

使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查 技術文件應注意事項(草案)

110年2月制定

一、前言：

目前，藥品查驗登記或上市後適應症及仿單變更的療效及安全支持性數據大多來自於隨機分派及對照性的臨床試驗。雖然隨機分派、對照性臨床試驗能較嚴謹的控制影響試驗藥物療效及安全性的變因，但對於臨床使用而言，嚴格的納入/排除條件及頻繁的回診監測較難符合一般臨床照護情境，也曾發生藥品上市後療效不如臨床試驗結果所預期的現象；加之臨床試驗中受試者族群較侷限，可能無法代表實際臨床應用的目標族群，也較難觀察到罕見的藥物不良反應。另一方面，對於產業界而言，傳統的臨床試驗需要嚴謹的試驗設計、耗費較多的時間成本及高昂的研究經費，對於一些較為罕見的疾病，臨床試驗的執行也有其侷限性。

因此，近年來，對於如何應用來自真實世界之數據做為療效或安全性的輔助性證據，已是各國法規單位及產業界最為關注的議題，特制訂「使用真實世界數據/真實世界證據 (以下簡稱 RWD/RWE)作為申請藥品審查技術文件應注意事項」，提供各界準備資料時之參考依據，惟真實世界數據來源之適用性(fit for use)及對於試驗的設計仍未有統一的標準，故仍鼓勵使用 RWD/RWE 作為申請藥品審查技術文

件前，規劃早期與法規單位溝通，以確立試驗/研究的執行、數據的蒐集及分析符合法規單位的要求。

二、定義

(一)真實世界數據(Real World Data)：真實世界數據係指常規性蒐集(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)、全民健康保險資料庫或其他健康保險給付資料庫、藥品上市後研究或登記、病人登記(patient registry)資料庫，如疾病或藥品登記資料庫(product or disease registry)、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。

(二)真實世界證據(Real World Evidence)：真實世界證據係指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，且有嚴謹的監測及稽核機制，以確保臨床試驗數據的品質。

三、適用範疇：

(一) 藥品臨床試驗/研究申請案。

(二) 新藥查驗登記申請案。

(三) 藥品上市後變更申請案。

使用 RWD/RWE 進行相關試驗/研究，須遵照醫療法、人體研究法與藥事法及其相關命令與行政法之規範，屬醫療法所稱之人體試驗，其試驗/研究之計畫書須經中央主管機關核准。非屬醫療法列管之人體試驗/研究，欲作為支持藥物查驗登記或上市後變更之目的，建議申請者盡早與法規單位進行充分的溝通及諮詢，以確保雙方對於使用 RWD/RWE 申請相關試驗/研究之執行、數據的收集及分析方面達成共識。

四、應檢附之申請文件：

(一) 申請者應根據案件申請類型，依照「藥品臨床試驗申請須知」、

「藥品查驗登記審查準則」、適應症及用法用量變更等相關公告備齊申請文件。

(二) 申請者使用 RWD/RWE 作為申請藥品審查技術文件，須於函

文敘明申請案件含有 RWD/RWE 相關資料，並請填寫「附件

一、使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查技術文件之摘要表」，以利法規單位作為審查案件時之評估參考，說明如下：

- (1) RWD/RWE 試驗/研究收集真實世界數據的目的：應勾選目的為藥品上市前療效或安全性的輔助性證據、支持藥品上市後要求(post-marketing requirement)，或為藥品上市後仿單變更之輔助性證據。
- (2) RWD/RWE 試驗/研究之設計：產生真實世界證據之研究設計，取決於研究的目的及其所收集而得數據的品質及適用性，應勾選此囊括真實世界數據之試驗設計類別(例如：隨機分派臨床試驗、單臂臨床試驗或觀察性研究)。
- (3) 用以產生真實世界證據之真實世界數據來源：不同數據來源有不同的特性，依據研究目的應選擇合適的數據來源，申請者應勾選所有用以產生真實世界證據之真實世界數據來源。其來源包括但不限於：電子健康紀錄、醫療保險給付資料庫、疾病登錄資料庫、其他與病人健康狀態相關資訊的來源(如穿戴式行動裝置或居家照護生理監測系統等)。
- (4) 真實世界試驗/研究樣態多元，統計分析計畫(SAP)是否須於試驗/研究執行前檢送，將視試驗/研究設計而定，因此臨床試

驗/研究申請案，申請者可自行評估是否須於試驗/研究執行前檢送統計分析計畫，並建議事先諮詢法規單位。

五、其他：

(一)申請者提交之 RWD/RWE 資料是否得以支持藥品申請案件之核准，法規單位將視整體申請資料之完整性(totality)與品質(quality)而定，審查過程也將遵照優良審查規範(Good Review Practice, GRevP)，評估藥品的風險及效益。

(二)真實世界試驗/研究樣態多元，統計分析計畫是否須於試驗/研究執行前檢送，將視試驗/研究設計而定，建議申請者事先諮詢法規單位。

六、參考資料

(一)真實世界證據支持藥品研發之基本考量

(二)採用電子病歷資料進行臨床研究指引

(三)真實世界證據的研究設計—務實性臨床試驗的考量與重點

(四)真實世界數據—關聯性與可靠性之評估考量(草案)

(五)Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (Draft guidance)

附件一、 使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查技術文件之摘要表

I. 收集真實世界數據的目的(可複選)
<input type="checkbox"/> 藥品上市前療效或安全性的輔助性證據。 <input type="checkbox"/> 支持藥品上市後要求(post-marketing requirement) <input type="checkbox"/> 藥品上市後仿單變更之輔助性證據，包含： <input type="checkbox"/> 新增或變更適應症 <input type="checkbox"/> 變更藥品劑型、給藥劑量或給藥途徑 <input type="checkbox"/> 新增用藥族群 <input type="checkbox"/> 新增療效資訊 <input type="checkbox"/> 新增安全性資訊 <input type="checkbox"/> 其他仿單變更，請敘明： _____
II. 試驗/研究之設計(可複選)：
<input type="checkbox"/> 隨機分派臨床試驗 <input type="checkbox"/> 單臂臨床試驗 <input type="checkbox"/> 觀察性研究 <input type="checkbox"/> 其他試驗(研究)設計，請敘明： _____
III. 用以產生真實世界證據之真實世界數據來源(可複選)：
<input type="checkbox"/> 電子健康紀錄(Electronic health records, EHRs)，請敘明： _____ <input type="checkbox"/> 醫療保險給付資料庫 <input type="checkbox"/> 疾病登錄資料庫，請敘明： _____ <input type="checkbox"/> 其他與病人健康狀態相關資訊的來源，請敘明： _____
IV. 申請之臨床試驗/研究案，除依「藥品臨床試驗申請須知」檢附文件外，是否提供統計分析計畫(SAP)
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否