



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

真實世界證據於藥品發展及應用之法規科學審查考量

吳馥羽¹

前言

以往藥品的審查多依賴來自於傳統隨機分派、對照性臨床試驗的療效與安全性證據，傳統臨床試驗雖然有利於推論藥品與療效及安全性之間的因果關係，然而，其試驗結果的外推性較低，而且試驗規劃、執行需要耗費較多的時間及成本，因此，引用來自於真實世界的證據，以輔助及彌補傳統臨床試驗在藥品研發中的侷限性，是新時代藥品開發乃至審查實務上的必然^[1]。

美國國會在 2016 年 12 月通過了〈二十一世紀醫療法案〉^[2]，旨在加速藥物研發並鼓勵創新，以期嘉惠患者。依此法案，在既有的〈聯邦食品、藥物及化妝品法案〉增加了 505F 章節，要求美國食品藥物管理局，在一定的時程內規劃評估真實世界證據在下列兩個範疇的應用：用以支持已上市藥品的適應症新增、或用以支持或滿足上市後要求 (post-approval study requirement)^[3]。隨著美國食品藥物管理局於 2017 年，開始陸續發布真實世界證據用以醫療器材或藥品申請案之相關指引^[4-6]，產業界、學研界及各國法規單位，亦相當重視並積極討論此議題^[7-9]。本文將著重於真實世界證據於藥品發展之可能應用，及我國於法規科學審查時的主要考量。

真實世界證據(Real-world Evidence, RWE)與真實世界數據(Real-world Data, RWD)之定義

美國的〈聯邦食品、藥物及化妝品法案〉對真實世界證據的定義，為「Data regarding the usage, or the potential benefits or risks, of a drug derived from sources other than traditional clinical trials」^[3]，而在美國食品藥物管理局發布的指引中，則進一步闡明並區分為「證據」及「數據」兩個層次，真實世界證據為「Clinical evidence regarding the usage, and potential benefits or risks, of a medical product derived from analysis of RWD」^[4, 6]，換言之，真實世界證據係指在一定的研究目的及研究假設之下，以真實世界數據作為資料來源，經由適當的資料收集及分析所產生的臨床證據，此證據

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



得用以幫助說明藥物的使用及其效益風險。而真實世界數據為「Data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources」^[4-6]。因此，真實世界數據是指與病患健康狀態相關，或來自於健康照顧過程所得到的數據，這些數據為常規性地被收集，而其收集可來自於多種來源，包含電子健康紀錄(electronic health record, EHR)、醫療保險給付資料庫、藥物上市後研究、疾病登錄資料庫、居家照護生理監測系統、穿戴式行動裝置等。

真實世界證據與真實世界數據之適用範疇

真實世界證據與真實世界數據，可廣泛應用於藥品生命週期之各個階段，有些領域過去已被廣泛應用，而有些領域則仍未成熟，尚待更多的討論與實例經驗累積。

一、精進臨床試驗的設計

在藥品研發階段，真實世界證據(或真實世界數據本身)，可用以精進臨床試驗的設計、改善臨床試驗的效率，例如：協助評估試驗中受試者的納入排除條件是否可行；協助評估疾病重要的預後因子，以利決定試驗中的分層因子或強化設計(enrichment design)；用以設定對照性臨床試驗的假說；提供貝氏統計模型中先驗機率分布(prior probability distribution)的資訊；甚至能參考電子健康紀錄或醫療保險給付資料庫，選擇合適的醫院作為試驗中心，以增加試驗的收案效率。

二、藥品上市前療效或安全性的輔助性證據

在特定情形下，真實世界證據可在藥品上市前，作為療效或安全性的輔助性證據。例如：對於罕見疾病而言，欲執行傳統對照性臨床試驗確實有其難度，而某些罕見疾病藥品，其作用機轉明確、有客觀的療效評估指標，且在申請查驗登記前，已依我國「罕見疾病防治及藥物法」有專案進口的使用經驗。在此情形下，可由醫院病歷收集(過去)國內患者的藥品使用情形及療效、安全性資料，經適當的分析，產生支持該罕見疾病藥品查驗登記的真實世界證據。而對於某些發生率較低的疾病(包括部分癌症)，若藥品之樞紐試驗採單臂設計，為了闡明該藥品相較於其他療法之優勢，可利用真實世界證據作為外部對照組，以輔助支持該藥品之療效。

三、藥品上市後的安全性評估



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

一些發生率低、或者是須長期使用後才會發生的不良反應，可能不容易在臨床試驗中被發現，因此，在藥品上市後，應儘可能收集在實際醫療情境中，藥品使用的安全性資訊，而這些與安全性相關的真實世界證據，可以用於仿單中安全性資訊變更，例如：新增相關安全性警語。而若藥品於上市前的臨床資料尚不足以完整評估藥品之安全性，某些安全性疑慮無法完全釐清，亦可以考慮使用上市後主動收集之真實世界證據，補充藥品上市後的安全性資料。

四、藥品上市後其他仿單變更

除安全性外，真實世界證據尚可用於支持藥品上市後，其他仿單內容的變更，例如：新增或變更適應症，擴增使用族群，變更劑量、用法用量、使用途徑，於仿單中新增用藥效果(effectiveness)的描述等。美國食品藥物管理局原核准 Ibrance[®] (palbociclib) 用於治療荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性之局部晚期或轉移性乳癌婦女，其後依據其醫療體系(Flatiron Health)電子健康紀錄資料庫分析而得的腫瘤反應率、醫療保險給付資料庫(IQVIA)分析而得的治療時間(duration of therapy)，並輔以來自真實世界之安全性資料，核准 Ibrance[®] (palbociclib)用於荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性之局部晚期或轉移性男性乳癌患者，此即使用真實世界證據作為上市後擴增適應症族群的案例^[10]。

真實世界證據之建立流程

欲建立真實世界證據，首先應針對欲解決的問題，設立研究目標並提出研究假設，選定真實世界數據來源，擬定研究設計與統計分析方法，有如須預先建立臨床研究計畫書，再依此收集真實世界數據並執行數據分析，如此方可產生符合研究目標之分析結果。此真實世界證據是否能作為法規決策的依據，關鍵之一在於真實世界證據是否有良好的品質，可用以下三個面向評估：

1. 選定的真實世界數據是否具有適用性？
2. 擬定來產生真實世界證據的研究設計與統計分析方法，是否足以提供充分的科學性證據，並回答所提出的法規問題？
3. 研究的執行是否能符合法規單位的要求？例如：真實世界數據的收集是否嚴謹？研究是否有監測(monitoring)機制？



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

真實世界數據的適用性

真實世界數據可來自於電子健康紀錄、醫療保險給付資料庫、藥物上市後研究、疾病登錄資料庫、居家照護生理監測系統、穿戴式行動裝置等。不同類型的數據來源或是同類型下不同的資料庫，都各自有其優勢及限制，研究者應充分了解資料來源的特性，並依據研究目的選取適當的數據來源。而所謂真實世界數據的適用性，應就數據相關性(relevancy)及數據可靠性(reliability)進行評估^[5, 11]。

一、數據相關性(Data Relevancy)

數據相關性是指所選取的真實世界數據來源，是否能提供研究目的所需的各種重要數據。舉例來說，是否能提供足夠的人口學特徵，如：性別、年齡、族裔、體重、生活習慣；是否能提供足夠的疾病相關變項，如：組織學分類、嚴重度、先前治療、與該疾病相關的預後因子；是否能提供與藥品暴露相關的變項，如：藥品種類、藥品投與時間、藥品投與劑量；以及是否能提供療效指標變項(outcome)，如：腫瘤反應、存活狀態。其中療效指標變項是後續進行分析時，甚為重要的資訊，應特別注意其定義是否明確而客觀。除上述項目外，另需評估真實世界數據來源是否有足夠的人數與追蹤期。此外，若數據來源並非本國資料庫，須評估其分析結果是否能外推至我國患者族群。

二、數據可靠性(Data Reliability)

真實世界數據之可靠性，取決於真實世界數據如何被收集(accrual)以及其數據品質的管控(quality control)。所謂數據收集可為提取過去已經存在的數據，或是累積未來將產生的數據。應依據研究目的，事先定義要收集的各種與用藥、治療結果變項、或可能影響治療結果的干擾變項。不同的數據來源(when)、提取時間(when)或收集條件(how)都可能造成數據結果的不一致，因此，收集數據前應先詳細定義要收集的數據變項、單位、數據收集的時間區間(time windows)等。例如：若療效指標變項來自於病歷或影像學檢查報告等非結構性數據，應有明確的操作型定義。此外，須確保數據的可溯源性，亦即可以追溯數據原始的型態、產生的時間、格式、內容、長度、條件等。數據的品質管控則包括數據的準確度(accuracy)，例如：實驗室檢驗項目之數據是否合理；數據完整度(completeness)，例如：數據缺失的程度及原因；及數據透明度(transparency)，例如：當法規單位對於關鍵數據有疑慮時，是否能回頭檢視數據的正



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

確性，也有助於評估分析結果的可再現性。

產生真實世界證據之研究設計

產生真實世界證據的研究設計可分為介入性(interventional)或是觀察性(observational)；可為前瞻性(prospective)或是回溯性(retrospective)。沒有任何單一研究設計可以適用所有的法規用途，也沒有任何一種研究設計絕對優於其他種類的設計。研究者應依據其欲探討的特定法規問題，選擇適用的研究設計類型。以下將介紹幾種能產生真實世界證據的研究設計類型。

一、臨床試驗

臨床試驗的定義為受試者預先被決定在試驗中將接受什麼樣的治療或處置，為介入性的研究。傳統臨床試驗(traditional clinical trial)所得到的數據結果，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)或是混合型臨床試驗(hybrid clinical trial)，則有可能產生真實世界證據。

(一) 務實性臨床試驗(Pragmatic Clinical Trial)^[12]

一般而言，傳統的隨機分派臨床試驗，對於受試者的納入排除條件有較嚴格的限制，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均有完整的規範，一方面希望能維護受試者於試驗期間的安全性，另一方面也希望能有一個同質性較高的族群中評估藥品的療效。此外，有專責的研究人員，確保用藥的順從性及規律返診檢查；有專屬的個案報告表，確保試驗數據紀錄詳實。相較之下，所謂的務實性臨床試驗，則是指在設計試驗時融入務實的元素，使其更為接近臨床醫療情境。舉例而言，務實性臨床試驗可以簡化受試者的納入排除條件，使臨床上所有可能接受到該治療的患者族群，皆有機會被納入試驗中；務實性臨床試驗，可以減少對於治療的限制，臨床醫師在試驗期間，將能依照病患用藥的反應，隨時增減試驗藥品的劑量，或者給予其他所需要的併用治療。務實性臨床試驗，一般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，可以大幅減少臨床試驗所需額外收集的資訊，例如：可由電子健康紀錄取得部分的基期疾病特性、實驗室檢驗數據、或影像學檢查結果；也可由醫療保險給付資料庫取得住院、手術等重大相關事件或者用藥情形。



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

大型簡單試驗(large simple trial)^[13-14]屬於務實性臨床試驗的一種，若希望能在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，或是需要觀察很長的時間才會發生，例如：死亡、腦出血、心肌梗塞等，則試驗可能需要收納極多的受試者。為了增加試驗的效率及可行性，可考慮大型簡單試驗的研究方式，即為了因應大量的受試者，簡化試驗程序，減少不必要的返診及檢查，只收集重要的療效或安全性指標。若為一次性的介入性治療或預防措施，如疫苗接種，亦適用這樣的研究方式。

綜上所述，在傳統臨床試驗理想化的情境中，所觀察到的療效及安全性結果，未必能外推至一般患者族群，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這方面的不足，提高試驗結果的外推性。此外，務實性臨床試驗可以增加試驗的效率及可行性，縮短研發時間、減少研發成本。然而，務實性臨床試驗也並非沒有使用上之限制，若欲由電子健康紀錄或醫療保險給付資料庫，取得主要的研究結果變項，則該項目必須具有客觀的評估條件，且不會隨著評估者的不同而有明顯改變，例如：死亡、出血、腫瘤體積等。

(二) 混合型臨床試驗(Hybrid Clinical Trial)

混合型臨床試驗的試驗架構及設計，大致依照傳統隨機分派臨床試驗的精神，但融合了務實的元素，即有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：可以利用穿戴式行動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，也可以產生真實世界證據。

(三) 單臂臨床試驗之外部對照組

不論是傳統臨床試驗、務實性臨床試驗或是混合型臨床試驗，理想上皆需設立對照組以客觀評估試驗藥品的療效及安全性。但有時基於疾病本身的特性或是基於倫理考量，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，欲評估治療的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的臨床試驗，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、醫療保險給付資料庫、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。但須注意，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患人口學特徵、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。而若為無惡化存活期 (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，是否能合理地定義開始及結束的時間。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的代表性。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。

二、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，也可以是因為治療而產生的不良事件。

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，更應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，更須避免此爭議。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，研究者仍應盡力確保研究計畫包括研究



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物使用經驗，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，也無從估計其對於分析結果的影響。在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，然而在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物療效的確認性證據，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。

結語

在藥品研發的進程中，真實世界證據並不能全面取代傳統臨床試驗，但可用以彌補傳統臨床試驗的不足，作為藥品上市的支持證據之一。欲使用真實世界證據，應先考量藥品目前所處的研發階段及開發目標應依循之法規途徑，才能進一步評估所需的證據強度，以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。針對不同的法規途徑，選取相關並可靠的真實世界數據來源，以適當的研究設計及統計分析方法，嚴謹地收集及分析數據，如此方能產出高品質的真實世界證據。而對於使用真實世界證據的規劃，應事先與法規單位討論溝通並達成共識。

真實世界證據過去多用以藥物安全性之評估、或用以輔助臨床試驗之設計，未來可望有更多更廣泛的應用，包括：作為藥品上市前支持藥品療效的輔助性證據、作為單臂臨床試驗的外部對照組、或作為藥品上市後適應症或用法用量變更的依據。然而，仍需有資料庫的整合及研究分析方法學上的精進，而這將是產官學界日後須共同努力的方向。

參考文獻



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

1. 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.
2. Public Law 114-255: 21st Century Cures Act. Enacted December 13, 2016.
3. Public Law 75-717: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. As amended through P.L. 116-22, Enacted June 24, 2019.
4. 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.
5. US FDA. Framework for FDA' s real-world evidence program. December 2018.
6. US FDA. Submitting documents using real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics. Guidance for industry (Draft). May 2019.
7. EMA Human Scientific Committees' Working Parties with Patients' and Consumers' Organisations (PCWP) and Healthcare Professionals' Organisations (HCPWP). Regulatory perspective on real world evidence in scientific advice. Presented by Jane Moseley on April 17, 2018.
8. PMDA Office of Medical Informatics and Epidemiology (OME). Recent trend on utilization of real world data - challenges in Japan. Presented by Takashi Ando.
9. 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发的基本考虑 (征求意见稿). May 2019.
10. US FDA. Multi-disciplinary Review and Evaluation sNDA 207103/008 IBRANCE[®] (Palbociclib).
11. Duke-Margolis Center for Health Policy. Characterizing RWD quality and



relevancy for regulatory purposes. October 2018.

12. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016; 375(5): 454-63.
13. Peto R, Collins R, Gray R. Large scale randomized evidence: Large simple trials and overview of trials. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48(1): 23-40.
14. Eapen ZJ, Lauer MS, Temple RJ. The imperative of overcoming barriers to the conduct of large, simple trials. *JAMA*. 2014; 311(14): 1397-8.