

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



团体标准

T/CACM ****—20**₁₁

中医药真实世界研究技术规范 统计分析计划制定

Technical Specifications for Real-World Studies of Traditional Chinese Medicine
Statistical Analysis Plan

(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 分析原则	2
5 统计分析基本信息.....	2
5.1 分析计划制定的基本信息.....	2
5.2 研究设计的基本信息.....	2
6 统计分析方法.....	3
6.1 分析人群.....	3
6.2 分析方法.....	3
6.3 中期分析.....	4
6.4 统计分析和数据挖掘软件.....	4
7 分析内容.....	4
7.1 研究一般情况.....	4
7.2 患者特征情况.....	5
7.3 治疗方案的描述.....	5
7.4 结局事件（或效应指标）分析.....	5
7.5 亚组分析.....	5
7.6 混杂因素分析.....	5
7.7 安全性分析.....	5
8 附录及参考文献.....	5
附录 A.....	6
参 考 文 献.....	8

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。

价。

本文件是该系列规范的第 2 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、中国人民大学、北京大学、北京中医药大学、北京大学公共卫生学院、广州中医药大学第一附属医院

本文件主要起草人：陆芳、李扬、周晓华、高蕊、赵阳、李庆娜、孙明月、邱攀博、訾明杰、费宇彤、杨忠奇、陈大方

本文件起草人：闫泽玉、柴倩云、李睿、曹唯仪、杨巧宁、张苑桐、王淑阁、李艳玲、栗蕊、李诗雨

引 言

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）》提出了应用名老中医经验方、中药医疗机构制剂的人用经验总结的有效性和安全性真实世界证据支持中药研发和监管的策略。真实世界研究评价面临一个很大的挑战是混杂和偏倚，影响药物疗效、安全性评价结果，甚至影响临床研究结论的正确性。应用真实世界的数据进行药物的临床评价较之严谨设计的随机对照临床试验面临的数据处理和统计分析更复杂，需要对研究的相关因素作出合理、有效的安排，最大限度地控制混杂与偏倚，减少误差，并对研究结果进行科学的分析和合理的解释，形成严谨完整的证据链，达到与传统临床试验证据互为补充的目的。应用真实世界数据科学评价中医药的有效性与安全性，必须事先对统计学分析原则制定详细的计划书，以保证统计分析结论正确。完善的统计分析计划对统计分析工作的指导和统计分析报告的撰写也至关重要，通过统计分析报告为真实世界证据支持药物研发的报告内容和研究结论提供主要依据。

本规范在参照《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（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）》、《药物临床试验的生物统计学指导原则》和《临床试验数据管理和统计分析计划和报告》等相关法律法规和技术文件指导的框架下，结合中药新药研发对临床研究的基本要求，制定用于中药研发和中医药临床科研的真实世界数据统计分析计划规范，以保证采用真实世界研究的数据统计分析过程规范，统计结果可靠。

中医药真实世界研究技术规范 统计分析计划制定

1 范围

本文件提供了中医药真实世界数据统计分析计划制定的一般要求，包括研究设计、统计分析方法、分析内容等。

本文件适用于药物审批机构、医疗机构、企业及研究机构的人员在应用真实世界数据进行中药研发和中医药临床科研的统计分析时使用。

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。

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 2018 年第 109 号证候类中药新药临床研究技术指导原则

国家药监局 2016 年第 93 号药物临床试验的生物统计学指导原则

国家药监局 2016 年第 113 号药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则

中国胸部肿瘤研究协作组 2018 年真实世界研究指南（2018 年版）

T/CACM 005—2016 中药临床研究统计分析标准操作技术规范

T/CACM 022—2017 中医真实世界研究技术规范通则

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

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

统计分析计划 Statistical Analysis Plan, SAP

描述分析原则和适用的统计分析方法的一份独立文件，包括对主要和次要指标及安全性指标等其他数据进行统计分析的详细过程，以达成研究方案所确定的主要和次要目标。

[来源：国家药监局 2016 年第 93 号 药物临床试验的生物统计学指导原则]

4 分析原则

制定统计分析计划，内容包括研究基本信息、研究设计、统计分析方法和统计分析内容等，由统计人员与研究负责人、主要研究者共同完成。统计分析计划定稿后，建议与研究方案同步注册，接受同行评议，后续统计分析计划若有修改和版本升级，可在注册平台更新。

分析中使用的所有统计分析程序和软件包应形成文件并存档。统计人员需要对分析的程序进行验证。

分析需确保收集数据中研究人群的可比性，并注意重要变量缺失问题；应针对感兴趣的主要指标的无偏估计，考虑已知或潜在未测/不可测混杂因素以及可能的测量结果的变异；分析应充分验证统计方法所要求的假设条件在真实世界数据中的合理性（例如，样本量是否满足建模的稳定性、分布假设和线性假设等），并评估真实世界数据的处理过程（如缺失数据处理）对分析结果的影响。

5 统计分析基本信息

5.1 分析计划制定的基本信息

统计分析计划在研究方案确定后，由统计专业人员起草，与研究负责人、主要研究者共同商讨、修改并经各方认可，描述统计分析的过程、内容、方式、工具等一系列技术细节。在研究进行过程中，研究方案如果有修订，如在 SAP 建立后出现新的研究问题、随着研究进展收集到额外的数据，或对收集数据的要素进行了修订，统计分析计划也应作相应的调整。SAP 需记录研究方案版本信息、研究团队信息以及研究过程中每一版本的 SAP 修改说明。

5.2 研究设计的基本信息

5.2.1 研究设计类型

《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 1 号通告）将真实世界研究的基本设计分为：实用临床试验、使用真实世界证据作为外部对照的单臂试验、观察性研究。实用临床试验属于试验性研究，是尽可能接近真实世界临床实践的临床试验；观察性研究分为前瞻性、回顾性及双向研究。研究设计根据研究目的确定，在 SAP 中加以描述。

5.2.2 确定研究假设

根据研究目的和研究设计确定研究假设，在 SAP 中描述。研究假设需预先定义，如果研究前期工作基础薄弱，研究问题不明确，需要基于已有数据库和探索性分析中产生研究问题，可以事后确定研究假设。对于事后增加的研究假设，应修订 SAP 或以补充 SAP 的形式加以说明。

5.2.3 样本量

根据研究主要目的和分析原则确定，在保证研究具有一定可靠性条件下，估计并确定最小样本量，确保研究同时具备科学性和经济性。并且，在确定最小样本量的基础上，尽可能地扩大样本量以保证其能够覆盖更广泛的患者群体并考虑到较长随访时间导致的失访可能性。同时，需要考虑具有异质性的患者群体的分层因素以及亚组分析。

在基于已有数据库的真实世界研究时，样本数量取决于数据库中满足纳入排除标准的研究对象的数量，研究者虽无需过多考虑样本量计算问题，但仍需要计算研究的检验效能（power），建议在给定的统计学检验水平（如 0.05）和样本量的情况下，根据研究可能产生的预定效应值计算该样本数据能够提供的效能。

5.2.4 暴露因素（或干预因素）和结局事件（或效应指标）的定义

定义研究的暴露因素（或干预因素）和结局事件（或效应指标），其中暴露因素需要考虑患者不同的中西药治疗方案，如药物的不同剂量水平、药物名称、用药频率、时间和治疗的先后顺序形成的不同组合，SAP 需要对治疗方案进行定义，并且在研究过程中，随着研究数据的不断积累，在 SAP 中对治疗的定义不断完善。结局事件（或效应指标）包括主要结局（或主要效应指标）和次要结局（或次要效应指标），内容涉及检测方法、测量单位、测量次数等；效应指标包括症状评估、PRO 量表、生存质量量表等。

6 统计分析方法

6.1 分析人群

对于干预性研究，应说明统计分析采用的各类数据集的定义，如意向性分析集、符合方案集、无缺失数据集、安全性分析集等；对于观察性研究，描述数据来源、抽样方法和数据筛选方法，阐述纳入分析的人群定义。可采用流程图的形式描述分析人群的筛选过程，包括定义原始数据库的人群、目标人群、符合研究纳入排除标准的人群以及纳入分析的人群等，统计分析报告可根据计划中的流程图完善相应步骤的研究对象数量、排除原因及数量。

6.2 分析方法

所采用的统计分析方法应与研究目的与研究假设一致。

a) 描述性分析：了解所收集数据的大致情况，描述患者各属性的频数和分布特征，明确是否需要进行变量变换，数据分布特征描述的基本指标包括，定量数据的均值、标准差、最小值、最大值、上下四分位数、中位数等；定性数据的频数、比例和比率。

b) 分析混杂因素：对偏倚进行识别(参考《中医药真实世界证据质量评价与报告规范》)，列出研究中将要考虑的混杂因素，对治疗/暴露因素、治疗/健康结局和主要混杂因素进行测量和评估，并描述控制混杂的分析方法。

c) 描述作为主要分析结果的统计分析模型及基本的模型假设，若模型假设不成立，需要描述可以替代的分析方法。如在分析中采用新的分析方法或新的统计模型，需对所采用方法/模型的稳健性进行评价。

d) 亚组分析：描述是否进行亚组分析或评估交互作用，如是，SAP 中确定进行亚组分析的结局事件，并对亚组进行定义。

e) 数据处理：预先设定缺失数据的处理方案，根据数据缺失特点说明处理方法并报告对该方法的评价。制定不同变量离群值的处理方法。制定数据变换和数据降维的方法。

f) 数据挖掘：针对真实世界大数据和中医舌苔、脉象及其他生物特征信息，需描述拟采用的数据挖掘和生物信息分析方法；针对中医处方或证候等“分类”分析，结合名老中医主观经验的建模，描述拟采用的贝叶斯方法。

g) 检验水准的调整：根据研究设计和分析方法，考虑是否需要调整检验水准，如需调整，应说明调整理由和调整方法。

h) 敏感性分析：SAP 中可预先设定敏感性分析计划。常见的敏感性分析内容有：对不同定义下的暴露因素(或干预因素)和结局事件(或效应指标)的分析；对不同定义下的数据集的分析；对多种统计模型的分析；对多种缺失数据处理方案的分析等。

注：针对真实世界数据常用的分析方法，可参看附录 A(资料性)真实世界数据常用的分析方法举例。

6.3 中期分析

针对实用临床试验和前瞻性观察研究，说明中期分析的必要以及分析方法和分析计划。

6.4 统计分析和数据挖掘软件

描述用于统计分析和数据挖掘的软件包和版本信息，应对软件的稳定性、可用性进行评估。

7 分析内容

7.1 研究一般情况

报告研究的基本情况。如研究目的、研究人群、研究类型等。

分析现有数据集的基本情况。如现有数据集的来源、采集时间、采集人群、采集地点、质量控制方法等。

分析研究的各个阶段纳入研究的数量、完成随访的数量和分析的数量。描述平均和总的随访数量以及随访天数。

推荐采用流程图形式报告目标人群、数据库覆盖人群、适合研究纳入排除标准的研究人群的筛选过程。

对数据采用匹配方法时，匹配研究应描述每个病例对应对照数量的分布。

描述为完成研究目的、解决研究问题所需要的变量及类型情况。如描述研究人群基本特征的变量，反映中医药治疗方案的指标变量，反映结局指标的变量，以及与混杂因素相关的变量。

描述数据处理情况，描述不同变量的数据缺失比例和处理方法，建议对处理方法进行评价；描述不同变量的离群值情况、数据变换和数据降维结果，此部分内容需要着重描述。

7.2 患者特征情况

从人口统计学角度，如年龄、性别、人种/民族、生命体征、中医辨证、临床和治疗特征及流行病学信息，明确患者的人群特征以及研究分组之间的基线资料是否均衡可比。对于随访研究，失访或退出研究的患者数量和时间点的分析也是必不可少的重要内容。

7.3 治疗方案的描述

对患者不同的中西药治疗方案进行描述，如药物名称、药物的不同剂量水平、用药频率、时间和疗程的先后顺序等，分析药方在真实世界临床应用、筛选和演变的过程。针对中药临床定位及适用人群，分析中药处方量、药味组成及药味占比、用药剂量和疗程，围绕临床治疗疾病，总结分析中药的组方原则和用药特点。

7.4 结局事件（或效应指标）分析

包括有效性和安全性结局（或有效性和安全性指标），需在数据收集和 SAP 中明确定义。研究是否达到了预期的目标，研究的药物的有效性或安全性如何。

7.5 亚组分析

需要明确是否分析药物对每个分组中的各个亚组人群的影响相同与否，不同的亚组人群结局事件是否不同。

7.6 混杂因素分析

如果采用模型方法分析，需要说明除了已明确的暴露因素或干预因素外，还有哪些因素是混杂因素，如何分析处理这些因素。

7.7 安全性分析

对于常见的安全性事件分析，可采用描述性分析方法，建议加入置信区间分析，对于重要性较高且与治疗方法相关性较强的安全性指标可提供统计检验。对于罕见的安全性事件分析，可采用贝叶斯等方法进行安全性信号识别和分析。

8 附录及参考文献

附录及参考文献应包括但不限于：研究方案等重要参考文件，数据库构建和数据管理计划，非标准的统计方法或模型说明文件，其他与统计分析相关的标准操作文档或文件。

附录 A
(资料性)
真实世界数据常用统计分析方法举例

表 A.1 真实世界数据常用统计分析方法举例

方法类别	统计方法简介
描述性分析	<p>描述连续型变量取值范围、离散程度和集中趋势的指标；</p> <p>描述分类变量的计数和百分比指标；</p> <p>描述数据分布特征的统计图</p>
主次要指标的参数估计和假设检验	<p>给出主次要指标的参数估计结果、置信区间、假设检验结果。</p> <p>对于常规使用不引起歧义的统计方法，可以直接给出统计方法名称，对于存在歧义的需要明确具体名称。</p> <p>若使用比较复杂、不常见的统计方法，需要给出参考文献。</p> <p>对未使用常规方法的，需要阐述理由，并给出参考文献，如果可能，最好同时给出常规方法的结果。</p>
协变量筛选	<p>选择协变量的方法大致分为两类：</p> <p>一类是基于暴露至结局相关路径构成的因果关系网络，识别出风险因子、混杂因素、中间变量（Intermediate Variable）、时变型混杂因素（Time-varying Confounder）、碰撞节点变量（Collider Variable）及工具变量（Instrumental Variable），将风险因子和混杂因素作为协变量纳入模型，同时避免纳入中间变量、碰撞节点变量和工具变量。在实际应用中，当部分因果结构已知时，协变量的选择方法可以基于相关疾病和治疗领域的背景知识，对所有观测到的、可能与结局相关的基线变量，已知的结局相关危险因素，以及治疗或结局的所有直接起因变量，都进行调整。</p> <p>另一类是基于统计关联从高维变量集中选择协变量的方法，从数据中经验的学习变量间的相关关系，筛选出与处理因素和/或结局变量相关的变量作为协变量。</p> <p>两类方法可以结合使用。</p>
各类回归模型	<p>根据结局变量的类型选择合适的回归方法：logistic 回归、线性回归、Poisson 回归、Cox 比例风险回归；多水平 logistic 回归、广义线性混合模型、广义估计方程、多水平 Poisson 回归、方差-校正 Cox 模型或共享脆弱模型等；重复测量数据可考虑广义线性混合效应模型和广义估计方程。</p> <p>中医药研究中，随着疾病状态和证型的演变，不同阶段干预和结局可能关联的强度甚至方向可能改变，适用样条回归。</p>
倾向性评分(PS)	<p>倾向性评分匹配法，倾向性评分分层法，逆概率加权法，以及将倾向评分作为唯一协变量纳入统计模型进行调整分析等方</p>

	法进行因果效应估计。
疾病风险评分 (DRS)	<p>估计 DRS 的方法一般分为两类：</p> <p>一类是利用研究样本的所有观测值进行拟合，将暴露（设定为无暴露）与协变量作为自变量，研究结局作为因变量得到相应的 DRS 预测值；</p> <p>另一类是仅利用无暴露的样本估计 DRS，然后将所有研究样本的协变量取值代入 DRS 模型，对所有研究样本计算相应的 DRS 预测值。</p> <p>适用场景：对于结局事件常见但处理（暴露）因素罕见、或者可能存在多重暴露的研究，DRS 方法是一种较好的选择，能够平衡不同组间样本的基线疾病风险。对于处理（暴露）因素多水平，可能存在一些罕见的暴露水平的情况，建议选择 DRS 方法，是 PS 方法的一种很好的替代方法。</p>
工具变量	<p>工具变量定义：如果某变量与暴露因素相关，但只能通过暴露因素来影响结局，同时与暴露和结局的混杂因素不相关，那么该变量可以称为一个工具变量。</p> <p>使用工具变量最大的难点在于找到合适的工具变量。首先，工具变量必须与暴露和结局的所有观测到或未观测到的混杂因素不相关。其次，工具变量对结局不能有直接影响，除非通过处理至结局的通路间接作用于结局。最后，工具变量必须与研究的处理因素相关，而且相关性越高越好。</p> <p>可采用二阶段最小二乘估计等方法利用工具变量进行因果效应估计。</p>
数据挖掘	<p>数据挖掘是从大量的、不完全的、模糊的、随机的数据中挖掘出隐含其中的、新颖的、潜在有用的知识和规则的过程。数据挖掘任务基本分为关联分析、分类、预测、聚类、孤立点分析和数据演变分析。</p> <p>数据挖掘技术包括聚类分析、决策树、关联规则、贝叶斯网络、贝叶斯分类、支持向量机、回归分析和判别分析、神经网络、文本挖掘、复杂网络等多种技术。</p>

参考文献

- [1] NMPA (国家食品药品监督管理局). 2020. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则 (试行)
- [2] ICH(International Conference on Harmonisation). Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials(Updated: September 1998). <http://www.emea.eu.int>
- [3] Benchimol E I, Smeeth L, Guttman A, et al. The Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected healthData (RECORD) statement[J]. PLoS Med, 2015, 12:e1001885.
- [4] Langan S M, Schmidt S A, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology(RECORD-PE) [J]. BMJ, 2018, 363:k3532.
- [5] Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice(GPP) [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(1):2-10.
- [6] 聂晓路, 武泽昊, 赵厚宇, 等译. 使用常规收集卫生数据开展观察性研究的报告规范(药物流行病学版) RECORD-PE规范中文版(下) [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(4):263-272.
- [7] Richard Frobell, Stefan Lohmander, Ewa Roos. Statistical Analysis Plan (SAP) For The KANON-Study. (Released: Dec. 2008). <http://www.biomedsearch.com/sci/Statistical-Analysis-Plan-SAP-KANON/0032653225.html>
- [8] NIH (National Institutes of Health). Standard Operating Procedure - Statistical Analysis Plan SOP(Effective Date: November 2006). https://cabig.nci.nih.gov/CR013_SOP_Statistical_Analysis_Plan.pdf
- [9] Asthmatx, Inc. Statistical Analysis Plan(Released: August 2008). <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/AnesthesiologyandRespiratoryTherapyDevicesPanel/UCM187829.pdf>
- [10] CFDA (国家食品药品监督管理局). 2016. 药物临床试验的生物统计学技术指导原则
- [11] CFDA (国家食品药品监督管理局). 2016. 药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则
- [12] When to conduct probabilistic linkage vs. deterministic linkage? A simulation study. J Biomed Inform. 2015; 56: 80-6

- [13] 聂晓路, 彭晓霞. 使用常规收集卫生数据开展观察性研究的报告规范-RECORD规范. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4): 475-487.
- [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] Carrol G., Ashma K., Deborah S. et al. guidelines for the content of statistical analysis plans in clinical trials. JAMA. 2017
-

CACM标准公示文稿