

醫藥科技評估方法學研討會報導

余均瑾¹

前言

中央健康保險局於 2010 年 9 月 6 日公告「全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書」及「全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書填表說明」，並於 2010 年 11 月 1 日起，針對所有擬申請健保給付之新藥，必須依照新的要求方式完成申請書之撰寫並準備相關之送審資料。為協助中央健康保險局之業務推動，同時協助廣大藥商研究人員，使其更熟稔新藥科技評估的方法學，財團法人醫藥品查驗中心在 2010 年 11 月 29 日假張榮發基金會，舉辦了一場關於醫藥科技評估方法學的研討會「系統性文獻回顧與間接比較分析」。本次研討會特別邀請在英國有多年協助 NICE (National Institute for Health Clinical Excellence) 進行醫藥科技評估的宋福建博士 (Dr. Fujian Song) 與陳彥甫博士 (Dr. Yenfu Chen)，就「系統性文獻回顧」與「間接比較分析」兩大方法學，給予大家精簡扼要的講解。研討會議程共分為五個部份，除了第四個部份是間接比較分析方法學的簡介之外，其餘四個部份的主題皆為系統性文獻回顧方法學的說明。以下我們將基於兩位博士所提供的講義內容，並依照研討會當天講演的順序，重點摘要該研討會的相關內容如下。

一、為什麼需要執行系統性文獻回顧

首先，在演講一開始，陳彥甫博士針對實證醫學 (evidence-based medicine, EBM) 和醫藥科技評估 (health technology assessment, HTA) 兩大專有名詞給予明確的定義，並分別兩者之間的異同點：「所謂的『實證醫學』是指對於在決定個別病人的照護決策時，以謹慎、明確又明智的方式使用目前掌握的最佳證據。」陳博士引用 Sackett 等人於 1996 年在 BMJ 雜誌所發表的一篇文章中的話說。而「所謂的『醫藥科技評估』，根據 International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) 給予的定義，則是指以系統性的評估模式去衡量醫藥科技的療效、特性 (properties) 和/或它所帶來的相關影響 (impact)。」

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

從上述的說明，我們可以看出「實證醫學」比較單純只著重醫藥科技在臨床療效方面的表現，而「醫藥科技評估」則比較偏向以一個更廣泛的角度去評估一項醫藥科技的成本效益表現，也就是站在一個提供政策決定者分析結果的角度，綜合臨床療效、支付成本、社會需求、醫學倫理等影響因素，去衡量一項醫藥科技。

接著，陳博士開始正式導入這段演講的主題「為什麼需要執行系統性文獻回顧」。其實，在平常我們做研究的時候，都會以自己「習慣的方式」做文獻搜尋的動作，而並非以一種符合邏輯的系統性方式搜集資料，因此，我們獲得的結論，其參考價值就有可能因為資訊不完全或者資訊有偏差等因素而下降。而系統性文獻回顧則是架構在一個明確的研究主題之下，嘗試以明確又系統性的執行方法，去揀選和評價與研究主題相關的研究文獻，並根據所得到的數據進行分析，以期能得到比較完整、不偏頗的結果供參考。

二、系統性文獻回顧之執行步驟

在這個部份，陳博士先概要地介紹完成一個完整的系統性文獻回顧所包括的六大步驟，即 (a) review protocol, (b) literature search, (c) study selection, (d) data extraction, (e) quality assessment, (f) data synthesis。之後，陳博士再依序提點各個步驟當中應特別注意的地方。舉例來說，在文獻搜尋的步驟裡，我們除了需要留意搜尋引擎與關鍵字的選擇以確保搜尋的廣度和準確性之外，也應該要留意一些可能會忽略的搜尋方向，像某些 HTA 機構的官方網站、某些研討會的會議摘要、諮詢專家或廠商的結果等等。

三、異質性的問題與統合分析

這個部份的演講是由宋福建博士負責，主要是在討論資料整合部份 (data synthesis) 可能會遇到的問題以及相關的處理方法。

為什麼在進行系統性文獻回顧的過程中我們需要進行統合分析並探查是否有異質性存在的問題呢？這是由於進行系統性文獻回顧的最終目的，是想要從數個臨床試驗結果中，得到一個綜合的趨向，如果納入分析的試驗間差異顯著，那麼這個綜合的結果其參考價值將會大大降低。

首先，宋博士先簡單介紹了計算風險 (risk) 與療效 (treatment effect) 的幾種方法，如風險比 (risk ratio)、相對風險 (relative risk)、平均差 (mean difference) 等。接著，宋博士以一個實際的例子說明如何以量化的方式統合數個臨床試驗的結果，並以三個段落來說明異質性的問題，即：

- (A) 造成異質性的起因—有 clinical diversity 與 statistical heterogeneity 兩類；
- (B) 判斷是否有異質性存在的幾個方法—
 - (a) Graphical methods：包括了 Forest plot、Funnel plot、L'Abbe plot 等三種檢驗方法。
 - (b) statistical testing：包括了 Q、p、 T^2 、 I^2 等 4 種檢驗方法。
- (C) 異質性的處理方法—
 - (a) subgroup analysis
 - (b) meta-regression

總結來說，因為統合分析基本上是一種回溯性 (retrospective) 的研究方法，所以，當我們經由這種方法處理納入分析的數個不同臨床試驗數據時，所得到的結果，應該要先思考以下三個問題，即 (1) 這些 (統合分析的) 結果是正確的 (valid) 嗎？(2) 這些結果精確度如何？(How precise are these results?) (3) 這些結果可以協助解決我們所面臨的問題嗎？如果發現有異質性的問題存在時，宋博士建議幾種方向讓我們去思考：(a) check again that the data are correct；(b) do not do a meta-analysis；(c) explore heterogeneity；(d) ignore heterogeneity；(e) perform a random-effects meta-analysis；(f) change the effect measure；(g) exclude studies。

四、間接比較分析

這個部份的演講繼續由宋福建博士負責，主要是概略地介紹間接比較分析的方法學並且討論執行這個方法需要注意的問題點。

首先，宋博士給予間接比較分析一個清楚的定義：“A comparison of relative effects of competing treatments using data from different studies, in contrast to a head-to-head comparison within randomized controlled trials.”

接著，宋博士簡要介紹了三種執行間接比較的方法：(1) Naïve indirect comparison；(2) Adjusted indirect comparison (AIC)；(3) Multiple treatment meta-analysis (MTM)。

因為，間接比較分析是將兩個 (或數個) 臨床試驗的結果 (如 RR 值或 RD 值等等) 拿來計算其相對比值 (或差值)，故而，常常會有不同的意見在質疑這些運算結果是否正確 (valid)？針對此一問題，宋博士提出了幾項在進行間接比較分析前 (此處指 AIC 或 MTM) 應注意的前提假設，即 (1) homogeneity assumption；(2) similarity assumption；(3) consistency assumption。

總結來說，由於許多互為競爭的治療藥物並未執行直接比較臨床試驗，因

此，間接比較的方法被廣泛地應用於統合分析或者是回顧（review）性質的報告當中。但是，值得注意的是，我們在執行間接比較分析前，應仔細考慮各項前提假設，並對於所有納入研究的臨床試驗之間的差異有清楚地瞭解，以避免形成無效的間接比較（invalid indirect comparison）。就如 Cochrane handbook 中所言：“Indirect comparisons are not randomized comparisons, and cannot be interpreted as such. They are essentially observational findings across trials, and may suffer the biases of observational studies, for example due to confounding.”

五、如何評估一份系統性文獻回顧報告的品質

在研討會當天的最後一個段落，是再次由陳彥甫博士給大家簡單介紹評估系統性文獻回顧品質的方法學。

一開始，陳博士介紹了進行系統性文獻回顧的參考工具 PRISMA，並以 PRISMA 的 checklist 為例，表列出整個系統性文獻回顧的執行流程。

在評估系統性文獻回顧報告品質的部份，陳博士則建議使用 AMSTAR 的方法學（一種包含 11 項 checklist 的品質評估方法）。在概略地說明這 11 項 checklist 之後，陳博士從執行系統性文獻回顧與統合分析的每一個步驟，去找出各個流程間可能出現的偏差。舉例來說，當我們以系統性的方式搜尋相關文獻時，可能就必須同時提醒自己是否有類似 publication bias 產生的可能性。或者是，在擷取數據資料（data extraction）時，我們是否以標準化（standardised）的模式進行以規避可能的偏差，如 bias in outcome reporting。

結語

以上是對於「2010 年醫藥科技評估方法學研討會 — I 系統性文獻回顧與間接比較分析」當天所學習到的內容非常精簡的一個說明，下面我們將列出宋博士與陳博士在會中提供的一些實用網站連結與文獻索引做為大家進一步學習的參考。

參考文獻

1. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook/>
2. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care

http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf

3. EQUATOR Network (checklist for various study design)
<http://www.equator-network.org/>
4. PRISMA
<http://www.prisma-statement.org/>
5. AMSTAR
<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10>
6. Egger, Davey-Smith, Altman. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. BMJ Books, 2000 London.
7. Deeks et al. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analysis. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.0.0
8. Crombie IK, Davies HT. What is meta-analysis? What is...? Series. April 2009. Supported by sanofi-aventis.
9. Song F. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 338:b1147.
10. Song F. What is indirect comparison? What is...? Series. Supported by sanofi-aventis, Feb 2009.
11. Bucher et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997;50:683-91.
12. Lumley T. Network meta-analysis for indirect comparison. Stat Med 2002;21:2313-24.
13. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004;23:3105-24.