C法案》第513(e)节或第(f)(3)节规定的医疗器械重新分类申请；
* 作为证据来扩展医疗器械标签（纳入额外的适应症）或者更新标签（纳入关于安全性和有效性的新信息）；15,16
* 用于公共卫生监督。通过持续监督，有时可能会发现表明医疗器械可能存在安全问题的信号。可以使用RWE来进一步细化此类信号，以便用于适当的纠正行动与沟通；17, 18
* 用于开展器械批准时要求的批准后研究，或者免于实施《FD&C法案》第522节规定的上市后监督研究；

14面向行业和FDA工作人员的指南：《医疗器械临床试验的贝叶斯统计学应用指导原则》，（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071121.pdf）。

15当我们谈论EvGen第II部分时，我们指的是：构建国家证据生成系统，（http://blogs.fda.gov/fdavoice/index.php/2016/04/what-we-mean-when-we-talk-about-evgen-part-i-laying-the-foundation-for-a-national-system-for-evidence-generation/）。

16行业指南：《通用/特定预期用途》，（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073945.pdf）。

17医疗器械上市后新出现信号的公开通知（“新出现信号”）-《面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》，（http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm479248.pdf）。

18加强患者治疗：构建有效的国家医疗器械监督系统，（http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRH ports/UCM435112.pdf）。

* 在某些情况下，可用于生成医疗器械报告（MDR）的总结报告；以及
* 提供上市后数据来代替部分上市前数据。
1. **21 CFR 812中试验用器械豁免（IDE）要求在RWD收集中的应用**

经IDE批准后可合法运输器械，用于开展器械研究，而无需遵照《FD&C法案》中针对商业销售器械的某些其他要求。根据21 CFR 812.1的规定，本文件的目的旨在“在符合公共卫生和安全保护以及伦理标准范围内，鼓励发现和开发预期用于人体的有用器械，并为此目的使科学研究者保有最大自由。”正如第812部分所述，IDE条例适用于所有医疗器械临床研究，以确定其安全性和有效性，但某些有限例外情况除外。在许多情况下，启动临床研究之前均需获得IDE批准。将临床研究定义为：“涉及一位或多位受试者的临床研究，以确定器械的安全性或有效性。”19

对于合法上市器械，收集RWD是否需要IDE则取决于具体情况。具体而言，如果器械在正常医疗实践中使用，则可能无需IDE。由于FDA不对医学实践进行监管，这可能包括将合法上市器械用于未经许可或未经批准的用途，只要该器械在合法医患关系条件下，由医疗从业者监督使用。20但是，如果收集数据的目的在于确定器械的安全性和有效性，且收集数据的过程会对治疗决策产生影响，则此类器械使用可能不在正常医疗实践范围内，因而可能需要IDE。例如，如果登记/注册的目的旨在确定已批准器械新预期用途的安全性和有效性，并且要求医生采用规定方式治疗特定患者或使用器械来生成数据，或者为了研究而开展的某些随访活动，则可能需要遵守IDE要求。由于RWD的收集与传统研究不同，因此我们建议您联系FDA了解是否需要IDE。

19参见21 CFR 812.3(h)。

20在合法医疗从业者与患者的关系范围内，FDA不会限制或干扰医疗从业者为患者开具处方或给予任何合法上市的器械以治疗任何疾病或病症的权限。《FD&C法案》（21 USC 396）第1006节。

如上所述，FDA不对医学实践进行监管，且其意识到在患者常规护理过程中采集RWD，可提供与已批准或许可器械的实际使用相关的信息。此类观察可能包括将医疗器械用于未经许可或批准的适应症而产生的RWD。如果此类RWD收集不影响器械使用，且在正常医疗实践中使用该器械，则可能无需IDE。例如，对现有RWD的回顾性分析（涉及将器械用于未经许可或批准的适应症）通常无需IDE。在此类情况下，可根据临床医生当时的医疗判断，按患者最佳利益做出治疗决策。但是，如果计划开展的此类分析会影响患者治疗，则研究可能需要遵守IDE要求。

针对某项RWD收集活动或使用，如果申请人或机构审查委员会（IRB）不清楚IDE条例是否适用，则申请人或IRB应联系FDA。如果需要有IDE批准，则FDA将以最小负担方法，与IDE申请人一同努力高效收集优质RWE。应注意，无论21 CFR 812的适用性如何，RWE的生成均应遵守关于21 CFR 56（IRB审查）、21 CFR 50（知情同意）和21 CFR 54（财务披露）的FDA法规，以及关于人类受试者保护的其他联邦、州和地方法规。

1. **RWD的特征**

FDA认为RWD类型无优劣之分。申请人应根据回答特定监管问题的能力情况来选择适当的RWD来源。无论RWD来源于纸质版或电子版病历；行政管理数据库；经提取、合并且保存于疾病或治疗专用数据库（即注册/登记）还是通过其他方式采集并合并，与可验证的源文档相比，RWD的准确性是关键所在。可验证的源文档（包含RWD要素）包括但不限于：纸质版或电子版住院和门诊医疗记录和病历、诊断实验室和影像学数据、患者偏好信息、患者报告的诊疗结果、UDI和其他器械标识符，以及医疗器械内保存的医疗器械性能数据（如自诊断、错误代码和患者诊断/治疗）。对个别源数据验证的要求和需求取决于具体监管问题以及对此类来源的数据质量的全面了解。

为了确定RWD用于监管决策的适用性，FDA将评估数据来源及其特定要素的相关性和可靠性。该评估将用于确定RWD来源和拟议分析是否能够生成足够可靠的证据，以便用于给定监管目的。关于证据是否具有足够相关性和可靠性的判断，在部分程度上，将取决于做出特定监管决策所需达到的质量水平。针对所有数据来源和监管决策，FDA将通过对相同因素的评价来评估RWD。如果RWE有多个RWD来源，则将分别对每个RWD来源进行评价，然后进行汇总评价以确定RWD的相关性和可靠性。在开发新RWD来源时，建议咨询FDA和其他利益相关方，以确保在初始设计中考虑相关性和可靠性。

1. **相关性**

通过评价以下概述的几个因素，对RWD、RWD来源和结果分析的相关性进行了评估。此类因素有助于确定数据是否部分或全部充分考虑了适用的监管问题或要求。应通过受理前沟通流程与FDA商讨关于RWD对特定情况适用性的问题。21可在监管提交之前（如通过预提交过程）或监管审查过程中评估用于监管决策RWD的相关性。通过总体相关性评估，应能够确定现有RWD来源是否足以评价受监管器械性能（作为唯一来源或部分证据来源）。

由于RWD来源通常是为非监管目的而开发（如用于记录治疗的EHR，或提交行政管理与医疗索赔数据中的保险理赔），因此FDA将评估现有RWD来源所包含的单个数据元素是否足以用于监管目的。数据应尽可能准确、完整、并具有适当范围，以便解决手头问题（即数据充分性）。还可以对患者层面特定关注结局（如卒中或大出血）的审查或判定需求进行评估。对RWD的分析与解读，必须具备预定义的公共数据元素集、公共定义框架（即数据词典），以及数据元素收集和结局分析的预先指定时间间隔，这一点至关重要。在评估RWD的相关性时，如有必要，FDA还会考虑通过链接至其他数据源对现有RWD进行补充的能力，以提供额外数据或验证性数据（如EHR和/或行政管理索赔数据）。

在确定RWD是否适用于监管用途时，FDA评估的重要相关因素包括但不仅限于：

* RWD包含足够细节，以收集器械使用、接触、和相关人群的关注结局（即适用于手头问题的数据）；
* 当采用有效且适当的分析方法时，可供分析的数据元素可以解决指定问题（即数据适用于合理的临床和统计学分析）；以及
* 所提供的RWD和RWE可通过知情的临床/科学判断进行解释。评估该因素的重要考虑因素包括：

21《医疗器械提交反馈请求：预提交程序，与食品药品管理局工作人员举行会议：面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》，（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf）。

* 器械在真实世界人群中的使用是否具有数据源中收集的代表性，以及是否可推广到受评价的相关人群；
* RWD来源是否在区域、国家（或地区）和/或国际上使用；
* RWD来源中收集的患者接触器械的总体百分比；
* 使用的验证方案和结果数据，用于评价RWD来源如何更好地反映患者群体经验；
* RWD研究设计、研究方案和/或分析计划是否适用于解决监管问题，并能够及时完成；
* RWD是否包含可收集特定器械识别信息的要素（如器械唯一标识符）；
* RWD中是否充分收集了患者病史和既往疾病，以及随访信息是否足以用于评价所研究的问题（如行政管理索赔数据是否有足够的医保覆盖连续性）；
* 是否收集了充足的数据元素，以校正可能影响相关接触或关注结局的干扰因素；
* 进行的任何联系是否具有科学上的适当性，并考虑到不同来源编码和报告之间的差异；
* RWD来源的报告时间表，包括数据库关闭和开放之间的时间间隔以及报告期时长；
* 将RWD来源用于确定基于结局的质量评估、经验证的风险预测模型、信号检测、性能改进、基准测试和其他具有临床意义的用途的既往文件记录（如同行评审出版物或实践指导原则）；
* 所收集的数据元素是否足以评估结局（包括判定，如有必要）；以及
* 补充数据来源是否可用，是否足以提供知情决策所需的任何缺失信息或证据。
1. **可靠性**

通过评价以下概述的几个因素，对RWD、RWD来源和结果分析的可靠性进行了评估。在RWD的可靠性评估中，FDA考虑的主要因素包括：如何采集数据（数据获取）、数据采集和分析过程中是否有适当的人员和流程来充分保证最大程度降低了偏倚，以及数据是否达到了适当的质量和完整性（数据保证）。另外，如上文第III节所述，应首先确定RWD分析方案。FDA将考虑现有的数据获取、数据保证和分析方法是否适用于评价的某一RWD来源及其数据。

1. **数据获取**

为确保RWD的可靠性，必须制定操作手册或其他文档，以便预先确定需要采集的数据要素、数据要素定义（即数据词典，以提供通用定义框架）、数据集合与记录方法（例如：通用病例报告表、可验证来源的摘要），以及数据要素采集的相关时间窗口（即通用时间框架）。有些RWD来源（如EHR或赔付数据）可能不符合上述所有特征，但仍然具有充足可靠性，足以用于支持监管决策。在做出判定时，FDA考虑的因素包括但不仅限于：

* 研究中心是否已经做好准备工作，可以全面、准确采集RWD（例如：是否有已确定的流程、研究中心培训与支持以及合格人员）；
* 是否使用了通用数据采集表；
* 是否使用了通用定义框架（即数据词典）；
* 对于关键数据点的采集，应遵守通用时间框架；
* 制定与RWD收集或检索相关的研究计划、方案和/或分析计划的时间安排；
* 数据要素采集的来源和技术方法（例如：病历摘要、定点照护录入、EHR整合、UDI采集、来自器械的数据记录、与赔付数据的链接）；
* 患者选择与入组标准是否可以尽量降低偏倚并确保是具有代表性的真实世界人群（例如：All-comer设计、患者连续入组）；
* 数据录入的及时性、传输和可用性；以及
* 是否建立了必要且适当的患者保护（例如：保护患者隐私的方法、经审评IRB判定需要知情同意的必要性，以及遵守FDA法规）。
1. **数据保证-质量控制**

为确保RWD和RWE来源的可靠性，数据质量控制是至关重要的。通过遵循已发布的登记注册建议（如医疗质量管理局、以患者为中心的结果研究机构22、国家医疗器械注册工作组23和监管机构论坛（IMDRF）注册工作组24的建议），通常可以提高RWD质量。但是，对于RWD的某些来源（例如：行政管理和医疗赔付数据库或EHR），可能没有既定的数据质量控制流程并且无法全面实施或遵循上述建议。当考虑用于监管目的的RWD来源时，重要的是考虑到用于确保数据质量的任何方法和系统。应按照为数据源本身制定的数据QA计划和规程来评价潜在的RWD来源。由于RWD来源评价不一定能允许具体项目数据来源的验证，所以需要考虑的重要因素包括：

* 数据元素群体的质量（例如：是否摘自可验证的来源以评估转录错误或通过数据提取算法自动填充）；
* 为保持完整性和一致性，遵守来源验证规程以及数据采集与记录规程；
* 特定分析（包括校正混淆因素）所需数据的完整性（即：尽量减少缺失值或超出范围值）；
* 跨中心和随时间变化的数据一致性；25

22评价患者结局的AHRQ登记册：用户指南（第3版）第1卷第11章《数据收集和质量保证》，第2卷第25章《质量评估》。(http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&mp=1&productID=1897)

23来自于医疗器械注册工作组和医疗器械流行病学网络的报告。国家医疗器械评价体系建议。将临床治疗与研究桥接在一起的战略协调注册网络-2015年8月。可登录以下网址获取：http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/office of medical products andtobacco/cdrh/cdrhreports/ucm 459368.pdf.2016年8月6日访问。

24 IMDRF登记注册基本原则。可登录以下网址获取：http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/commonsults/imdrf-cons-essential-principles-151124.pdf.2016年8月3日访问

25注册研究的PCORI原则http://www.pcori.org/sites/default/files/Standards-in-the-Conduct-of-Registry-Studies-for-Patient-Centered Outcomes-Research1.pdf

* 针对参与研究中心的数据采集与数据词典的使用情况，对正在进行的培训项目进行评价；
* 对研究中心和数据监测情况进行评价；以及
* 采用数据质量核对程序。

为了实现医疗数据在其他分析中的利用，通常需要进行数据清理和交叉引用。此类技术可以确认数据的内部一致性并发现缺失值，但不能全面判定数据的准确性和真实性。在传统临床研究中，为了验证数据的准确性和完整性，通常关键一步是将数据与源文件进行核对比较。通过各种方法进行的研究监测（如远程监测）也起着重要的作用。26对于预期用于监管目的的RWD，此类数据验证活动也同样重要。

无论采集RWD的最初目的是什么，均应在数据源设计和开发阶段建立关于数据采集和质量保证的要求，以优化数据的可靠性、质量和有用性。应在详细的管理标准操作规程（SOP）手册中明确定义数据平台（如登记注册）使用的数据采集规程。在使用RWD实施回顾性研究时，为确保数据质量，标准化规程是至关重要的（可确保采用统一的系统方法来采集并清理数据）。例如，对于难以稽查的数据平台（如登记注册），基于风险的质量保证和监测计划的“质量体系方法”是可采用的实用策略。对于考虑将RWD用于监管目的的RWD来源组织或实体，应保留关于依从于RWD来源的既定数据质量保证和质量控制政策与规程的评估记录。

1. **RWE使用示例**

以下案例来自于将RWE用于支持监管决策的实际使用。下文举例不能代表RWD的所有潜在用途或来源的全面列表，但说明了RWE可能用于支持监管决策的部分情况。

1. **扩展适应症**

美国心脏病学会（ACC）于1997年成立了国家心血管数据登记处（NCDR），旨在“探索通过使用临床数据来改善心血管疾病治疗的策略”。此类注册登记旨在帮助参与者衡量、设定基准并改善心血管疾病的治疗。具体来讲，诊断用心导管插管与经皮冠状动脉介入注册登记（Cath-PCI注册登记）“评估了接受诊断用心导管插管和/或经皮冠状动脉介入（PCI）手术的心脏病患者的特征、治疗和结局，衡量了对ACC/AHA临床实践指导原则建议、手术性能标准和冠状动脉血运重建的相关使用标准的依从程度”。作为采集RWD的、针对常规临床实践治疗中接受已批准或许可器械治疗患者的登记注册项目，即便生成了大量的RWD用于支持已认可或批准适应症之外的使用，也无需IDE。可以使用来自于这一登记注册的RWD来验证是否有机会扩展登记注册中采集到的器械标签。如果制造商希望扩展适应症，则此类RWD可提供充足的证据支持（具体取决于具体器械、适应证和分析）。

26临床研究监督：基于风险的监督方法（注册研究的PCORI原则）（<http://www.pcori.org/sites/default/files/Standards-in-the-Conduct-of-Registry-Studies-for-Patient-Centered-Outcomes-Research1.pdf>）。

另举一例，有一种第III类器械，由于设计方面的技术进步，其临床可接受的用途扩展至已批准的适应症之外。很少有已发表的数据可用于支持新适应症的安全性和有效性的合理保证。为了解决新适应症缺乏支持数据的问题，相关医疗协会建立了国家注册登记处，以采集在参与机构植入了该器械的所有患者的安全性和有效性信息。该登记还使用了经过确认的匹配算法，可将登记注册记录与管理用医疗赔付数据相关联，用作补充数据集来采集长期结果。在获得IDE申请批准后，使用注册登记数据的采集与分析基础设施进行了研究，研究重点是将器械用于已批准的适应症之外的用途，并要求进行变更以采集特定随访数据（标准治疗中未进行此类活动）。FDA希望RWD的质量足以解决重要安全性问题，并支持该器械的标签变更或其他监管决策。

1. **上市后监督研究（第522节）**

根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第522节，FDA已经发布了与第II类器械的患者安全性问题研究相关的一系列上市后监督研究指令。此类522指令包括了来自于不同制造商但预期用途、设计和其他特征均相似的多种器械，因此监督问题是相同的。为遵守指令，诸多制造商决定就这一领域与临床专业协会合作，并与FDA合作建立患者注册登记，以便收集所需数据来解决公共卫生问题。无需IDE是因为522指令侧重于按标签使用的器械。建立的注册登记可用于采集所有该疾病患者的RWD，包括使用相关器械、其他器械和通过医疗管理接受治疗的患者。制造商能够共享对照产品组（包括未使用相关器械的治疗）。此外，在设计之初，注册登记就是用于生成监管质量的RWD并达到改善研究和质量的目的，所以数据质量检查和电子控制是初始设计与实施的一部分。由于这一注册登记的开发流程需要花费大量时间，所以FDA愿意批准制造商延期对522指令做出回应，只要进度仍在不断推进即可。注册登记的设计保证了还可以将注册登记（以及其他的方案和其他传统研究操作要素）用于实施上市前研究，以便支持未来的上市后申请。

1. **作为批准条件的批准后器械监督**

通常来讲，永久性植入物可供患者使用的时间要远远长于上市前临床试验的合理时间。例如，在一项试验中，可对患者随访至植入后2年，而无法提供该植入器械的7至10年寿命内的数据。传统上看，FDA会要求延长对上市前患者队列的随访，并进行其他的新入组研究，以采集数百至数千名患者的信息，随访期可持续至植入器械的整个寿命。有些临床专业协会已经建立了注册登记，可以采集接受此类器械的患者RWD。FDA已经与制造商和专业协会一同评价了此类注册登记，并且发现就特定健康结局而言，具有可靠性。如果有充足的RWD能够解决批准后研究（PAS）要求的问题，那么FDA可以发布有条件批准，并要求采集/上报关于器械的RWD。

例如，新突破的第III类医疗器械已获得批准（基于前瞻性随机对照临床试验数据）。在PMA审评流程的早期，制造商就开始考虑上市后承诺，并开始与FDA和利益相关方进行讨论。启动了一项登记注册，其生成的RWD符合FDA数据要求和其他要求。由于新的登记注册建立的非常早，足以收集关于自器械批准起接受器械的所有患者的信息，所以FDA可以提供有条件的早期器械批准，只需在上市后条件下进一步可靠收集并上报RWD。自此，此项注册登记被用于a）采集后续的类似设计和适应症的器械的监督数据；b）采集并回顾性地分析所有器械使用RWD，以支持适应症的新扩展；c）基于新器械或已批准器械的新一代产品的IDE，支持嵌入式前瞻性临床研究。对于注册登记的一般数据采集活动，无需IDE，因为其中采集了关于已批准的医疗器械的所有使用数据，并且不会影响治疗决策和/或患者接受的后续治疗。对器械使用（用于已批准的适应症之外）RWD的回顾性分析无需IDE，原因是治疗决策不会受到预期的未来分析的影响，但由于人类受试者保护问题，所以IRB进行了审评。但是，如果基于登记注册来研究某一新的、未经批准的重大风险器械，临床研究的前瞻性入组则将需要IDE。与之相似，对于已批准器械的新适应症，前瞻性、非观察性临床研究可能也会需要IDE（取决于风险判定）。

1. **对照组**

对于与前一代器械和其他制造商的其他类似器械相比有重大技术变更的新一代医疗器械，制造商在开发过程中联系了FDA。FDA判定需要提供临床证据以支持该器械修订的批准决策。现有注册登记可采集用于这一相似预期用途的所有医疗器械的使用数据。制造商设计了一项临床研究，比较了新器械与已注册登记的非随机并行对照组的使用情况。按照本指南引用的因素，FDA和制造商对现有注册登记进行了评价，并且发现其足以提供关于对照人群的充分可靠且相关的RWD，因此制造商无需从此类患者中采集额外数据或以任何方式影响其临床治疗过程。根据已批准的IDE，入组了使用试验用器械的患者。但是，对照组患者不属于IDE的一部分，原因在于他们已经入组了关于收集FDA已批准器械RWD的国家注册登记，其治疗不受现有研究的影响。

1. **补充数据**

FDA会时常发现与已上市医疗器械的安全性相关的问题，而上市前试验中未检出这一问题。如果已经通过系统的方式采集RWD，FDA会综合使用此类RWD以及病例报告、出版物、不良事件报告、设计和非临床数据以及FDA可获得的其他来源信息，以便对问题严重程度、促发因素、受影响人群和替代疗法有更好的认识。事实证明，增加RWD非常具有价值，其可用于制定行动方案，以便在此类情况下最大程度地保护公共卫生。

以正在接受新适应症审评的某一第III类器械为例。制造商提供了来自前瞻性临床试验的数据，然而随访信息有限，且对照组的数据不足，因而难以解读结果。但是，现有的注册登记已经收集并报告了关于对照治疗的RWD。注册数据可用作补充并有助于解读临床试验数据，以便FDA做出适当的监管决策，而无需额外的临床试验数据。如果没有RWE，则可能会有更多研究受试者暴露于风险受益平衡情况可疑的器械。在此情况下，应尽快做出最终决策，在保护受试者健康的同时，还可以促进开发新的医疗器械设计。

1. **客观性能标准和性能目标**

客观性能标准（OPC）是指从临床研究和／或注册登记的历史数据得出的数值目标值，FDA可采用二分法的方式（合格／失败）将其用于安全性或有效性终点的审评与比较。27通常来讲，在器械技术已经足够成熟时，可以在某一类器械的公开信息或来自所有可用研究的汇总信息的基础上制定OPC。与OPC相似，性能目标（PG）是指数值，FDA认为其足以用于评价试验用器械的安全性和／或有效性终点。但一般而言，PG使用的器械技术的发展或成熟程度不及OPC，并且用于生成PG的数据的可靠性也不及OPC。对于难以研究的患者人群或者如果没有任何临床均势可用的情况，则可以考虑使用PG。通过具有充分相关性和可靠性的RWD来源，可以适用适当的统计方法（例如：受试者水平的meta分析）来构建PG。随着时间推移和技术发展，可以使用RWD来更新OPC或PG。

27如需了解关于OPC和PG的更多信息，可参见《医疗器械关键临床研究的设计考虑因素-行业、临床研究者、机构审查委员会和美国食品药品监督管理局工作人员指南》。http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.pdf）。

1. **术语表**

为使读者了解本指南使用的特定术语，提供了下列定义。下列定义并不意味着对《联邦食品、药品和化妆品法案》、相关法典或法规，以及其他联邦、州或本地法律或其他指南文件使用的类似词语或词组的新解读或阐述说明。

* **偏倚**-“偏倚是指研究及其数据的设计、实施、分析、解读、发表或审评过程中的任何系统性错误，可导致错误地估计治疗对疾病的疗效。这一系统错误是下列各项中的缺陷所致：选择研究参与者的方法、数据收集规程、关于如何发布和是否发布结果的决定。此类缺陷可导致观察到的研究结果不同于“真实”结果。可通过下列方式尽量减少偏倚：适合于研究假设的研究设计，以及建立有效、可靠的数据采集规程并对其进行严格监测。”28
* **混淆**-“由于指定为混淆因素的第三个变量的影响，导致观察到某一暴露或治疗与结局之间的非因果关系的情况。混淆因素变量应与研究中的治疗和结局均相关。由于确实存在这一关系（虽然不是因果关系），所以混淆与偏倚是明显不同的。”29
* **电子健康记录（EHR）**-“符合国家认可／使用的互操作性标准的个人健康相关信息的电子记录，由多家医疗机构的授权临床医师和工作人员负责创建、管理和咨询。”30
* **电子病历（EMR）**-“个人健康相关信息的电子记录，由一家医疗机构的授权临床医师和工作人员负责创建、收集、管理和咨询。”31

28 JM Last.A dictionary of Epidemiology (3rd edition).New York: Oxford University Press, 1995) (M Szklo & FJ Nieto.Epidemiology: Beyond the basics.Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc., 2000

29 L Gordis.Epidemiology.Philadelphia: WB Saunders, Co., 1996

30国家卫生信息技术联盟向国家卫生信息技术协调员办公室提交的关于定义关键卫生信息技术术语的报告，2008年4月28日。（http://www.himss.org/national-alliance-health-information-technology-report-office-national-coordinator-health）。

31国家卫生信息技术联盟向国家卫生信息技术协调员办公室提交的关于定义关键卫生信息技术术语的报告，2008年4月28日。（http://www.himss.org/national-alliance-health-information-technology-report-office-national-coordinator-health）。

* **介入研究**-“参与者被分配接受一次或多次介入（或不介入），以便研究人员可以评价介入治疗对生物医学或健康相关结局影响的临床研究。按研究方案确定分配。参与者可能会接受诊断、治疗或其他类型的介入。”32
* **大型简单试验**-“大型简单试验（LST）是指一种随机临床试验（RCT），在理想情况下，适用于解答很多重要的临床问题，并且由于通常可以解答关于更广泛患者群体的一个或两个问题，所以比其他大型RCT的效率更高且成本更低。LST有较大的样本量和统计学把握度，可检出临床相关治疗作用，提供明确结果并尽量减少随机误差的影响。”33
* **医疗行政管理赔付数据**-“赔付数据来自个人使用的医疗系统[和医疗机构对该治疗的报销]。”34
* **医疗器械注册登记**-“一种组织化系统，可持续不断收集与常规临床治疗相关的数据、评价有意义的结局并且以合理规模全面涵盖了器械的暴露人群（例如：国际、国家、地区和卫生系统），主要目的是提高患者治疗质量。”35
* **医学公认的标准疗法**-“医学公认的标准疗法是指医学专家公认的适合于特定类型疾病或病情的治疗或规程，并且是医疗专业人士的常用疗法。医学公认的标准疗法通常已发表于同行审评期刊或者经过专业医学协会的某种形式的认可。此类公认标准疗法的证据基础各不相同。”36
* **观察性研究**-“该研究不涉及研究者的任何介入（实验或其他方式）；例如：一种研究健康状况的变化与其他特征的变化之间关系的群体研究。大部分的分析流行病学设计（值得注意的是病例对照研究和队列研究）均属于观察性研究，因为研究者只进行观察而不采取介入措施，只进行记录、分类、计数并分析结果。”37

32 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary

33项目：大型简单试验；临床试验转化计划（<https://www.ctticlinicaltrials.org/projects/large-simple-trials>）。

34 Strom, Brian. Pharmacoepidemiology.Chichester, England: John Wiley and Sons, 2005.

35 IMDRF注册登记基本原则。可登录以下网址获取：http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/commonsults/imdrf-cons-essential-principles-151124.pdf。2016年8月3日访问

36涉及标准治疗干预的研究中的伦理审评与监督问题：医学研究所2015研讨会（https://www.nap.edu/read/21668/chapter/1）。

37 Dictionary of Epidemiology (6 ed.) Oxford Reference http://irea.ir/files/site1/pages/dictionary.pdf.

* **上市后监督**-“上市后监督是以主动、系统、科学有效的方式采集、分析并解读关于已上市医疗器械的数据和其他信息的过程。”38
* **范式临床试验（PCT）**-是指“主要目的是向决策者提供关于个体或群体层面的生物医学或行为健康介入的受益、负担和风险的比较平衡”的临床试验。39
* **前瞻性研究**-“前瞻性研究设计（也被称为并行队列研究）在研究开始时确定相关原始人群，并于该时间点以后收集暴露／治疗和结局数据。‘研究开始’定义为关于特定研究问题的研究方案启动的时间。”40
* **真实世界数据（RWD）**是指从各种来源常规收集的与患者健康状况和／或医疗服务相关的数据。
* **真实世界证据（RWE）**是指通过分析RWD得出的关于药物产品的使用以及潜在受益或风险的临床证据。
* **注册登记**-“是一种组织化系统，采用观察性研究方法来采集统一数据（临床和其他），以便评价按某一疾病、病情或暴露定义的人群的特定结局，可用于一项或多项预定的科学、临床或政策目的。”41
* **回顾性研究**-“回顾性研究设计（也被称为*回顾性队列研究、历史队列或非并行前瞻性研究*）通过历史数据（即研究启动之前生成的数据）定义人群并确定暴露／治疗。在研究启动时，就已经确定相关变量和结局。有些研究采用了并行和回顾性队列的综合设计，其中通过现有客观记录（例如：医疗记录、赔付数据）确定暴露／治疗，并会在未来继续进行随访和结局测量。”42

38 21 CFR 822.3

39改编自Califf R和Sugarman J; Exploring the Ethical and Regulatory Issues in Pragmatic Clinical Trials; *Clin Trials*, 2015 Oct;12(5):436-41. doi: 10.1177/1740774515598334。电子版，2015年9月15日

40 JM Last.A dictionary of Epidemiology (3rd edition).New York: Oxford University Press, 1995) (M Szklo & FJ Nieto.Epidemiology: Beyond the basics.Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc., 2000

41《评价患者结局的注册登记：用户指南》

（https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/420/1897/registries-guide-3rd-edition-vol-1-140430.pdf）

42 JM Last.A dictionary of Epidemiology (3rd edition).New York: Oxford University Press, 1995) (M Szklo & FJ Nieto.Epidemiology: Beyond the basics.Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc., 2000

* **监督**-“监督是关于采集、分析、解读并发布描述性信息的一项连续、系统的流程，旨在监测健康问题。”43
* **传统临床试验**-传统临床试验通常是指在专门的研究机构、对特定人群开展的试验。往往采用可控制变异性并确保数据质量的各种措施，例如：详尽的合格性标准、详细的病例报告表（不同于普通的医疗记录）、强化监测和稽查（以确保严格遵守研究规程）以及严格精准的数据采集。通常还投入了大量的精力来确保治疗依从性，并避免采用可对随机治疗疗效造成影响的伴随治疗。

43 JW Buehler.Surveillance (Ch. 22) pages 435-458 in KJ Rothman & S Greenland (editors) Modern Epidemiology 2nd edition.Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.