

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

Real World Data 介紹及於醫療科技評估之應用

柯靜華¹

前言

隨機對照試驗(randomized controlled trials, RCTs)是醫療科技評估中，評估新醫療科技之療效的重要準則之一。由於隨機對照試驗具有一些理想的研究設計特質，(例如，隨機分派使組間個別差異小、受試者的納入/排除條件一致，及具有完整追蹤計畫等，使其研究結果具高度的內部效度(internal validity)而得以推論因果關係，然而，隨機對照試驗的外部效度(external validity)及外推性(generalizability)，則相對較低。在實際臨床環境中，因病人彼此間具有高度異質性(heterogeneity)，我們無法驗證真實臨床情況的藥品療效是否百分之百如同隨機對照試驗宣稱的結果；另外，長期的療效或安全性亦無法從有限的隨機對照試驗中追蹤而得知。因此，若醫療科技評估中的相對療效及成本效益評估，僅依賴隨機對照試驗所產生的證據，將會忽略藥品於真實臨床情況下的使用情況，因此，運用 Real world data(以下簡稱 RWD)所進行的研究及產生的證據，將成為未來醫療決策過程的重要資訊；其中，又以如何有效及正確的運用 RWD 於醫療科技評估，為最大的挑戰。

Real world data/real world evidence 定義

一、Real World Data

Real world data (RWD)有不同的定義。狹義來說，RWD 為來自非實驗型研究之數據，只有電子資料庫或病歷資料等方能稱為 RWD^[1]。廣義來說，RWD 為隨機對照試驗以外所蒐集得到的數據，包括病患健康狀態和常規醫療保健服務等。數據來源包括醫院或保險公司的行政/病歷資料庫，例如電子健康紀錄(electronic health record)、病患自行提供的資訊(例如，自居家監控設備、穿戴式科技、健康追蹤器等)，或是各種因照護或研究為目的而設立的註冊系統等^[2]。另外，單臂臨床試驗(single arm trial)亦被認定為 RWD 的一種^[3]。

當我們對於 RWD 的定義不同時，RWD 的取得來源及研究設計即有所不同^[1]，本

¹財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

文接下來所提及的 RWD 皆以廣義定義進行撰寫。

二、Real World Evidence

Real world evidence(以下簡稱 RWE)則為使用 RWD 為研究資料來源，經適當分析方法所產生的證據而言^[2]。RWE 可為實際臨床應用之描述研究(例如，疾病負擔或醫療資源利用等)、安全監視(例如，藥物不良反應事件統計)，及相對療效之數據，而目前 RWE 用於相對療效的運用較少^[4, 5]。RWE 並非僅是簡單地集合 RWD，其中亦包含資料度用(data curation)^{註 1}、驗證及標準化，以確保數據本身是適切地符合研究目的。因此，RWD 須透過嚴謹的研究設計，方能獲得研究者感興趣且可能對醫療策略產生影響的 RWE^[2]。

RWD 如何運用於決策

RWD 可以應用於多種不同類型的研究方法，因此，選擇適當的研究方法才可提供決策者有效的資訊。研究方法的選擇主要取決於決策者/研究者欲利用 RWD 的目的(例如，新適應症收載、適應症修改，或藥物安全評估等)，以及目前可得的 RWD 是否足夠以回答決策者/研究者的問題(例如，數據是否缺失、信度及效度是否足夠、數據的品質檢核等)^[2]。如所示。

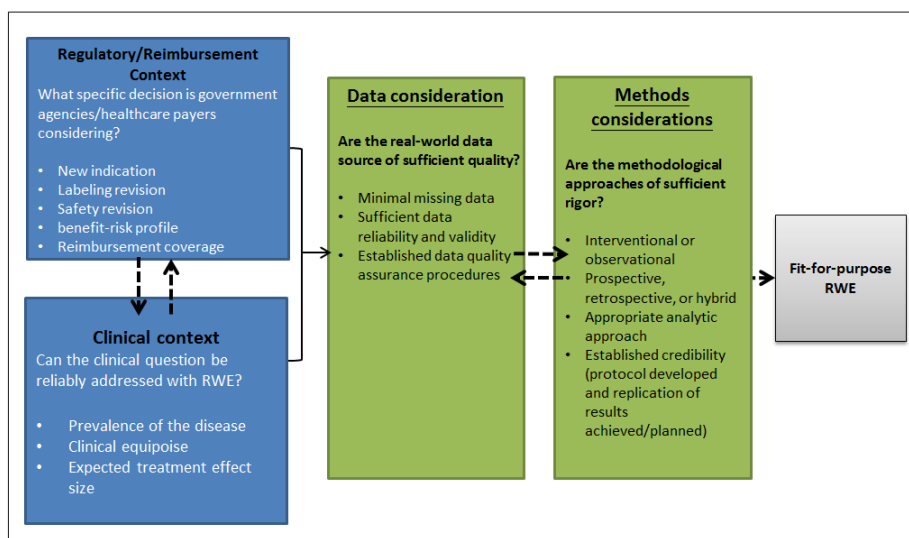


圖 1、Real world data (RWD)運用於決策的流程圖^[2]

註 1 資料度用(data curation)為針對數位化的研究資料加以維護、保存和加值，建置值得信賴的數位典藏庫以利現在和未來使用。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

因此，RWD 建立的過程(包括數據蒐集及研究方法)對於 RWD 是否可提供決策時的參考，彼此間是環環相扣的。接下來將針對 RWD 數據蒐集及研究方法分別介紹。

一、數據蒐集

數據標準化(data standardization)是將數據轉化成通用格式的關鍵過程，可用在整合來源不同的數據或大規模分析等^[6]。以同為官方蒐集之全民健康保險資料庫(以下簡稱健保資料庫)與癌症登記檔為例，這兩個資料庫的檔案格式及資料內容，在建立初期即由衛福部統計處統一管理及事前整合，使得檔案彼此間可串檔使用，故研究者在利用資料庫進行分析時，無須處理過度複雜的數據標準化作業。但若研究者執行來自不同系統之資料的分析及串聯(例如，醫院病歷資料或不同目的而成立的註冊系統等)，數據標準化則需費較多心思。另外，分析數據之前，確認其效度(validity)及信度(reliability)是首要之務。但對於數據的標準化技術及檢核品質等，目前皆無統一的定論或是依循準則^[2]。

二、研究設計

研究設計主要根據人為干預介入(intervention)與否，大致能分為介入型研究(interventional studies)及觀察型研究(observational studies)^[2]，以下將分別介紹。

1. 介入型研究(interventional studies)

傳統第三期隨機對照試驗及上市後進行的觀察型研究，對於提供藥品於「真實世界(real-world)」的相對療效證據皆有所限制。因此，研究者嘗試在「真實世界(real-world)」執行介入型研究，可解決因隨機對照試驗中受試者皆經過挑選及優化的試驗環境，產生高估其療效之可能性，並增加研究結果的外推性；亦可排除觀察型研究中組別間，基本特徵差異導致研究結果的可能偏差^[5]。

本文以 Pragmatic clinical trial(以下簡稱 PCT)為例作介紹。PCT 係為一種執行在「真實世界(real-world)」的隨機對照試驗，可探討藥品於實際臨床應用上的相對療效。與傳統的隨機對照試驗相同，PCT 同樣可進行盲性(blinding)及隨機分派(randomization)，但由於與傳統隨機對照試驗的研究條件不同，PCT 在真實臨床環境下進行盲性及隨機分派更有難度^[2]。另外，相較於每位病患單獨接受隨機分派，集群隨機分派(cluster randomization)是於常規照護環境中，較常執行的隨機分派方法。在部

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

分情況下，隨機分派並不符合醫學倫理(如罕見疾病)，此時，試驗中的對照組則會以已建立的病人註冊系統或文獻作取代^[2]。

Schwartz 及 Lellouch 提出解釋性試驗(explanatory trials)及 PCT 之間的差異^[7]。解釋性試驗為驗證一個生理或臨床假設；而 PCT 為一執行介入策略於臨床照護之後，相關數據整合而成的證據，以供臨床進行決策之佐證^[7]。表 1 歸納幾點區分解釋性試驗及 PCT 之比較。

表 1、解釋性試驗與 Pragmatic clinical trial 之比較^[7]

	解釋性試驗 (explanatory trial)	Pragmatic clinical trial (PCT)
研究目的	新藥上市	給付收載
研究環境	控制良好 外部效應(extraneous effect)在各組別間皆為相同	常規照護 包含所有可能影響治療結果的因素
受試者選擇	高度挑選受試者以利揭示研究藥品的療效	臨床照護中的相關病患皆有可能納入研究 排除條件應越少越好
介入組執行	根據事先計畫執行(protocol driven)	可根據病患情況調整 (patient-oriented)
對照組	多為安慰劑	常規照護中的標準治療
結果評估	具有生理學上的意義	對於常規照護的決策上有意義

2. 觀察型研究

目前 RWD 已廣泛使用於觀察型研究，包括流行病學調查、資源利用、品質改善，及安全監測等，但用在相對療效評估則需進一步思考研究設計，其主要原因為觀察型研究的分析結果往往受干擾因子(confounding)所影響^[4]。目前，研究者以多種研究設計與統計方法來消弭此疑慮，包括配對(matching)、分層(stratification)、權重(weighting)，以及多變量迴歸(multivariate regression)等。另外，觀察性研究較常被關注的研究限制還包括，發生事件記錄不正確、研究計畫及分析方法不透明等。除此之外，資料分析



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

淪為「資料挖泥(data dredging)」^{註2}，抑或是選擇性報導(selective publication)等皆使觀察型研究的分析結果不易被採信^[2]。

為此，國際藥物經濟暨效果研究學會^{註3}及國際流行病學學會國際研討會^{註4}聯合特別工作小組(Joint ISPOR-ICPE Task Force)，於2017年發表一篇對於RWD研究用於醫療照護決策的優良程序規範之建議^[3]，此建議特別著重於RWD應用於hypothesis evaluation treatment effectiveness (簡稱HETE)^{註5}的研究方法，以增加決策者對於RWD之信任。以下摘要內文的七點建議：

- (1) 須載明此RWD將進行的研究方法為HETE或是探索性研究(exploratory study)^{註6}。
- (2) 進行研究分析前，應公開研究計畫書及分析方法於公開的註冊系統。
- (3) 應於醫學期刊或是公開網站上發布研究結果，並說明研究結果符合或是偏離原始研究計畫書及分析方法。
- (4) 分析結果是可以再被複製的。
- (5) 狀況許可的情形下，應針對不同的資料來源及族群進行假設性的驗證。
- (6) 研究結果發表後，作者應針對研究方法進行公開的評論。
- (7) 研究設計及分析的討論過程中，應包含各種不同利益關係人(例如，病人、照顧者、臨床醫療人員、醫療科技評估組織/付費者、法規單位，及廠商等)。

根據以上建議可得知，強化決策者對於RWD觀察型研究的信任度，重點在於研究過程的透明度、再現性，以及研究過程中的多方參與討論。首先，研究者應清楚說明研究問題及研究假設，並提出此研究假設的合理性，以改善研究透明度及提供解釋研究結

^{註2} 資料挖泥為 data dredging 之中譯。資料挖泥指不斷分析直到得到預期中的答案。

^{註3} International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 簡稱 ISPOR。

^{註4} International Conference of International Society for Pharmacoepidemiology, 簡稱 ICEP，為 International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)年會暨國際研討會的簡稱。

^{註5} HETE 主要探討預先假設的治療效果及其療效程度的存在與否。目的在於測試在特定族群的特定假設。例如，在 RCT 中觀察到的治療效果，在 RWD(可能服藥配合度較低，或其他因素)是否也能觀察出同樣的效果。

^{註6} 探索性研究通常不會事先設定特定的治療效果及其療效程度。目的主要在於初探可能的治療效果。通常探索性研究的過程不太預先計畫，會隨研究人員會依研究過程中所獲得的資訊，允許進行適時的調整。



果的基礎。研究假設的來源可能為其他探索性研究、統合分析、觀察性研究、臨床處置改變、醫療人員或病患看法、專家意見，或基礎科學等。

於註冊系統公開發表研究計畫及研究進行內容，是減少發表偏差(publication bias)的關鍵步驟。較為人所熟知的 ClinicalTrial.gov，主要設計供臨床試驗註冊使用，目前僅有少量的觀察型研究於上述網站註冊。另外，HSRProj 資料庫(Health Services Research Projects In Progress)，為美國官方及北卡羅來納大學教堂山分校(University of North Carolina at Chapel Hill)共同支持的一個公開資料庫。其目的在於提供研究者在研究完成之前，事先發表研究進行的內容^[8]。目前 HSRProj 資料庫包含超過 15,000 筆正在進行及近期完成的研究，其中多數由國家機構、基金會、學校、私人組織或國際組織等贊助。HSRProj 資料庫收載的研究主題，涵蓋任何與健康服務相關的研究，並無研究方法的限制^[3, 9]。如此，藉由公開發表研究的進行內容，進而強化研究過程，亦可成為研究者與決策者之間信息的重要連結。

另外，利用不同來源的資料庫及分析方法重現相同的分析結果，可強化研究假設的合理性及正確性。公開研究結果後接受不同意見的討論，亦可增強研究的可信度。必要時，研究者可針對有效的意見進行數據再分析。在研究進行的過程中，應適時諮詢不同領域的利益關係人，而利益關係人也須表明參與研究的意圖，至於諮詢的具體內容則取決於研究的預期目的、研究終點，及研究方法等。

RWD 於醫療科技評估(Health Technology Assessment, HTA)之應用

醫療科技評估是由跨領域科學團隊進行系統性的科學實證評估，以供主管機關決策時參考。評估內容主要涉及兩大範疇，一是臨床效益分析，又稱作療效分析，另一個是經濟分析，包括成本效益分析和財務影響分析^[10]。RWD 可在醫療科技評估中提供多元的資訊，但如何將 RWD 確實運用在醫療科技評估中，目前尚未有統一的方法學或準則。

本文在此以歐洲醫療科技評估組織將 RWD 用於黑色素瘤藥品為例作說明^[11]。黑色素瘤為一種極嚴重且致命的皮膚癌，在 2011 年之前，dacarbazine 為轉移性黑色素瘤的標準化學治療，2011 年之後，有多種其他治療藥品進入市場申請給付。作者搜尋 2011 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日之間，共計 5 個歐洲醫療科技評估組織於其所屬網站發布相關評估報告，包括英國 National Institute for Health and Care Excellence



(NICE)、蘇格蘭 Scottish Medicines Consortium (SMC)、法國 Haute Autorité de santé (HAS)、德國 Institute for Quality and Efficacy in Healthcare (IQWiG)、以及荷蘭 Zorginstituut Nederland (ZIN)。其中包含 7 種藥品，包括 ipilimumab、vemurafenib、dabrafenib、cobimetinib、trametinib、nivolumab，以及 pembrolizumab 等。

此篇作者最後總共搜尋到 52 篇相關評估報告，所有的評估報告內容皆包含相對療效評估，25 篇包含成本效益評估。其中，共計 28 篇(28/52，約 54%)的相對療效評估及 22 篇的成本效益評估(22/25，約 88%)使用 RWD 作為評估資料。評估報告中的 RWD 來源主要包括註冊系統、國家級分析資料庫、病歷資料庫、觀察型研究等。在相對療效方面，RWD 主要運用於疾病盛行率及發生率計算，而成本效益評估主要用於長期的療效及成本推估。然而，報告中對於使用 RWD 為來源所作的評估，大致認為分析結果多為未知或具不確定性。在相對療效方面，決策者多認為觀察性研究的信度(reliability)較低，而在成本效益評估中，決策者則認為 RWD 對於長期療效推估有高度不確定性。

根據以上結果可初步了解，RWD 在於醫療科技評估中的角色尚未明確，尤其在相對療效方面，RWD 目前僅作為隨機對照試驗之外的補充/確認資訊。另外，通常廠商在獲得上市許可證後便著手申請給付，並無足夠的時間蒐集 RWD。再者，雖然部分醫療科技評估組織曾發表相關方法學指引，但一直以來缺乏國際間的統一準則，導致各國醫療科技評估組織對於 RWD 研究方法及結果的信任度不足。目前，歐洲醫療科技評估組織開始進行合作(例如，IMI-GetReal 及 EUnetHTA)，包括強化對於 RWD 的認識、建立正確的研究設計與分析方法，及如何整合不同來源的 RWD 等^[1, 11]。

RWD 用於我國醫療科技評估的現況

目前我國醫療科技評估評估案件可分為三大類，一為新醫療科技(新藥/新醫療器材/醫療服務)建議收載前評估，二為健保署委託之特定主題研究案，三為衛福部之醫療衛生介入政策之研究案^[10]。台灣的全民健保的涵蓋率高達 99%，健保資料庫及癌症登記檔等大型資料庫的數據資料相對完善，亦是台灣最常使用且最完整的 RWD 之一。我國醫療科技評估已將健保資料庫，廣泛運用在估算疾病盛行率、疾病發生率、資源利用、醫療成本，及經濟評估模型之轉移機率(transition probability)等。

然而，RWD 在相對療效方面的運用則相對較少，主要原因可歸納出以下幾點：1)



健保資料庫並無涵蓋尚未收載給付的藥品，故建議收載前，無法利用健保資料庫進行相對療效評估；2) 健保資料庫無記載實驗室檢驗數據，在療效評估有所限制；3) 建議收載前執行醫療科技評估的作業天數太短，無法額外進行 RWD 蒐集；4) 決策者對於 RWD 研究不熟悉；及 5) 醫療決策者對 RWD 研究所產生的 RWE 仍具不確定性等，以上原因都可能造成 RWD 運用於相對療效評估上有諸多阻礙。由此可了解，RWD 應用於我國醫療科技評估尚有進步空間。

RWD 用於我國醫療決策的未來挑戰

衛生福利部中央健康保險署於近日發布新聞稿，於 2018 年 9 月 19 日修正「全民健保藥物給付項目及支付標準」部分條文，新增以療效或財務結果為基礎之給付協議 (Managed Entry Agreement, MEA)，提供多元風險分攤模式，其目的為加速新藥納入健保給付的流程。給付協議可由廠商返還藥費之一定比例金額，或藥商提供固定折扣^[12]。尤其「療效結果」為基礎之給付協議中，「療效結果」可包含病患的整體存活期、疾病無惡化存活期，或臨床療效反應等，以上參數不全然可從健保資料庫或癌症登記檔取得，必定需要為此類進行給付協議之藥品建立特定的註冊系統。然而，註冊系統的建立本身即屬於 RWD 的範疇，該如何運用註冊系統的內容於醫療決策則可參考。首先，我們需要清楚了解建立註冊系統是為了得知什麼資訊(研究目的)，接下來哪些數據該被紀錄及如何紀錄(數據蒐集)，且同時考慮往後要如何分析這些數據(研究方法)。有全盤的思考，才能有效的利用 RWD，提供決策者正確的資訊。

因此，建立 RWD 方法學指引應是當務之急，包括 RWD 蒐集及研究方法等。若諸方單位(例如，研究學者、醫療科技評估組織、臨床醫療人員、廠商、決策者等)對於 RWD 方法學皆有共識後，則能有效且正確得運用 RWD(例如，健保資料庫、癌症登記檔、藥品註冊系統、各院所病歷資料庫等)，評估新醫療科技於實際臨床上的療效，並將此結果呈現於醫療科技評估報告中，可提供建議收載前更多面向的資訊；另外，RWD 亦可應用於正在進行給付協議的新醫療科技，主管機關可依新醫療科技之真實臨床使用情形，適時調整給付狀況或風險分攤模式。

結語

由於傳統隨機對照試驗無法呈現醫療科技於真實臨床情況下的使用情況，促使運用



RWD 於醫療決策中將成為未來的趨勢，但國際間目前對於 RWD 如何運用在醫療決策上並無定論，是以如何有效且正確的運用 RWD 於醫療科技評估將成為未來的挑戰。之後，我們應著力於建立我國 RWD 運用於醫療決策的方法學指引，並更完整的應用 RWD 於醫療科技評估中，以提供更多資訊予醫療決策者。

參考文獻

1. Makady, A., R. T. Ham, A. de Boer, et al. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value Health*, 2017. 20(4): p. 520-532.
2. Duke-Margolis Center for Health Policy. A Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence. healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/rwe_white_paper_2017.09.06.pdf. Accessed Setemper 17, 2018.
3. Berger, M. L., H. Sox, R. J. Willke, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017. 26(9): p. 1033-1039.
4. Sherman, R. E., S. A. Anderson, G. J. Dal Pan, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*, 2016. 375(23): p. 2293-2297.
5. Zuidgeest, M. G. P., I. Goetz, R. H. H. Groenwold, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol*, 2017. 88: p. 7-13.
6. Observational Health Data Sciences and Information (OHDSI). Data Standardization. Accessed Octorber 1, 2018.
7. Ford, I., and J. Norrie. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*, 2016. 375(5): p. 454-63.
8. National Information Center on Health Services Research and Health Care



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- Technology (NICHSR). HSRProj (Health Services Research Projects in Progress). https://wwwcf.nlm.nih.gov/hsr_project/home_proj.cfm. Accessed October 1, 2018.
9. AcademyHealth. HSRProj. <https://www.academyhealth.org/about/programs/hsrproj>. Accessed October 1, 2018.
10. 甚麼是醫療科技評估?. <http://nihta.cde.org.tw/About/>. Accessed September 21, 2018.
11. Makady, A., A. van Veelen, P. Jonsson, et al. Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics*, 2018. 36(3): p. 359-368.
12. 衛生福利部中央健康保險署. 健保多元協商議價機制上路 有助加速新藥給付. https://www.nhi.gov.tw/News_Content.aspx?n=A7EACB4FF749207D&sms=587F1A3D9A03E2AD&s=FCE5D1753D1BF7C2. Accessed October 1, 2018.