

构建博鳌乐城创新药械真实世界数据研究体系：基于我国首个使用境内真实世界数据获批上市的医疗器械研究的探讨



任燕^{1,2}, 梁远波³, 刘密密⁴, 林尤海^{2,5}, 林凯^{2,6}, 谭婧^{1,2}, 王雯^{1,2}, 李玲^{1,2}, 刘艳梅^{1,2}, 贾玉龙^{1,2}, 姚明宏^{1,2}, 邹康^{1,2}, 陈蔚⁴, 瞿佳³, 孙鑫^{1,2}

1. 四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041)
2. 博鳌乐城真实世界数据研究创新中心(海南琼海 571435)
3. 温州医科大学附属眼视光医院(浙江温州 325027)
4. 博鳌超级医院国际眼视光眼科中心(海南琼海 571435)
5. 海南省药品和医疗器械审评服务中心(海口 570216)
6. 海南省博鳌先行区药品不良反应监测中心(海南琼海 571435)

【摘要】 2019年,国家出台《支持建设博鳌乐城国际医疗旅游先行区的实施方案》,允许将国外已上市、临床急需的创新药械作为特许医疗产品在博鳌乐城医疗机构使用;在其实际使用过程中产生的真实世界数据,可采用科学严谨的方法转化为证据用于药械监管决策。2020年3月,我国首个使用境内真实世界数据的医疗器械产品获批上市,表明博鳌乐城真实世界数据应用已取得了初步成功,为促进我国基于真实世界证据支持医疗器械监管的实践提供了重要经验。为此,本文对我国首个使用境内真实世界数据获批上市的医疗器械研究进行总结分析,探讨博鳌乐城创新药械真实世界数据研究体系建设相关问题,旨在为未来的研究提供参考。

【关键词】 博鳌乐城;真实世界数据研究;医疗器械;监管决策

Exploration and practice of real-world data studies on innovative medical products in Boao Lecheng: analysis based on Chinese first case of approved medical device using domestic real-world data

REN Yan^{1,2}, LIANG Yuanbo³, LIU Mimi⁴, LIN Youhai^{2,5}, LIN Kai^{2,6}, TAN Jing^{1,2}, WANG Wen^{1,2}, LI Ling^{1,2}, LIU Yanmei^{1,2}, JIA Yulong^{1,2}, YAO Minghong^{1,2}, ZOU Kang^{1,2}, CHEN Wei⁴, QU Jia³, SUN Xin^{1,2}

1. Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P.R.China
2. Real World Data Research and Innovation Center of Boao Lecheng, Qionghai 571435, P.R.China
3. The Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, P.R.China
4. International Eye Center, Boao Super Hospital, Qionghai 571435, P.R.China
5. Center for Drug and Medical Device Reevaluation, Medical Products Administration of Hainan Province, Haikou 570216, P.R.China
6. Center for Adverse Drug Reaction Monitoring of Boao, Qionghai 571435, P.R.China

Corresponding author: SUN Xin, Email: sunx79@hotmail.com; QU Jia, Email: 13806898805@163.com; CHEN Wei, Email: chenwei@eye.ac.cn

【Abstract】 In 2019, the national government issued the document "Implementation Plan for Supporting the Construction of the Boao Lecheng International Medical Tourism Pilot Area", which allowed the use of innovative drugs and medical devices in medical institution of Boao Lecheng. These medical products had been designed to meet urgent clinical requirements and had been approved by regulatory authorities overseas. Through the use of these medical products, real-world data were generated in the routine clinical practice, based on which real-world evidence might be produced for regulatory decision-making by using scientific and rigorous methods. In March 2020, the first medical device

DOI: 10.7507/1672-2531.202007133

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号: 2017YFC1700406和2017YFC1700400); 四川省青年科技创新研究团队(编号: 2020JDTD0015); 四川大学华西医院学科卓越发展1-3-5工程项目(编号: ZYFC08003); 国家药品监督管理局“上市后药品的安全性监测和评价方法研究项目”(编号: HX-H2003033)

通信作者: 孙鑫, Email: sunx79@hotmail.com; 瞿佳, Email: 13806898805@163.com; 陈蔚, Email: chenwei@eye.ac.cn

product using domestic real-world data was approved, suggesting that the real-world data initiative in Boao Lecheng achieved initial success. This work also provided important experience for promoting the practice of medical device regulatory decision-making based on real-world evidence in China. Here, we shared the preliminary experiences from the study on the first approved medical device product and discussed the issues on developing a real-world data research framework in Boao Lecheng in attempt to offer insights for future studies.

【Key words】 Boao Lecheng; Real-world data studies; Medical device; Regulation decision making

近年来,我国启动了真实世界数据研究用于创新药械评价与监管的探索与实践。其中,海南博鳌乐城真实世界数据研究已成为该领域实践的典型代表。2018年,国务院先后赋予海南省政府对先行区临床急需进口医疗器械和药品审批权的独特政策^[1,2]。为做好临床急需进口药械政策的实施,海南省政府先后发布了《海南博鳌乐城医疗旅游先行区临床急需进口医疗器械管理暂行规定》等配套文件^[3]。2019年3月,海南省药监局成立“321”专项办公室,开展临床真实世界数据研究工作;6月20日,国家药监局与海南省政府共同宣布临床真实世界数据应用试点工作正式启动;9月,国家发展改革委等四部委联合发布《关于印发〈支持建设博鳌乐城国际医疗旅游先行区的实施方案〉的通知》,明确提出:可以在博鳌乐城国际医疗旅游先行区开展真实世界临床数据应用研究,对先行区范围内临床急需少量进口药品、医疗器械的符合要求的临床使用数据,可以用于进口药品、医疗器械注册申请。同月,海南省政府办公厅和国家药监局综合司联合印发《海南博鳌乐城先行区临床真实世界数据应用试点工作实施方案、领导小组方案及专家工作组方案》。

2020年3月,我国首个使用境内真实世界数据的医疗器械产品—“青光眼引流管”获批上市^[4],表明博鳌乐城真实世界数据应用已取得了初步成功,为促进我国基于真实世界证据支持药械监管的实践提供了理论依据和实践经验。本文基于青光眼引流管的真实世界数据研究总结了初步经验,为进一步实施和开展博鳌乐城真实世界数据研究提供借鉴。

1 博鳌乐城创新药械真实世界数据研究体系的初步构建与应用

1.1 博鳌乐城医疗旅游政策与诊疗环境

根据国家发展改革委等四部委联合发布的《关于印发〈支持建设博鳌乐城国际医疗旅游先行区的实施方案〉的通知》,博鳌乐城容许开展真实世界临床数据应用研究用于进口药品、医疗器械的注册

申请^[5]。博鳌乐城的医疗机构接受来自全国各地需要采用特许医疗药械诊疗的患者,其临床专家也来自全国各地,患者以医疗旅游的方式,在此经临床医生处方,接受医疗药械治疗,常规出院后回当地医院进行复查和随访。

1.2 博鳌乐城创新药械真实世界数据的产生过程

博鳌乐城真实世界数据来自于在乐城医疗机构接受诊疗的全国各地患者。但整个全过程数据不只是在乐城医疗机构的就诊数据,而是跟随患者的全链条健康信息,包含从患者居住地到乐城医疗机构经过知情同意并接受诊疗,再到患者出院回居住地进行随访的全过程数据。

按照患者在居住地医疗机构就诊,由主治医生推荐,被招募至博鳌乐城医疗机构使用特许医疗药械的过程,数据来源可分为3部分:①患者在乐城医疗机构接受诊疗期间产生医院电子病历数据,以及患者接受的特许药械信息和其他患者自报信息;②患者在居住地产生的相关诊疗数据,以及离开乐城回到居住地产生的随访数据;③上报给海南博鳌药监部门保存的特许药械信息和不良事件报告信息。

1.3 探索构建博鳌乐城创新药械真实世界数据研究模式

博鳌乐城真实世界数据研究是以目的为导向的研究,其核心要义是:在高质量系统化顶层设计基础上,通过系统收集患者在使用特许药械的过程中产生的真实世界临床数据,并进行科学分析,最终形成可用于特许药械注册的临床评价证据。构建适用于博鳌乐城的真实世界数据研究体系是成功的关键。经过初步探索,博鳌乐城真实世界数据研究体系形成了3个关键特征:①博鳌乐城是在以医疗旅游为特定环境下开展,患者招募、诊疗和随访与常规的诊疗体系存在较大差异。环境的复杂性决定了研究本身的复杂性,同时也导致了数据产生的多样性。因此,博鳌乐城真实世界数据研究与常规单独依靠医院电子病例/健康数据为基础的真实世界数据研究在总体思维框架上存在较大差异;②医疗器械临床评价面临各种特殊因素和挑



图1 博鳌乐城真实世界数据研究模式

战,比如医疗器械的特异性、操作者学习曲线等因素、技术难度等因素,现有的医院电子病历数据无法完全解决这些问题。结合博鳌乐城的特点和医疗器械产品的特殊性,构建登记数据库是目前最有效的建立博鳌乐城真实世界数据研究数据系统的首选;③研究本身及数据库体系构建的复杂性在较大程度上为博鳌乐城真实世界数据研究带来了挑战。传统临床试验模式是在严格控制的条件下,严格地筛选患者进行的研究,其相关研究设定常常与实际医疗环境存在差异,例如高度遴选患者、使用安慰剂进行对照、高度控制治疗依从性等。这些特征与博鳌乐城真实世界数据研究存在较大差异。要真正有效形成高质量真实世界证据,尤其需要建立多学科交叉团队,以保障研究的高质量完成。

结合以上3个关键特征,研究者团队基于系统性的文献综述、专家讨论与共识^[6-10],并结合前期研究,初步形成了博鳌乐城真实世界数据研究体系。目前,在博鳌乐城开展创新药械的真实世界数据研究采用3种模式,包括前瞻性研究、回顾性研究、双向性研究(图1)。这些研究模式主要是根据真实世界数据研究与特许创新药械的使用时间而定的。

无论哪种研究模式,博鳌乐城开展真实世界数据研究的整体流程是类似的(图2)。首先是形成研究问题,然后建立多学科交叉团队。在多学科交叉团队的基础上,探索数据特征和数据资源,并针对数据情况构建研究方案,确定构建登记数据库的形式,最终使用数据开展统计分析,回答科学问题。

在整个过程当中,形成登记数据库,是非常重要的步骤和过程。根据研究模式的差异,产生和使用登记数据库的时机可能存在差异。当采用前瞻性研究模式时,由于特许药械尚未开始使用,此时登记数据库需要从头构建。但在回顾性研究模式时,登记数据应该已经形成,更多的是获取与研究

问题相关的数据形成分析数据集。在双向性研究时,部分登记数据已经存在,但还需继续收集数据。无论哪种形式,登记数据库是开展乐城真实世界数据研究的重要基础。预先策划和构建登记数据库是成功的关键要素之一。

1.4 博鳌乐城创新药械真实世界数据研究的关键要素

由于是在实际医疗环境下开展的研究,影响因素较多。例如,患者来源多样性和地区差异、数据产生过程的复杂性、相比传统临床试验存在更多的混杂和偏倚等。这些因素共同影响了博鳌乐城真实世界数据研究成功。要有效解决这些因素的影响,需要进行整体策划和实施,其中包含了几个关键要素。

1.4.1 明确研究问题 博鳌乐城真实世界数据研究是针对国外已上市而国内未注册的创新医疗器械。这些产品通常已在海外开展注册研究时形成了部分相关临床证据。因此,在博鳌乐城开展的真实世界数据研究应根据具体目的进行总体策划和设计。同时,应该充分明确研究的关键要素,至少应包含:目标人群、目标器械、对照、主要结局指标、混杂因素、随访及研究环境等。

1.4.2 建立多学科交叉团队 为确保真实世界数据研究的顺利开展,研究的组织过程中建立了由真实世界数据研究专家、临床专家、数据团队组成的多学科交叉团队(图3)。真实世界数据研究专家可为研究提供顶层设计和总体策划,进行总体质量监督,负责总体协调和建立高质量的研究型数据库,提供设计和相关数据分析的关键支撑,保障真实世界数据研究高质量的实施。临床专家参与真实世界数据研究的设计,患者招募和对乐城医疗的患者提供诊疗服务等。数据团队负责真实世界数据的汇集、整合与治理、主动收集等,确保数据在收集过程中的高质量、完整性和可溯源性。根据数据来源差异以及对主动收集数据的需求不同,数据团队

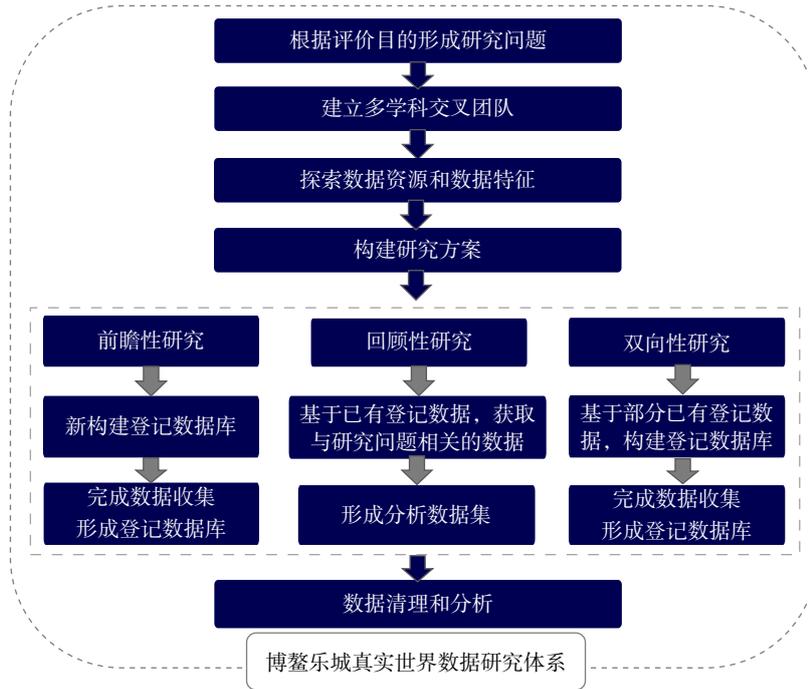


图2 博鳌乐城真实世界研究体系整体流程

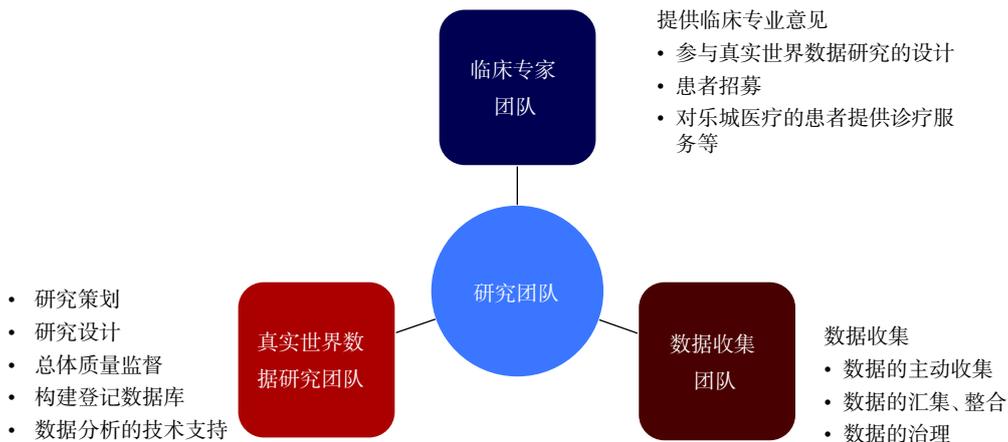


图3 多学科交叉团队的基本组成形式

组成可能会有差异。

1.4.3 建立研究方案 当形成了具体研究问题之后,通常需针对具体研究问题形成研究方案。研究方案通常包含研究背景、研究产品、研究人群、研究设计、研究流程、研究型数据库构建、统计学考虑等内容。真实世界数据研究的具体设计类型可分为试验性研究和观察性研究^[11,12]。

当前,在开展早期的博鳌乐城真实世界数据研究时,主要设计方式是以围绕产品建立的单臂研究,用于评估特许产品治疗效果的种族差异。随着研究目的更加多样化,使用更复杂的设计,设立相关对照,甚至引入实效性试验是未来研究可能的发展方向。真实世界研究的核心目的是,能提供足够

高质量的真实世界证据用于针对不同目的的临床评价与注册^[13]。

在选择研究设计时,影响因素既包含了博鳌乐城特殊的医疗环境,同时也还涉及其他重要因素,包含:现有证据基础及强度、博鳌乐城真实世界数据研究的定位、对博鳌乐城真实世界证据强度的需求、产品的复杂程度、考虑的适应症的特征、医疗复杂程度等。实际上,没有哪一种试验设计能解决所有的问题,更多的时候需要根据具体情况和目的选择最合适的设计路径。通常,在此时需要真实世界数据研究、乐城医疗环境、监管考虑有充分地理解和深刻地认识。

和其他临床研究一样,博鳌乐城真实世界数据

研究在方案设计时需明确使用的统计分析方法,根据研究目的、设计要求、混杂因素的控制明确合适的主分析方法,同时明确敏感性分析的方法,以评价结果的稳健性。真实世界研究中混杂因素是不可忽略的,需采用合适的统计分析方法对混杂因素进行控制从而进行因果推断,如多变量分析、倾向性评分、逆概率加权、疾病风险评分、工具变量等^[6,14]。

1.4.4 获得研究伦理 博鳌乐城真实世界数据研究需要满足伦理要求,遵照医学伦理学相关要求(赫尔辛基宣言),进行知情同意。在研究开始前,需对预期健康收益和潜在危险做合理比较,并向博鳌乐城医疗机构的医院伦理委员会提交伦理审查材料。若开展的真实世界数据研究为国际合作,可能还需向科技部咨询其研究是否需要伦理审查;若涉及生物医学标本,须向科技部提交伦理审查材料。在开展真实世界数据研究前,需取得患者的知情同意^[15,16]。

1.4.5 构建登记数据库,形成真实世界数据应用的核心基础 博鳌乐城真实世界数据研究的关键点是要构建登记数据库。在前期的真实世界数据研究里,研究团队采用了国内已经达到广泛共识的技术规范,搭建患者登记数据库^[17,18],从而满足用于开展研究所需要的数据质量要求^[19]。

在构建患者登记数据库的过程中,研究团队综合考虑了所需的核心数据的种类、来源和关键变量。根据广泛的讨论,选取了两部分来源构成登记数据库的基础数据源:一部分来自于针对研究目的本身,主动收集的数据;另一部分则来自医院电子病例系统中的常规收集数据。同时,还明确了数据获取方式和步骤,并且评估了来自常规收集的医院电子病历的数据质量。

在博鳌乐城开展的真实世界数据研究,不少是在特许药械开始临床使用的同时开始实施研究。因此,多数登记数据库的构建是在前瞻性数据收集环境下开展的。在这样的情况下,研究的推动一定程度上包含了登记数据库的构建和患者管理两个方面。

无论在哪种情况下,经过早期探索,我们认为较好的登记数据库构建的关键要素应该包括:①制作数据收集表,根据研究目的筛选数据要素;②制定数据收集计划,采用中央化数据采集系统收集、集成、链接和治理数据;③制定数据管理计划,必要时进行审核计划,保证所有数据的可溯源性,并确保数据库修改留痕。

1.5 博鳌乐城真实世界数据研究的早期实践——以青光眼引流管研究为例

2020年3月26日,国家药监局宣布“青光眼引流管”的注册申请成功通过审查,成为我国首个使用了境内真实世界数据获批上市的医疗器械产品。该研究的高质量实施及产品的成功注册,是博鳌乐城开展药械真实世界数据应用试点的重要成果。建立多学科研究团队和构建登记数据库系统以保证研究的高质量实施,同时整合了国外注册的临床证据,确保了临床评价时所需要的高质量临床证据和证据体系的完整。

1.5.1 建立多学科研究团队 研究之初,在国家药监局和海南省药监局的统一部署和协调下,迅速建立了由真实世界数据研究专家、临床专家和数据分析团队构成的多学科交叉团队。在项目实施初期,申办方与主要真实世界数据研究专家和主要临床专家进行了反复讨论:由真实世界数据研究专家支持形成了研究的总体设计框架;由主要临床专家支持形成了患者招募、诊疗和管理的总体设计。为保证数据质量,同时建立了专门的数据收集团队,从博鳌超级医院和患者等不同来源获取相应数据。

1.5.2 构建登记数据库系统 在真实世界数据研究专家团队的总体策划下,该研究建立了专门的登记数据库,收集在博鳌超级医院的实际临床医疗环境中,使用青光眼引流管患者的临床数据、患者报告数据、随访数据等。采用登记数据库系统可记录数据从产生到最后用于统计分析的全过程,包括质疑、修改痕迹、数据核查、锁库等每一个步骤,从而保证在真实世界研究的框架下,数据真实可靠,数据质量兼具完整性、准确性、透明性和可追溯性。其中提前嵌入多维度多点位的高级逻辑核查计划,可使后期数据核查和数据管理轻松高效。研究进行过程中,方法学专家参与研究进展的讨论至关重要,实时保障有章可依有据可循。最终通过建立预先设定的研究方案,对数据进行严格的清理和分析,形成相关研究结果。最后整合国外注册的临床证据,为监管决策提供了更加充分的证据。

2 博鳌乐城真实世界数据应用展望

博鳌乐城真实世界数据应用作为我国药品监管改革的创新与试点,受到国家和药监部门的高度重视和大力支持。目前,博鳌乐城真实世界数据应用尚处于早期探索阶段,已建立的模式尚需进一步优化,研究体系有待进一步完善。未来,我们将在以下几个方面进一步开展工作,促进和完善博鳌乐

城真实世界数据应用。

2.1 真实世界数据研究模式的再创新

国家药监局批准美国艾尔建公司青光眼引流管产品的注册为今后真实世界证据在医疗器械注册审批中的应用起到了先行先试的作用。第一批试点应用产品均采用前瞻性的数据收集方式。但在博鳌乐城使用的这些医疗器械均为在我国未注册上市的产品,尚未在我国人群身上使用过。由于操作者学习曲线、技术难度和患者自身等因素,若能在前期通过患者到博鳌乐城实际使用这些产品,可较好地解决这些问题,并在此基础上开展真实世界数据研究用于注册,可能是更合适的路径。即将建设的真实世界数据平台将全面收集在博鳌乐城使用创新产品的患者整个诊疗过程数据,将为博鳌乐城真实世界数据研究模式的进一步创新提供重要基础。

2.2 创建博鳌乐城真实世界数据创新中心

为加强博鳌乐城真实世界数据研究的多方合作,海南省药品监督管理局、海南博鳌乐城管理局、四川大学华西医院共同建立了“博鳌乐城真实世界数据研究创新中心”。该创新中心将在国家药品监督管理局和海南省政府的总体指导下,开展科学研究,促进真实世界数据研究的体系建设,建立真实世界数据研究平台,培养研究人才梯队,形成真实世界数据研究和评价能力,为国家和海南的真实世界数据研究战略提供关键技术平台和支撑,共同推动海南先行区真实世界数据应用试点工作,并从博鳌乐城走向海南全区域真实世界数据研究。尤其是将突破区域优势,带动药械真实世界数据研究能力提升,推动医药行业研发与产品全生命周期管理,最终实现国家战略与行业发展的高度统一。创新中心将以海南自贸港国家战略为依托,以国家药械监管制度创新为引领,整合四川大学华西医院的综合临床优势和科研实力以及博鳌乐城的政策和平台优势,着力打造高水平团队、建立高水平的真实世界数据研究体系、形成有影响力成果、培养高水平人才,助力国家战略目标的实现。

2.3 从乐城走向海南全域的真实世界数据应用

采用分步走的战略,构建海南真实世界大数据平台,第一步,以患者登记为核心建立博鳌乐城创新器械真实世界数据研究平台;第二步,整合海南区域数据资源,即区域医院电子病历、区域医保、区域药械不良事件监测和死亡登记等数据,构建海南真实世界数据大平台从而短期目标是基于既有医疗数据和主动收集数据构建博鳌乐城真实世界

数据体系,回答药械监管问题。进一步基于短期目标,进行顶层设计、统一安排,实现既有数据的无缝链接,确定中长期目标是构建海南真实世界大数据体系,以经过汇集和治理的既有数据为主,结合博鳌乐城数据,回答药监、医保、卫生决策等问题,实现从博鳌乐城走向海南全域的真实世界数据应用。

致谢: 诚挚感谢海南省药品监督管理局、博鳌乐城国际医疗旅游先行区管理局在策划和实施本研究过程中给予的大力帮助和支持。

参考文献

- 1 国务院. 国务院关于在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区暂停实施《医疗器械监督管理条例》有关规定的决定. Available from: http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/08/content_5280499.htm.
- 2 国务院. 国务院关于在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区暂时调整实施《中华人民共和国药品管理法实施条例》有关规定的决定. Available from: http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5355468.htm.
- 3 海南省人民政府. 海南省人民政府关于印发海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区临床急需进口医疗器械管理暂行规定的通知. Available from: <http://www.hainan.gov.cn/data/zfgb/2018/06/4051/>.
- 4 国家药品监督管理局. 我国首个使用境内真实世界数据的医疗器械产品获批上市. Available from: <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/gggzjzh/20200326212201538.html>.
- 5 中华人民共和国国家发展和改革委员会. 关于印发《关于支持建设博鳌乐城国际医疗旅游先行区的实施方案》的通知. Available from: https://www.ndrc.gov.cn/xxgk/zcfb/tz/201909/t20190916_1181919.html.
- 6 Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, et al. Evaluating the use of nonrandomized real-world data analyses for regulatory decision making. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(4): 867-877.
- 7 Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 36-39.
- 8 Krause JH, Saver RS. Real-world evidence in the real world: beyond the FDA. *Am J Law Med*, 2018, 44(2-3): 161-179.
- 9 O'Neill T, Miksad R, Miller D, et al. ISPOR, the FDA, and the evolving regulatory science of medical device products. *Value Health*, 2019, 22(7): 754-761.
- 10 Wu J, Wang C, Toh S, et al. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-current status and future directions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020. DOI:10.1002/pds.4962.
- 11 彭晓霞, 舒啸尘, 谭婧, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局的观察性研究设计技术规范. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(7): 779-786.
- 12 温泽淮, 孙鑫, 李玲, 等. 实效性随机对照试验的技术规范. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(7): 794-802.
- 13 Schneeweiss S, Glynn RJ. Real-world data analytics fit for regulatory decision-making. *Am J Law Med*, 2018, 44(2-3): 197-217.

- 14 高培, 王杨, 罗剑锋, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 787-793.
- 15 李洪, 魏来, 郭晓蕙, 等. 真实世界研究伦理审查初探. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1198-1202.
- 16 Califf RM, Sugarman J. Exploring the ethical and regulatory issues in pragmatic clinical trials. *Clin Trials*, 2015, 12(5): 436-441.
- 17 谭婧, 彭晓霞, 舒啸尘, 等. 患者登记数据库构建技术规范. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 771-778.
- 18 王雯, 高培, 吴晶, 等. 构建基于既有健康医疗数据的研究型数据库技术规范. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 763-770.
- 19 Yue LQ, Campbell G, Lu N, *et al.* Utilizing national and international registries to enhance pre-market medical device regulatory evaluation. *J Biopharm Stat*, 2016, 26(6): 1136-1145.

收稿日期: 2020-07-20 修回日期: 2020-09-01
本文编辑: 张洋/蔡羽嘉