

真實世界證據支持藥品研發之基本考量 (草案)

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 109 年 2 月

目錄 (Table of Contents)

1. 前言	3
2. 名詞定義與適用範疇	4
3. 如何建立真實世界證據.....	8
4. 真實世界數據之特徵.....	9
5. 真實世界數據之建立流程.....	16
6. 產生真實世界證據之研究設計.....	19
7. 結語.....	24
8. 參考文獻.....	27

1. 前言

藥品療效與安全性證據過去多依賴傳統隨機分派對照性臨床試驗，這類試驗具理想的研究設計元素，如：限制特定族群、設計特殊治療環境等；此方式較能減低干擾因子及確保試驗產出之數據品質，有利於推論藥品與療效、安全性之因果關係。然而，隨機對照試驗受限於有限的樣本數、嚴格的篩選條件及限縮的治療選擇，使其外推性(*generalizability*)較低。此外，隨機對照試驗執行上，需較多時間及成本，可能拉長藥品研發至上市時程。

近年來，真實世界證據(*Real-world Evidence, RWE*)已廣泛應用於藥品上市後安全性評估；目前對於罕見疾病藥品、困難執行傳統臨床試驗之藥品、單臂樞紐試驗之歷史對照組，及藥品上市後之適應症變更或安全性資料更新，亦開始出現採用真實世界證據之案例。

藥品研發進程中，真實世界證據並非全面取代傳統臨床試驗，而是應視為傳統隨機分派臨床試驗證據外之輔助。利用真實世界數據(*Real-world Data, RWD*)產出適當之真實世界證據，彌補傳統隨機分派臨床試驗於藥品研發之侷限。

然而，真實世界證據來自於結合多樣且大量之數據，其品質和來源之不確定性，及數據選擇和分析方式之適切性，均可能影響真實世界證據之可信度。美國 FDA 於 2017 年開始，陸續發布了「*Use of Real-World Evidence to*

Support Regulatory Decision Making for Medical Devices」指引以及「Framework for FDA's Real-World Evidence Program」；歐盟發布相關指引包括「Scientific Guidance on Post-Authorization Efficacy Studies」；中國國家藥品監督管理局亦於2020年發布「真實世界證據支持藥物研發的與審評的指導原則(試行)」，皆顯示各國法規單位對於真實世界證據的重視。

2. 名詞定義與適用範疇

2.1 真實世界證據(Real-world Evidence, RWE)及真實世界數據(Real-world Data, RWD)的定義

真實世界數據係指常規性收集(routinely collect)與病人健康狀態相關或來自於健康照顧過程所得之多種數據。這些數據來源可包含電子健康紀錄(Electronic health records, EHRs)、健康保險給付資料庫、藥品上市後研究或登記、疾病資料庫、經由病人產生的健康數據資料(例如居家生理監測資料)、或是穿戴裝置產生的數據等。

真實世界證據係指於一定的研究假設之下，使用真實世界數據為資料來源，經適當分析方法產生的臨床證據，此證據得用於協助說明醫藥品之使用及其效益風險。一般而言，由傳統臨床試驗(traditional clinical trials)產生的證據不被視為真實世界證據。而所謂傳統臨床試驗，係指試驗設計有較嚴格的納入排除條件，以減少受試者彼此的差異性；受試者於試驗期間需避免併用其他可能影響療效及安全性評估之藥品，並應盡量遵從試驗設

計接受治療；試驗有嚴謹的檢查追蹤流程、詳盡而標準化的個案報告表，且有嚴謹的監測(monitor)及稽核(audit)機制，以確保臨床試驗數據的品質。

2.2 真實世界數據/證據的適用範疇

真實世界證據之相關研究及應用仍在蓬勃發展中，不時有新資訊，亦尚無最終定論，因此，本章節僅就現階段法規單位對於真實世界證據可能應用的範疇提供說明，沒有列於本章節的項目，並非表示其不可適用。

2.2.1 精進及輔助臨床試驗設計

在藥品研發進程中，可使用真實世界數據精進臨床試驗的設計，例如：

- 使用真實世界數據幫助傳統介入性(interventional)臨床試驗假說設定。
- 評估試驗中受試者的納入排除條件是否可行。
- 參考健康保險給付系統等資料庫，選擇合適的醫院作為試驗中心，以增加試驗的收案效率。
- 提供貝氏統計模型中的先驗機率(prior probability)資訊。
- 評估疾病重要的預後因子以利決定臨床試驗中的分層 (stratification) 或強化設計(enrichment design)。

此外，傳統臨床試驗中往往會限縮收納的族群，因此於傳統臨床試驗中同時收集真實世界數據資料，可提供外推性(generalizability)資訊，以補充有限的收納族群之外的療效或安全性資料，作為療效或安全性的輔助證據。

例如臨床試驗中擷取受試者之電子健康紀錄、穿戴裝置數據(混合型臨床

試驗，hybrid clinical trial)，或將真實世界健康照顧體系資料整合入傳統臨床試驗中(務實性臨床試驗，pragmatic clinical trial)。

2.2.2 藥品上市前的療效證據輔助

對於罕見疾病或發生率較低以致於執行傳統臨床試驗有困難之疾病(例如：發生率較低的癌症)，當藥品針對該疾病之機轉明確，且具客觀評估指標的狀況下，可考慮使用真實世界證據來輔助支持藥品的療效。其方式可為罕見疾病藥品於真實世界使用之療效證據，或利用真實世界資料提供研發中藥品單臂試驗之外部對照組。

例如：Sapropterin dihydrochloride 用於治療 BH4 缺乏導致之高苯丙胺酸血症(Hyperphenylalaninemia due to tetrahydrobiopterin deficiency)，該疾病為罕見疾病，在取得藥品許可證前已依我國「罕見疾病防治及藥物法」專案進口使用。因此於查驗登記審查時，已有國內兩家醫學中心病人實際治療之回溯性觀察研究資料，又該藥品的作用機轉明確，亦可經由血中 phenylalanine 濃度變化確認療效，故上述國內醫學中心之真實世界證據為該藥品獲得核准用於治療 BH4 缺乏導致高苯丙胺酸血症之重要支持性證據之一。

另一採行真實世界證據做為療效證據輔助之例子，為 Pralatrexate 用於治療復發或頑固型周邊 T 細胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphoma)。

Pralatrexate 用於治療復發或頑固型周邊 T 細胞淋巴瘤，其樞紐試驗採單臂設計；為了闡明 Pralatrexate 相較於其他療法之療效優勢，研發者另外利用國外四個醫療中心之病歷資料，與臨床試驗收納的受試者執行配對 (case match control analysis)，並分析配對病人接受其他治療後的整體存活率，做為上述 Pralatrexate 單臂臨床試驗之外部對照組。此案例即為採用真實世界證據，做為發生率較低的癌症單臂臨床試驗之外部對照組，以輔助支持臨床試驗藥品療效優勢。

2.2.3 藥品上市後的監視及安全性評估

真實世界證據可用於藥品上市後監視，幫助研發及法規單位了解藥品於真實世界使用之安全性。對於一些發生率很低或須長期使用後始發生之不良反應，不容易於隨機分派臨床試驗中被發現，此情形下，藥品上市後應盡可能收集真實世界資料。這些藥品上市後針對安全性之真實世界證據，可提供藥品仿單中安全性相關資訊變更，例如：新增藥品安全警語或新增藥品對孕婦及胎兒的影響。此外，這些上市後藥品監視資料亦可做為處方藥品轉類為指示藥品之支持證據之一。

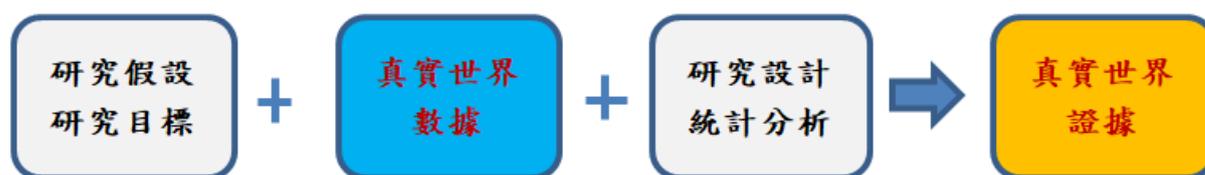
若藥品於上市前臨床資料尚不足以完整評估藥品之安全性，上市後，亦可考慮使用真實世界證據補充藥品上市後安全性資料。例如：美國 FDA 曾使用真實世界研究結果，評估 dabigatran 治療相較於 warfarin 的出血風險，或輪狀病毒口服疫苗使用上市後研究之結果，評估疫苗使用與腸套疊

的相關性。

2.2.4 上市後其他仿單資訊的變更

藥品上市後真實世界證據資訊，也可用於輔助支持藥品上市後其他仿單變更，例如新增適應症、變更適應症、用法用量變更、新增上市後藥品效果 (effectiveness) 等。這類變更範疇較大，使用真實世界資料方式也不一，例如：美國 FDA 原核准 palbociclib 用於賀爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，其後依據電子健康紀錄整合資料庫執行男性乳癌患者回溯性分析之資料，及健康保險給付資料庫之男性乳癌患者分析資料，以支持 palbociclib 可用於賀爾蒙受體陽性且 HER2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌的男性患者；此即使用真實世界證據作為上市後適應症擴增之案例。

3. 如何建立真實世界證據



真實世界證據來自於對於欲解決問題提出研究假設與目標，擬定適當的研究設計與統計分析方法，依照研究設計來收集適當的真實世界數據，執行數據分析，方可產生符合研究目標的分析結果。

真實世界證據的品質是其可否作為法規決策依據之關鍵。在產生真實世界

證據過程中，可藉由回答以下三個問題，來評估真實世界證據之品質。

- (1) 真實世界數據的適用性(fit for use)：選用的真實世界數據是否適合用於回答所提出的法規問題？
- (2) 統計分析方法的適當性：用於產生真實世界證據的統計方法，是否適當且能提供「充分的科學證據」，以回答所提出之法規問題？
- (3) 研究設計與執行的嚴謹度：研究方法與執行是否遵循法規單位的相關要求？例如：數據收集(data collection)與研究監測(study monitoring)。

若欲以真實世界數據/證據來支持特定法規要求，應先針對預期法規用途(例如：新適應症申請、仿單修改、安全性評估等)，及相關臨床背景(包括：疾病的盛行率、預期治療效果、先前證據等)，評估是否適合採用真實世界數據/證據。其次，必須考量真實世界數據與預期法規用途之關聯性、真實世界數據之可靠性，及將真實世界數據轉化成真實世界證據之分析方法嚴謹度。以下段落將分別說明真實世界數據之特徵、建立流程及真實世界證據之研究設計。

4.真實世界數據之特徵

4.1 真實世界數據來源

真實世界數據來源可為電子健康紀錄(含電子病歷)、健康保險給付資料庫、疾病登記資料庫(registry)、生物基因資料庫(biobank)、死亡檔案；也可為經由病人產生之健康數據資料(例如居家生理監測資料)、或穿戴裝置

產生之數據等。這些數據來源各有優勢，例如：電子健康紀錄、疾病登記資料庫、健康保險給付資料庫均包含豐富臨床照顧數據。而電子健康裝置資料屬性可提供大量且持續性之數據。真實世界證據可能需要不同數據來源，因此須了解各種數據來源之限制，亦須注意如何於不同的數據來源中，收集高品質的真實世界數據。

對於收集不同來源之真實世界數據，目前國際趨勢試圖建立協同真實世界數據來源之整合數據系統(centralized data)，例如美國 FDA 針對醫材的 National Evaluation System for Health Technology (NEST)，或建立協作整合之組織(如美國 NIH Collaboratory)。

此外，另一種數據來源處理模式為分散式數據(distributed data)模式，例如美國 FDA Sentinel system，即是使用多個來自健康保險體系、醫療體系的電子健康紀錄資料，藉由協作中心彙整資料，用以分析並評估藥品上市後安全性。日本 PMDA 也有類似的計畫(MID-NET project, Medical Information Database Network)，定期且即時收集超過十個醫療組織之真實世界數據。雖然是分散式系統，但這些數據來源仍需共通數據格式(common data model format)，以確保數據傳輸之正確性。

4.2 結構性與非結構性數據及其標準化

真實世界數據形式可能為結構性或非結構性。結構性數據是指具有高度組

織性及具有格式化特徵之數據，結構性數據的產生通常需要先定義數據標準格式，才能輸入數據。反之，非結構化數據係指不具有組織性，或缺乏事先定義數據模式之資料，無法直接對數據進行解構或串聯。

例如：健康保險給付資料庫或電子健康紀錄之疾病診斷碼(ICD codes)項目，或電子健康紀錄資料中的實驗室檢驗項目，均屬結構性數據；而電子健康紀錄中的病歷資料、病理資料、影像檢查資料則屬於非結構性數據。

無論數據來源形式為結構性或非結構性，都應有一定程度數據標準化(data standardization)，數據標準化之目的為提供一致性的數據架構，以有效統整並管理臨床數據。可藉由將原始數據轉成通用數據格式，並針對數據如何形成、如何交換及如何傳輸等，定義通用標準，以達到數據標準化。針對數據項目來自多種數據來源情況時，進行數據標準化方可整合不同來源之真實世界數據，進而進行分析。

若多個真實世界數據來源系統間已使用通用格式及登錄標準，則使用不同數據集(dataset)串聯同一患者紀錄時，可串檔使用，例如健康保險給付資料庫與癌症登記檔，數據集彼此可串檔使用。此情況下，進行真實世界研究時，標準化作業相對簡單而不複雜。

然而，若多個真實世界數據來源為不同格式的系統，則數據標準化相對複雜，須於研究設計時謹慎規劃數據標準化作業，先建立標準化格式，以確

保數據結果一致性與正確性。數據標準化作業包括建立數據集模板 (datasets templates)、訂定變項標準名稱與單位，及設定轉換運算之標準方法等。

若真實世界數據來源屬非結構性，例如電子健康紀錄，應盡可能選擇數據中較能標準化評估及互相連結之變項，且須注意不同醫院間電子健康紀錄資料系統差異。

4.3 真實世界數據適用性(fit for use)

提供法規決策依據之真實世界數據需注意數據適用性，即該數據是否適合用於回答所提出之法規問題。真實世界數據適用性應就數據兩個重要特徵進行整合性評估：數據關聯性(data relevancy)及數據可靠性(data reliability)。這兩特徵是決定真實世界數據能否產出適當真實世界證據之關鍵。



4.3.1 數據關聯性(Data Relevancy)

數據相關性是指所收集的數據與特定法規問題之合理性連結及關聯，通常著重於是否可能存在數據選擇偏差。評估數據關聯性項目包含但不限於：

- 真實世界數據中的患者人群是否可以代表感興趣的目標患者人群(例如：使用或即將使用藥品的病人)? 患者人群定義是否明確清楚?
- 真實世界數據是否涵蓋足夠資訊，例如：藥品暴露量(exposure)、人口學與臨床特徵、共變數(covariates)、療效指標變項(outcomes)等? 如果為否，所需之重要資訊是否能從既有數據中推導出來? 此外，療效指標變項是重要資訊，應確認其定義是否明確?
- 真實世界數據是否有足夠人數與追蹤期，以呈現預期治療效果，及偵測潛在安全事件?

應依據真實世界證據預期闡明目標，收集相關且重要之真實世界數據變項。基本上，應至少收集之數據包含病人基本特徵(如：性別、年齡、族裔、體重、生活習慣)、疾病相關變項(如：診斷、嚴重度、先前治療、疾病重要的相關預後因子)、藥品相關變項(如：給藥時間、給藥劑量、給藥種類)、及療效指標相關變項；療效指標相關變項應視疾病種類而定，可包括存活狀態、腫瘤反應、臨床反應等。由於療效結果是真實世界證據中甚為重要的數據，而療效指標相關變項中，除了存活狀態外，其餘變項多依賴非結構性數據，如電子健康紀錄中病歷紀錄，因此須注意該療效指標變項的數據一致性及可信度。

4.3.2 數據可靠性(Data Reliability)

真實世界數據之可靠性，受其來源與品質影響。可靠性的評估重點為：

- 數據是如何收集？(data accrual)
- 數據收集與分析過程中，操作人員和流程是否能確保錯誤最小化，所收集的數據品質和完整性是否足夠？亦即，是否有充分的品質控制(data quality control)或數據保證(data assurance)。

4.3.2.1 數據收集(Data accrual)

數據收集可為提取已經存在之數據，或累積將產生之數據。數據收集之目的並非為了要獲得巨量數據，而是要獲得有用的數據，因此須事先定義要獲取之重要變項(包括干擾變項)，例如年齡、性別、診斷歷史、用藥與治療歷史、實驗室檢驗數值及就醫情況等。值得注意的是，任何統計分析都只能控制可觀察到的變項(observed variable)，對於未觀察到的變項(unobserved variable)則無法有效控制，因此須事先找出會影響研究結果之重要變項，降低偏差產生。

數據收集的核心包含數據來源(when)、收集時間(when)及收集條件(how)。不同數據來源、提取時間或收集條件皆可能造成數據結果不一致。為確保真實世界數據可靠性，須先保證數據可溯源性，亦即可以追本溯源到數據之原始樣貌，包括數據型態、產生時間、條件、格式、內容、長度、限制條件等。此外，需將數據轉化為通用格式進行數據收集，數據標準化是數據收集的最重要關鍵。因此，收集數據前應先制定詳細的操作手冊或文件，詳細定義要收集的數據變項與單位(即提供通用定義框架的數據字

典)、數據整合(data aggregation)方法(例如：

常見的案例報告表單)，及數據收集的時間區間(time windows)等。

4.3.2.2 數據品質保證(Data quality assurance)

數據品質保證是為了確保真實世界研究執行，與真實世界數據的產生、記錄、報告均符合法規要求，而建立之計畫性和系統性活動。數據品質保證可確保數據能準確、可靠且重複地回答特定法規問題。

雖然真實世界數據產生方式與傳統臨床試驗數據有差異，但對於數據品質管控標準完全相同，包括數據準確度(accuracy)、完整度(completeness)與透明度(transparency)及是否存在影響內部效度潛在偏差。

數據品質管控評估項目包括但不限於：

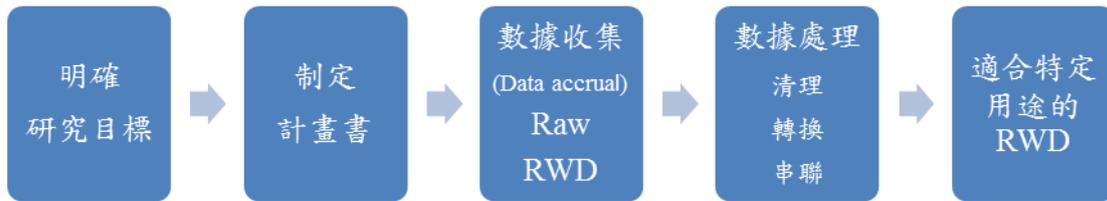
- 準確度：數據處理過程中可能會因各種因素導致數據異常或錯誤，影響數據準確度。常見準確度評估包含：檢測數據變項及用於轉換數據的任何算法之有效性，檢驗數據邏輯合理性（例如：實驗室結果是否在生物可能性的範圍內），檢測是否在相關數據變項欄位內的每位患者其數據具有一致性及檢測數據與內部標準或外部數據常模間是否具合理性。
- 完整度：任何數據在進行分析前，都需要確認數據取得是否完整。由於數據缺失問題無法避免，清楚了解數據缺失程度與機制有助於評估缺失數據導致之潛在偏差，及選取缺失數據處理方式。評估數據完整度須釐

清數據是否已測量但不存在(例如：患者接受實驗室檢查，但檢查結果並不在可供研究的數據來源內)，或是在特定的常規照護中未收集到該數據。數據缺失比例越高，分析結果可信度越低，此時須慎重考慮收集之數據是否能作為產生真實世界證據之數據來源。當一個數據變項可能同時從不同數據來源中收集時(例如：手術可由健康保險給付資料庫中的處置代碼(procedure code)中獲得，也可由電子健康紀錄資料中的病歷紀錄獲得)，為提高真實世界數據可靠性及減少數據缺口(gap)，應盡可能同時納入不同真實世界數據來源所獲得的數據變項。

- 透明度：數據從產生點移動至各種數據集時，其起源和轉換過程必須公開透明。對於從多個數據來源皆能收集之變項，應紀錄該變項數據來源為何，而不僅是登錄數據。此外，應公開研究計畫書及分析方法，詳細說明執行細節，提升研究透明度。如此，當法規單位對於關鍵數據有疑慮時，方能檢驗數據正確性，也有助於評估分析結果的可再現性。

5. 真實世界數據之建立流程

真實世界數據是大量但非常細小的數據，而「大量的真實世界數據」和「大量適切的真實世界數據」存在差異。大量適切的真實世界數據才能產出可靠性高的證據。因此，一個設計與執行良好的真實世界研究，才能收集到適切且高品質的真實世界數據，進而產生可靠的真實世界證據。建立流程如下圖所示：



收集真實世界數據前應先自問，目的為何？欲回答什麼問題？數據收集是為了解決特定問題，因此清楚且具體的研究目標設定非常重要。在收集數據前，應先制定研究計畫書，敘明研究設計、執行與採用的統計分析方法等重要細節，如此能有效避免選擇性報告，並有效防範研究人員傾向於報告對自己有利之結果。

計畫書應詳加規劃數據來源，納入與排除條件須符合醫學診斷常規，且所收納之受試者應足以代表目標族群，事先定義要收集的重要數據變項，尤其主要評估指標須能適切反應藥品治療的臨床效益。若有正式假說檢定，則所收集的試驗族群人數宜有檢定力之考量。

依據計畫書所採集之數據為原始真實世界數據(raw data)，需經過處理後才能進行分析。數據處理的步驟包含數據清理(clean)、數據轉換(transform)與數據串聯(link)。

- 數據清理：意指發現並糾正數據中之可識別錯誤。檢查數據是否有異常超出正常範圍，是否有重複，或數據是否有遺漏。評估數據收集過程中可能發生的錯誤，包含數據之輸入、測量與合併等。建議事先制定數據

清理程序，根據預先設定好的標準來檢驗數據並刪除錯誤數據。數據清理完成應擬訂相關報告，說明數據完整性及所偵測到之錯誤。

- 數據轉換：目的是將數據轉換成通用格式，通用表達方式(如專有名詞、編碼等)，使數據成為適合進一步統計分析之數據格式。步驟包含將數據集(dataset)轉換為通用數據模型(data model)，數據去標識化，對記錄的數值進行標準化，對臨床事件進行分類，對缺失數據進行插補，及使用演算法來計算複合或匯總變項(composite or summary variables)等。原始數據轉換過程應完整記錄，包括轉換目的、歷史用途、轉換決策、所採用的轉換方法等。
- 數據串聯(link)：目的是藉由數據串聯來連結個別病人記錄在不同數據庫之數據，以增加數據豐富性與完整性，或結合不同數據來源之病人以增加樣本數。數據串聯過程須完整記錄，包含不同來源間之數據不一致處(例如：個別病人在兩個不同數據來源之同一時間同一變數之紀錄不同)，及比較不同數據庫的關鍵差異，包括測量方法、選擇偏差及數據標準等。若真實世界數據來自多個不同醫療照顧系統(例如不同國家)，則應考量不同醫療照顧系統間數據差異，及其他醫療照顧系統之數據能否提供足夠的數據可靠性(data reliability)及數據關聯性(data relevance)，來提供我國病人使用藥品的真實世界證據。

真實世界研究結果是否可信，是否可推論到目標治療族群，最重要的關鍵

在於數據收集之研究設計與統計分析之適切性，及執行須遵循法規單位的要求。唯有按照計畫書所設定的標準來收集數據，處理數據，才能獲得高度相關、可靠且符合特定用途的真實世界數據。

6. 產生真實世界證據之研究設計

真實世界研究是對來自於常規健康照顧產生的臨床數據進行系統性收集與分析的研究。研究設計可為介入性 (interventional) 或觀察性 (observational)，亦可為前瞻性 (prospective) 或回溯性 (retrospective)。沒有任何一種研究設計可以解決所有法規問題，也沒有任何一種研究設計絕對優於其他設計。研究者應根據其欲探討的特定法規問題，選擇研究設計及數據來源與類型。

6.1 臨床試驗

臨床試驗之定義為受試者預先被決定於試驗中將接受何種治療，為介入性研究。傳統臨床試驗所得之數據結果，即便透過適當的分析方式，仍不能稱之為真實世界證據。然而，若研究方式為務實性臨床試驗 (pragmatic clinical trial) 或混合型臨床試驗 (hybrid clinical trial)，則可能產生真實世界證據。

6.1.1 務實性臨床試驗 (pragmatic clinical trial)

所謂務實性臨床試驗，係指設計臨床試驗時融入務實元素，使其更為接近

臨床醫療情境。務實性臨床試驗可簡化受試者納入排除條件，使臨床上所有可能接受到該治療之病人族群皆有機會被納入試驗中；務實性臨床試驗會減少對於治療的限制，試驗期間臨床醫師可依病人用藥反應隨時增減試驗藥品劑量，或給予其他所需要的併用治療；務實性臨床試驗會避免過於密集的返診追蹤，並減少不必要的檢驗或檢查。此外，利用現有的真實世界數據，例如電子健康紀錄或健康保險給付資料庫，可大幅減少臨床試驗所需額外收集的資訊，例如基期的疾病特性、治療過程中實驗室數據變化或影像學檢查結果等。

大型簡單試驗(large simple trial)屬於務實性臨床試驗的一種，有時若希望能於臨床試驗中評估某個極為重要的臨床事件，然而其發生率極低，或需要長期觀察才會發生，則試驗可能需要收納極多的受試者才能觀察到所關切的臨床指標，例如：死亡、腦出血、心肌梗塞皆屬此類臨床事件。為了增加試驗效率及可行性，可考慮大型簡單試驗的研究方式，即為因應大量的受試者，簡化試驗程序，減少不必要的返診及檢查，只收集重要療效或安全性指標。若為一次性的介入治療或預防措施，例如疫苗施打，亦適用此種研究方式。

務實性臨床試驗的優點，除了可增加試驗效率及可行性、減少研發成本，亦可提高臨床試驗結果之外推性。傳統的隨機分派臨床試驗，往往對於受試者的納入排除條件有較嚴格限制，對於試驗過程中的併用藥品種類、試

驗藥品的劑量調整原則、不良事件的處理流程有完整的規範，上述的設計除了希望能維護受試者於試驗期間安全性，也希望能在一個同質性較高的族群中評估藥品療效。在這樣理想化的情境中所觀察到的療效及安全性結果，未必能外推至一般病人族群，務實性臨床試驗所產生的真實世界證據，則可以彌補傳統臨床試驗在此方面的不足。

然而，務實性臨床試驗也並非沒有使用上之限制，主要結果變項須客觀且不會因評估者不同而有明顯改變，才較適合此種研究方式，例如：死亡、心肌梗塞、中風、出血、腫瘤體積等。

6.1.2 混合型臨床試驗(hybrid clinical trial)

混合型臨床試驗綜合了傳統設計及務實元素，試驗架構及設計大致依照傳統隨機分派臨床試驗的精神，然而一部分的療效或安全性評估指標可由真實世界數據收集，例如：可以用行動穿戴裝置收集受試者的心率、步行距離；也可以利用電子健康紀錄或醫療保險給付資料庫，來收集受試者因疾病急性發作而住院或至急診就醫的紀錄。混合型臨床試驗所得到的數據結果，透過適當的分析方式，可以產生真實世界證據。

6.1.3 單一組別臨床試驗之外部對照組

不論是傳統臨床試驗、務實性臨床試驗或混合型臨床試驗，理想上需設立對照組，以客觀評估試驗藥品療效及安全性。但有時基於疾病本身特性或

倫理考量，執行對照性臨床試驗並不可行，例如罕見疾病或某些特定的癌症。在僅有單一組別的情況下，欲評估治療效果及安全性須仰賴外部資訊作為對照。此外部資訊可來自於其他已完成之臨床試驗，將過往的試驗結果與目前單一組別的結果進行跨試驗的數據比較；而外部資訊亦可來自於真實世界數據，例如電子健康紀錄、健康保險給付資料庫、或各種整合型的健康資料庫。

真實世界證據可作為外部對照，以與臨床試驗所觀察到的療效及安全性結果相比較。前提是須注意來自外部的真實世界數據與目前臨床試驗的數據之間是否具有可比性，例如：資料庫中是否有完整的病人人口學特徵、基期器官功能、疾病特性及治療史等資訊，以便能選取與臨床試驗受試者族群條件相似的對照組；此外需考量該資料庫資料收集的時間及來源，因為不同的年代、不同的地區對於疾病的診斷標準及常規治療可能不同。而對於主要關切的結果變項，則應了解該資料庫對此結果變項的定義及資料收集的方式，以評估是否可能在兩方進行分析比較時造成偏差，例如若為無惡化存活期(progression-free survival)等與時間相關的結果變項，則需注意由該資料庫既有的資料中，是否能合理定義開始及結束時間。此外，資料庫本身最好具有相當的規模，以便經由與臨床試驗受試者類似條件篩選後，仍能有合理的人數，使該外部對照組具一定代表性。若單一來源的真實世界證據無法完全滿足上述條件，則須有多個不同來源的真實世界證

據，而這些不同來源的證據與試驗組相比較，須呈現相當一致而穩健的結果。

6.2 觀察性研究(observational study)

觀察性研究指不主動介入或分配每位患者所接受的治療，而僅觀察研究族群接受治療後產生之結果變項，如世代研究(cohort study)，或是依據結果變項去分析過往曾接受的治療，如病例對照研究(case-control study)。若研究開始時，尚未接受治療且尚未發生結果變項時，稱之為前瞻性(prospective)研究；反之，若研究開始時，研究族群已接受治療且結果變項已發生，則稱為回溯性(retrospective)研究。此處所指之結果變項，可以是治療效果，亦可為因為治療而產生之不良事件。

觀察性研究也應如同臨床試驗有完善的研究計畫，數據收集及數據分析的方法皆必須於研究執行前確認，如果該研究之結果欲用以作為藥品查驗登記或適應症變更之申請，強烈建議將研究計畫書事先提交法規單位，並與法規單位討論其研究方法是否適用於相關法規用途。數據收集及數據分析的各個環節一有更動，皆可能會影響研究的結果，甚至產生完全相反的結論，尤其是回溯性研究，由於所有的治療結果皆已發生，更需避免此爭議。目前國內僅規定經衛生福利部核准執行之藥品臨床試驗計畫需於「台灣藥品臨床試驗資訊網」公開(衛授食字第 1061412167 號公告)，對於觀察性研究則尚無相關要求，但為增加所提交研究結果之可信度，申請方仍應盡

力確保研究方法之公開透明。

觀察性研究與臨床試驗最大的不同在於患者所接受的治療由醫師決定，然而臨床實務上醫師的決策並非隨機，往往會依據患者的疾病狀態、年紀、重要器官功能等因素，決定患者應接受何種治療，因此無可避免地將產生適應症干擾(confounding by indication)的問題。此外，每位臨床醫師也可能依據過往藥品使用經驗或對不同治療之熟悉程度，而有各自的偏好。上述的適應症干擾，或其他的選樣偏差(selection bias)、數據偏差(information bias)尚可於數據收集或分析階段以各種方法盡量加以控制，然而，無法被測量的干擾因子(unmeasured confounders)既無法被控制也無從估計其對分析結果的影響。臨床試驗中可透過隨機分派的方式使各種可能影響預後的因子於不同組別之間盡量平衡，然而觀察性研究中則難以解決此問題。由於研究方法學上的限制，觀察性研究對於因果關係之確立，甚至關係強弱之判定較為困難。因此，觀察性研究之結果並不適合單獨作為藥品療效的確認性證據，但事先定義且執行良好的觀察性研究，其產生的真實世界證據或可做為療效之支持性證據。

7. 結語

藥物研發的進程中，真實世界證據並不能全面取代傳統臨床試驗，但可作為傳統隨機分派臨床試驗證據之外的輔助及補充，以彌補傳統隨機分派臨

床試驗在藥物研發中的侷限。由於真實世界證據的相關研究及應用仍在蓬勃發展中，因此其適用範疇尚無最終定論，現階段，真實世界證據可能應用的範疇，包括精進及輔助臨床試驗設計、藥品上市前的療效證據輔助、藥品上市後的監視及安全性評估、上市後其他仿單資訊變更等。

真實世界證據是真實世界數據經適當統計分析所得的結論，這包含擬定適當的研究設計與統計分析方法，依照研究設計來收集適當的真實世界數據，執行數據分析，如此方可產生符合研究目標的分析結果。這些數據來源可為電子健康紀錄(含電子病歷)、健康保險給付資料庫、疾病登記資料庫(registry)、生物基因資料庫(biobank)、死亡檔案；也可為經由病人產生的健康數據資料(例如居家生理監測資料)、或穿戴裝置產生的數據等。由於真實世界數據是結合多樣且大量的數據來源而成，因此，數據品質和數據來源的不確定性，及數據選擇和分析方式的適切性，都可能影響真實世界證據的可信度。欲適當的使用真實世界證據，應先考量藥品目前所處的研發階段及法規目的，才能進一步評估所需的證據強度，及真實世界證據在整個送審案件資料裡所扮演的角色及比重。且須注意真實世界數據的適用性(fit for use)，針對不同的法規目的，選取適合的研究方式及適用的真實世界數據來源，並且考量數據關聯性(relevancy)及可靠性(reliability)。

申請者如擬運用真實世界證據作為藥品查驗登記之申請，建議應於規劃階段，儘早向本署諮詢。如同傳統臨床試驗，研究設計及分析方法皆須事先

定義並力求公開透明，研究執行的過程也必須嚴謹。過去，真實世界證據多用於藥物安全性之評估，可預期在未來將有更多更廣泛的應用，包括：精進傳統臨床試驗之設計、在藥品上市前輔助支持藥品療效、或做為單臂臨床試驗的外部對照組、藥品上市後適應症或用法用量變更等。

8. 參考文獻

- (1) Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA*. 2018; 320(9): 867-868.
- (2) Duke-Margolis Center for Health Policy. Characterizing RWD quality and relevancy for regulatory purposes. October 2018.
- (3) Eapen ZJ, Lauer MS, Temple RJ. The imperative of overcoming barriers to the conduct of large, simple trials. *JAMA*. 2014; 311(14): 1397-8.
- (4) Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016; 375(5): 454-63.
- (5) Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional evidence generation and FDA regulatory decision making: Defining and using “real-world” data. *JAMA*. 2017; 318(8): 703-704.
- (6) Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016; 375(23): 2293-2297.
- (7) US FDA. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. August 2017.
- (8) US FDA. Framework for FDA’s real-world evidence program. December 2018.
- (9) US FDA. Submitting documents using real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics. Guidance for industry (Draft). May 2019.