

药品和医疗器械上市后研究概述

秦妮平^{1,2}, 高柳村³, 海沙尔江·吾守尔⁴, 杨志平^{1,3,5}, 樊代明^{1,5}

1. 中国整合医学发展战略研究院, 陕西 西安 710032; 2. 山西医科大学, 山西 太原 030001;
3. 上海明品整合医学研究院, 上海 201600; 4. 北京大学药学院, 北京 100191; 5. 空军军医大学西京医院, 陕西 西安 710032

摘要:药品和医疗器械上市后研究是产品全生命周期管理的重要环节。本文在文献调研和专家咨询基础上,提出药械产品上市后研究的概念体系,即什么是上市后研究(What)、为什么要开展上市后研究(Why)、谁开展上市后研究(Who)、如何开展上市后研究(How)、上市后研究的目的和目标(Objective)的3WHO框架。

关键词: 上市后研究; 药品; 医疗器械; 真实世界研究; 数字化

中图分类号: R97 R197.39 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)06-0968-04

Overview of post-marketing research on medicines and medical devices

QIN Niping*, GAO Liucun, Haishaerjiang Wushouer, YANG Zhiping, FAN Daiming

* Institute for Development Strategy of Holistic Integrative Medicine, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Corresponding author: YANG Zhiping, E-mail: zpyang@fmmu.edu.cn

Abstract: Post-marketing research on medicines and medical devices is an important aspect of product lifecycle management. Based on literature research and expert consultation, this article proposes a conceptual system for post-marketing research of pharmaceutical and medical devices, which includes a 3WHO framework of what is post-marketing research (What), why should post-marketing research (Why) be conducted, who should conduct post-marketing research (Who), how to conduct post-marketing research (How), and the objective of post-marketing research (Objective).

Keywords: Post-marketing research; Medicines; Medical devices; Real world study; Digitalization

Fund program: Strategic Research and Consulting Project of Chinese Academy of Engineering (2022-HZ-10)

药品和医疗器械获得批准上市并不意味着研究的结束,更不是企业的终极目标。积极开展上市后研究,不仅能为临床实践中更加安全、合理、精准地使用药械产品提供循证依据,而且可为监管部门的动态评估提供决策参考。然而,药品和医疗器械的上市后研究在我国尚属起步阶段,缺乏方法学层面的操作指南,甚至连一些基本概念在行业内并未理清或达成共识。在中国工程院战略咨询研究项目的资助下,本课题组对医疗健康产品(包括药品和器械)上市后研究策略和标准进行了系统地文献调研和专家咨询,提出了药械产品上市后研究的概念体系,包含什么是上市后研究(What)、为什么要开展上市后研究(Why)、谁开展上市后研究(Who)、如何开展上市后研究(How)、上市后研究的目的和目标(Objective),即3WHO框架。

1 什么是上市后研究(What)

药械产品上市后研究是指药品或医疗器械获得国家监管

部门注册批准上市以后所进行的各种研究,是产品全生命周期管理的重要环节。这一定义是相对上市前研究的时间轴而言。就研究内容而言,药械产品的上市后研究涉及有效性、安全性、经济性等方面^[1],个别文献将针对生产工艺、生产质量、药理学、药效学、毒理学、生态学等非临床研究内容也纳入广义的上市后研究范畴^[2],但大部分文献还是定位在产品的临床研究范围。

有效性研究是探索产品上市后在大众人群中应用的已知或未知效应及其影响因素,包括对现有临床适应证疗效、使用方式、使用剂量、药物浓度、使用疗程的再评价。安全性研究是以监测产品不良反应(adverse drug reaction, ADR)或不良事件(adverse drug event, ADE)为主,包括已有的、未确切说明的、临床应用后发生未知、停用后出现的 ADE 或 ADR,以及相关始动因素(人群、药品、使用方式、药物相互作用等)、严重程度及发生率等。经济性研究是对产品疗效、质量等与产品成本做出综合判断,使患者以最小经济负担获得最佳疗效,推

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.06.032

基金项目: 中国工程院战略研究与咨询项目(2022-HZ-10)

通信作者: 杨志平, E-mail: zpyang@fmmu.edu.cn

出版日期: 2024-06-20

动产品合理应用,体现产品的临床和市场价值^[3]。

关于药械产品上市后研究、上市后评价和上市后监测这三个概念,在文献中用法比较混淆,有必要理清认识。研究是针对一个假设目标有计划的科学活动,评价则是依据研究得出的证据进行综合判断分析,可谓再研究或二次研究;没有科学规范的研究,评价犹如“无米之炊”。而监测侧重在收集数据,现有文献中多是针对产品上市后的安全问题^[4-5]。总而言之,监测是研究的基础,研究是评价的基础。

2 为什么要开展上市后研究(Why)

科学研究的目的是探索未知,药械产品上市前研究的局限性必然带来上市后诸多的未知性,包括产品无限的开发潜质和上市后真实使用过程中不为人知的潜在风险。无论从监管评估角度还是临床决策角度看,上市后研究都是十分必要且重要的^[6]。药械产品完成临床试验被批准注册上市后,还有大量的科学问题并未得到有效证据的回答,至少包含如下三个方面。一是超适应证用药,即一个药品进入人体不一定只作用于一个靶器官,也可能不只产生一种作用机制,甚至副作用可能就是另一种新适应证,只是没有主动发现和研究而已。例如阿司匹林最早用于解热镇痛,后来发现可以抗凝和预防冠心病,目前又发现在预防大肠息肉癌变方面能发挥作用。又如被奉为“神药”的二甲双胍,除了降血糖控制糖尿病,近些年各种研究发现其在减重、心血管保护、抗衰老、预防肿瘤方面都有一定作用。二是长期安全性监测,由于上市前临床试验样本量有限且观察周期较短,很难发现一些中远期或者罕见的不良反应或不良事件,这是上市后研究最为关注的热点领域。三是真实临床应用场景下产品使用的人群特征差异,如不同年龄、种族、民族、性别、基因的差异,所患疾病的不同严重程度,不同的合并疾病情况,产品使用的不同剂型和剂量,不同的合并用药情况等。由于上市前临床试验入组标准的严格限制和干预措施的标准化控制,加之受试者往往得到更好的照料,其研究结果必然无法对产品的个体化使用和特殊人群的使用给出更多的证据。近年来,真实世界研究和医疗健康大数据的快速发展,为产品上市后研究提供了更多方法学选择。从这个意义上看,上市前研究只是揭开了产品的冰山一角,还有大量的科学问题和临床用法值得上市后研究去探索。

2016年,欧洲药品管理局与成员国监管部门、第三方合作组织联合起草并发布了《上市后有效性研究科学指导原则》^[7],指出产品上市后研究源于对科学因素理解或认知改变带来的若干不确定性,包括源于(子)人群的效益相关不确定性,观察终点的效益相关不确定性,治疗时间推移的效益相关不确定性,采用其他产品联合治疗的效益相关不确定性,来自真实生活中产品使用的效益相关不确定性,对疾病或药物的认识改变,原有有效性评估的科学因素改变。

世界各国纷纷出台法规政策支持和规范产品上市后研究^[8]。根据研究是否具有法律强制性,美国将产品上市后研究分为上市后承诺研究(post-marketing commitment research, PMC)和上市后要求研究(post-marketing requirement research,

PMR)。前者是非法定的、未经FDA强制要求的协议任务;而后者具有法律强制要求,特别是发现新的安全信息问题时必须开展上市后研究。一个产品可能拥有多个PMC和PMR,但一般来说,PMR的数量要多于PMC。据FDA官方统计,每年新备案的PMR数量大约是PMC的3~5倍^[9]。日本药械监管领域依据的最高法律是《药品和医疗器械法》,而由此衍生出的两部技术规范《药物警戒质量管理规范》和《药品上市后研究质量管理规范》则是对法规要求的具体细化^[10]。药品上市后研究与监管在我国并非新生事物。早在1985年的《新药审批办法》就规定一类化学药和第一、二类中药应开展新药上市后临床试验^[11]。但长期以来,企业和监管部门的关注点侧重上市前,因而使得上市后研究成为监管中的薄弱环节和盲区。直到2001年我国第一次修订了《中华人民共和国药品管理法》,从法律层面正式提出开展药品上市后再评价工作。2007年颁布的《药品再评价管理办法》提出建立评价管理体系,阐明了药品上市后再评价和上市后研究的关系。2015年出台的《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》,首次明确了开展药品综合评价的8个方面内容。2019年最新修订的《中华人民共和国药品管理法》指出,药品上市许可持有人应当对已上市药品的安全性、有效性和质量可控性定期开展上市后评价;必要时,国家监管部门可责令药品上市许可持有人开展上市后评价或直接组织开展上市后评价^[12]。

3 谁开展上市后研究(Who)

理论上讲,以企业为主体的相关利益者都可以进行产品上市后研究。但从动力来源和经费支持方面看,企业毫无疑问是开展药品和医疗器械上市后研究的主要责任主体,依据国际通用规范称之“上市许可持有人”。药械企业具有开展上市后研究的法规要求或承诺,拥有充足的研究经费,且能与产品销售和二次研发形成相得益彰的效果。然而在我国,药械企业在产品上市后往往将大量经费投入到销售流通领域,用到上市后研发的费用占比很少。随着国家政策的不断调整,如何将大量销售费用转化为研发费用成为企业战略布局的重要考量,将为上市后研究提供巨大机遇和空间。另一方面,来自产品使用一线的医疗机构或研究者是产品上市后研究的自发研究主体。如前所述,冰山一角下大量的科学问题有待上市后研究去探索,科研人员和医疗机构根据临床实践中的线索与兴趣自主设计和实施临床研究,将为临床决策和上市后再评价提供有力的证据。再次,依据我国法律法规,药械监管部门可委托上市许可持有人或直接组织开展产品上市后研究。实际上这亦是国际惯例。

4 如何开展上市后研究(How)

药械产品上市后研究的基本方法与传统循证医学方法学类同,按设计类型可分为描述性研究、分析性研究、实验性研究和二次研究四大类^[13]。描述性研究是收集与产品相关观察终点的时间、空间和人群分布特征等客观资料,经过数据治理和统计分析,建立假设性结论的一类研究。它是产品上市后研究

的起点,为后续的验证性和确证性研究奠定基础。描述性研究常用的方法有横断面研究、被动或主动监测、生态学研究等。分析性研究是对产品在不同人群中应用效果和不良事件的条件和规律进行因果验证的一类研究方法,主要包括病例对照研究和队列研究两种模式。实验性研究是通过控制混杂因素,系统地观测某些实验条件与产品使用相伴随结果的变化,从而判定产品与事件之间因果关系的一种研究方法,最常用的就是前瞻性、多中心、干预性的临床试验。二次研究是全面搜索一段时期内某一专题相关的文献资料,提炼有关数据和信息开展系统评估,然后进行归纳分析形成综合报告,例如定性的系统评价(systematic review)和定量的荟萃分析(meta-analysis)。

上市前研究一般先有研究方案,再去产生和收集研究数据,属于典型的方案驱动型(protocol driven)研究。而上市后研究往往先有真实应用场景的数据,然后通过数据挖掘来生产假设和验证假设,属于数据驱动型(data driven)研究。传统的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)由于投入高、周期长、流程繁琐和结果的不确定性,企业在产品上市后常常对此望而却步。随着“互联网+”的迅速发展,医疗保健记录等相关数据已经大数据化、系统化、完整化。同时对数据挖掘的一些系统性的工具已经齐备,大数据、云计算、人工智能等一些分析方法已经初步成熟,从而使进一步分析各种医疗健康数据并获得一定的结果成为可能。真实世界研究(real world study, RWS)逐渐成为研究者在临床证据挖掘过程中使用的新方法,并随着政策的不断开放,业已成为药械产品上市后研究的重要模式和方法。真实世界研究由于更广泛的纳入人群和更贴近临床实际的干预措施,从而更加适合产品上市后研究的需求。尽管真实世界研究一词并非新鲜事物,但近些年确实受到学界、产业界和政府部门的广泛关注与实践。2016年,美国颁布《21世纪治愈法案》,要求FDA将真实世界研究形成的证据纳入到现有医疗产品审批和监管中。2019年,美国FDA批准了帕博西尼(palbociclib)补充用于治疗男性乳腺癌的新适应证,其主要依据就来源于美国几个大型数据库中收录的该药上市后在男性患者中的用药数据,被公认为里程碑事件^[14]。我国从2020年开始,监管部门陆续颁布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》、《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)》、《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(试行)》、《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》等多个法规。2020年3月,海南真实世界研究院牵头开展的青光眼引流管(艾尔建)真实世界研究用于注册审评获批,成为我国首个使用境内真实世界数据获批上市的医疗器械产品。

数据是研究的基石,药械产品上市后的真实世界研究依赖于高质量的真实世界数据库。我国现有的医疗数据、医保数据、居民健康数据、企业调研数据等分散在各自独立的系统中,数据结构和标准不一,数据孤岛现象严重,给上市后研究的数据治理带来极大的困难。借助先进的信息技术手段,医疗健康领域的工业互联网平台必然应运而生,从而实现以数据驱动的产业互联互通和医疗健康生态的有机整合,使得政

府、医疗机构、医生、居民、药械企业、保险等生态各方通过数据联结在一个大平台上。例如通过健康画像技术建立居民动态个人健康档案,实现患者自报告系统,满足患者在研究前、研究中、研究后的各项医疗健康需求,这是产品上市后监测的重要数据来源。又如通过自然语言翻译、图像识别技术等高效抓取医院信息系统中的各类医疗数据,形成可适用的研究数据。再如通过互联网医院功能建立医生随访系统,实现分散式招募和集中式随访相结合的研究流程。这样的大平台可实现临床诊疗和科学研究为一体的一站式医患管理,院内和院外数据有机整合的动态积累,真正构建以患者为中心的多源异构整合型真实世界数据库。

另外,数字化在医疗健康领域的广泛应用和不断迭代,为临床研究的流程再造和产业重构提供了技术支撑,必然大大降低研发成本,提高研究效率。例如移动通信技术、远程医疗访问、可穿戴设备和传感器、可视化技术、电子知情同意、电子签名、电子源数据、电子临床结果评估等技术元素,均能在上市后真实世界研究的流程再造中发挥高效作用,从而增强企业和研究者对药械产品上市后研究的信心。

5 上市后研究的目的和目标(Objective)

药械产品上市后研究的目的包括以下几个方面:第一,履行对“有条件的注册准许”的承诺;第二,新增适应证;第三,充分了解药械产品上市后在实际临床应用场景下的有效性、安全性和经济性;第四,执行市场营销策略和其他医学计划。产品上市后研究可实现的功能包括法规监管、产品更新换代、市场调研、安全监测、卫生经济学评估和学术营销的转型升级等。从根本意义上讲,上市后研究是为了企业研制出来的产品真正好用,为了医生能够科学、合理地用好产品,为了百姓能够用得上、用得起好产品。对上市后研究的有效监管则是服务好以上三方的需求。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 董铎,孙利华,王丹.美国FDA关于企业开展药品上市后研究和临床试验指南简介[J].中国新药杂志,2012,21(9):960-963.
Dong D, Sun LH, Wang D. FDA guidance for industry postmarketing studies and clinical trials in US[J]. Chin J N Drugs, 2012, 21(9): 960-963.
- [2] 何伟.我国药品上市后再评价的概念辨析与类型介绍[J].中南药学,2015,13(7):780-782.
He W. Concepts and types of re-evaluation of post-marketing drugs in China[J]. Cent South Pharm, 2015, 13(7): 780-782.
- [3] 许博文,张潇潇,李杰,等.抗肿瘤中成药上市后研究要点探讨与思考[J].世界中医药,2022,17(14):2036-2040.
Xu BW, Zhang XX, Li J, et al. Key points of post-marketing study of anti-tumor Chinese patent medicines [J]. World Chin Med, 2022, 17(14): 2036-2040.
- [4] 张琪,颜建周,马旭峰,等.美国药品上市后再评价法律制度实施的研究及其对我国的启示[J].中国药房,2019,30(15):

- 2017-2022.
- Zhang Q, Yan JZ, Ma XF, et al. Study on the implementation of American post-marketing re-evaluation of drugs legal system and its enlightenment to China [J]. *China Pharm*, 2019, 30(15): 2017-2022.
- [5] 胡煜雯, 胡济民. 美国医疗器械“522 上市后监测研究”介绍与启示[J]. *中国医疗器械信息*, 2018, 24(11): 1-2, 6.
- Hu YW, Hu JM. Introduction and revelation of “522 postmarket surveillance studies” of medical device in the U.S [J]. *China Med Device Inf*, 2018, 24(11): 1-2, 6.
- [6] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 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.
- Sun X, Tan J, Tang L, et al. How to use real-world evidence to inform post-marketing drug evaluation: a proposal for conceptual framework [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2018, 18(4): 277-283.
- [7] 刘佳. 上市后有效性研究科学指导原则 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(8): 507-512.
- Liu J. Scientific guiding principles of post-marketing effectiveness research [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2017, 14(8): 507-512.
- [8] 赵建中, 谢松梅, 杨进波, 等. 不同国家药品上市后研究管理现状比较 [J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(22): 2589-2592.
- Zhao JZ, Xie SM, Yang JB, et al. Comparison of drug post-marketing studies among the different agencies [J]. *Chin J N Drugs*, 2014, 23(22): 2589-2592.
- [9] 罗雪燕, 赖寒, 陈绍成, 等. 美国药品上市后研究的监管制度及其对我国的启示 [J]. *中国药房*, 2017, 28(31): 4330-4334.
- Luo XY, Lai H, Chen SC, et al. Supervision system on drug post-marketing research in America and its enlightenments to China [J]. *China Pharm*, 2017, 28(31): 4330-4334.
- [10] 孟康康, 孙楠, 董铎. 日本药品上市后监测与评价制度研究 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(10): 944-948.
- Meng KK, Sun N, Dong D. Post-marketing monitoring and evaluation system in Japan [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2021, 18(10): 944-948.
- [11] 任经天. 浅谈我国药品上市后临床研究的监管 [J]. *中国药物警戒*, 2007, 4(2): 68-74.
- Ren JT. Discussion on monitoring of drug post-marketing clinical study in China [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2007, 4(2): 68-74.
- [12] 陈玉欢, 凌霄, 李春晓, 等. 中药上市后临床再评价研究思路探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(24): 2262-2267.
- Chen YH, Ling X, Li CX, et al. Discussion on research ideas of post-marketing clinical re-evaluation of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J N Drugs*, 2021, 30(24): 2262-2267.
- [13] 吴晔, 杜晓曦. 药品上市后研究的方法学概述 [J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(4): 222-225.
- Wu Y, Du XX. Methodological overview of post-marketing research of drugs [J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2010, 19(4): 222-225.
- [14] 李洪, 徐华, 洪娜, 等. 医疗大数据与上市后临床研究的关系 [J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(5): 35-39.
- Li H, Xu H, Hong N, et al. Relationship between big medical data and postmarketing clinical studies [J]. *China J Pharm Econ*, 2019, 14(5): 35-39.

收稿日期: 2023-09-15 修回日期: 2023-10-18 编辑: 王宇

(上接第 967 页)

- [25] Liang H, Liang LJ, Yu Y, et al. Thermal effect of holmium laser during ureteroscopic lithotripsy [J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 69.
- [26] Li YN, Liang HS, Feng Y. Prevalence and multivariable factors associated with inadvertent intraoperative hypothermia in video-assisted thoracoscopic surgery: a single-center retrospective study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 25.
- [27] Rice P, Somani BK, Nagele U, et al. Generated temperatures and thermal laser damage during upper tract endourological procedures using the holmium: yttrium-aluminum-garnet (Ho: YAG) laser: a systematic review of experimental studies [J]. *World J Urol*, 2022, 40(8): 1981-1992.
- [28] Dau JJ, Rezakahn Khajeh N, Hall TL, et al. Chilled irrigation for control of temperature elevation during ureteroscopic laser lithotripsy: *in vivo* porcine model [J]. *J Endourol*, 2022, 36(3): 403-409.
- [29] Wu ZY, Wei JC, Sun CF, et al. Temperature changes of renal calyx during high-power flexible ureteroscopic Moses holmium laser lithotripsy: a case analysis study [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(7): 1685-1692.
- [30] Patel RM, Jiang PB, Karani R, et al. Analysis of ureteral diameter and peristalsis in response to irrigant fluid temperature changes in an *in vivo* porcine model [J]. *J Endourol*, 2021, 35(8): 1236-1243.
- [31] Kaler KS, Lama DJ, Safiullah S, et al. Ureteral access sheath deployment: how much force is too much? initial studies with a novel ureteral access sheath force sensor in the porcine ureter [J]. *J Endourol*, 2019, 33(9): 712-718.
- [32] Peng C, Chen ZZ, Xu J. Risk factors for urinary infection after retrograde upper urinary lithotripsy: implication for nursing [J]. *Medicine*, 2021, 100(31): e26172.
- [33] Mei GH, Jiang WY, Xu WD, et al. Effect of comfort care on pain degree and nursing satisfaction in patients undergoing kidney stone surgery [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11993-11998.
- [34] 王新光, 李瑞, 夏丁, 等. 聚维酮碘灌注法经皮肾镜取石术联合负压吸引鞘一期处理结石合并肾积水 [J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(12): 1167-1170.
- Wang XG, Li R, Xia D, et al. One-stage treatment of calculous pyonephrosis with povidone iodine perfusion PCNL combined with negative pressure aspiration sheath [J]. *J Clin Surg*, 2020, 28(12): 1167-1170.
- [35] Shabayek M, Osman T, Wahb M, et al. Intravesical aminophylline instillation as an alternative for balloon dilatation prior to semi-rigid ureteroscopic management of distal ureteral stones [J]. *World J Urol*, 2022, 40(7): 1805-1811.

收稿日期: 2023-09-11 修回日期: 2023-10-16 编辑: 王宇