



## 真實世界數據與真實世界證據：國際法規觀點及案例

陳紀勳<sup>1</sup>

### 前言

利用真實世界數據(Real-world Data, RWD)產出適當之真實世界證據(Real-world Evidence, RWE)，作為藥品療效或安全性資料之依據。或補充，已為近年來之法規科學之重要課題。過去法規單位經常利用真實世界數據/證據，來評估上市後藥品安全性，但對於上市前之療效認定，傳統上仍是以隨機分派臨床試驗(randomized control trial, RCT)結果為黃金準則。但傳統臨床試驗成本高昂，曠日費時，且對於罕見疾病有收案上的困難；相對的，真實世界數據/證據在這方面有其優勢。然所謂的「真實世界證據」在「真實世界」是個複雜的議題，且充滿不確定性。

### 各國法規及觀點

#### 一、美國

美國於2016年12月由歐巴馬總統簽署之21世紀醫療法案中，揭櫫真實世界證據之定義為「來自臨床試驗以外之數據」，其應用範圍包括支持新適應症之核准及滿足上市後要求。

美國FDA對真實世界數據定義為「來自常規醫療及病人自身健康狀態之數據資料」，而真實世界證據則為真實世界數據經分析所得，用以呈現藥品利益風險，其應用範圍除了支持新適應症之核准及滿足上市後要求外，亦用於精進臨床試驗設計。

■ 美國FDA對真實世界證據之最重要文件及準則如下<sup>[1]</sup>：

(一) Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 新藥科技組



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry (May 2019)

此指引是對廠商在送各類案件時(IND·NDA·BLA)·若檢送資料有包含「真實世界數據/證據」時·所須採用的統一格式·此一指引的目的在於便於美國FDA內部之案件追蹤控管。

(二) Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry (Jul. 2018)

此指引在規範 IND 之申請者(廠商·CRO·IRB 等等.....)·在送件時·若有使用電子健康數據(EHR)時·所須遵循之細節。

(三) Framework for FDA's Real-World Evidence Program (Dec. 2018)

此為美國 FDA 對 21 世紀醫療法案中·有關「真實世界數據/證據」之法條所做的實務細節說明及實行細則·是為目前美國 FDA 對「真實世界數據/證據」最重要的文件·內容包括：

- (1) 重新定義「真實世界數據/證據」·闡述傳統臨床試驗與觀察性研究在「真實世界數據/證據」之角色·並特別指出 hybrid trial 及 pragmatic trial 之重要性。
- (2) 重新闡述 21 世紀醫療法案中·有關「真實世界數據/證據」所應用的範疇。
- (3) 美國 FDA 現有使用「真實世界數據/證據」之經驗。
- (4) 以 RWD 產生 RWE 之研究設計。
- (5) 以 RWD/RWE 做為效益(effectiveness)依據之考量·(請注意 FDA 的用詞是 effectiveness 而非 efficacy)。
- (6) 未來預計產出之指引(guidance)
  1. Guidance on how to assess the reliability and relevance of RWD from medical claims and EHRs used to generate RWE regarding drug product effectiveness. (資料之適用性及可靠性)



2. Guidance on potential gaps in RWD sources and strategies to address them. (面對 RWD 缺失之策略)
3. Guidance on considerations for designing clinical trials that include pragmatic design elements and that generate evidence of effectiveness for regulatory decisions. (務實性臨床試驗之法規考量)
4. Guidance on the use of RWD to generate external control arms. (外部對照組之法規考量)
5. Guidance about observational study designs using RWD, including whether and how these studies might provide RWE to support product effectiveness in regulatory decision-making. (呈現產品效益之觀察性研究之法規考量)
6. Guidance on regulatory considerations raised by different study designs using RWD to generate RWE that is submitted to support drug product effectiveness. (以 RWD 產出 RWE 之不同研究方法的法規考量)

(四) Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data (draft, Oct. 2021)

此為最近出版之指引，在規範如何使真實世界數據轉化成符合法規單位的數據標準。目前僅為草案，有待外界給予意見。

(五) Real-World Data : Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (draft, Sep. 2021)

此為最近出版之指引，在規範如何運用電子健康數據及保險公司資料數據做為法規用途。目前僅為草案，有待外界給予意見。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



FDA  
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

(六) Real-World Data : Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry (draft, Nov. 2021)

此指引在規範如何運登錄資料數據做為法規用途。目前僅為草案，有待外界給予意見。

## 二、歐盟 (EMA)<sup>[2]</sup>

歐洲醫藥品管理局(EMA)尚未對RWD/RWE有正式公告指引，但在2016年的指引「Guidance for companies considering the adaptive pathways approach」有提到real world data輔助臨床試驗的概念，其舉例之應用範疇如下：

- (一) Use of existing disease registries to identify natural history of the disease, current standard of care, resource utilisation, adherence to treatment.了解疾病自然病史及治療狀況
- (二) Single arm studies for rare diseases compared with outcomes inferred from disease registries做為外部對照
- (三) Open label salvage studies in patients with no therapeutic options remaining, with the purpose of obtaining an expansion of the indication類似恩慈治療之研究以取得適應症擴充
- (四) Collection of efficacy and safety data from early access/compassionate use programs to supplement RCTs in small populations 收集恩慈治療資料以輔助人數少的隨機分派試驗結果
- (五) Post-authorisation drug registries for effectiveness, long-term outcomes, drug utilisation, PROs, time to treatment failure, diagnosis confirmation 多目的之上市後研究
- (六) Linking drug registries to risk-sharing schemes for reimbursement (pay



per performance, annuity payments...) 藥品給付研究

### 三、日本 PMDA<sup>[3]</sup>

日本PMDA於2021年4月成立了RWD Working Group (WG) · 負責有關RWD應用及data reliability · 涉及領域是在藥品及醫療器材上市後研究 · RWD WG成員來自PMDA各個部門 · 日本PMDA對registry資料庫較有經驗 · 其有關RWD/RWE較重要的準則為：

(一) Basic principles on Utilization of Registry for Applications (2021年3月 · 有英文版)

■ 本準則闡述其應用範疇如下：

(1) Utilization of registry data in investigation of feasibility at planning of a clinical study

利用registry data來評估臨床試驗之可行性

(2) Utilization of registry data as an external control of clinical studies for efficacy and/or safety evaluation in applications

利用registry data來做為無對照組臨床試驗之外部對照

(3) Utilization of registry data as complement or substitute of clinical study for efficacy and/or safety evaluation in applications.

用於適應症擴增及仿單變更

(4) Utilization of registry data in evaluation of drugs and medical devices with conditional approval and of regenerative medical products with conditional and time-limited approval

用於有條件核准產品之上市後要求

(5) Utilization of registry data in post-marketing efficacy and/or safety evaluation





用於上市後療效安全性評估

由此可見，PMDA已經可以接受以RWD/RWE用於較具挑戰性的適應症擴增、仿單變更、外部對照及有條件核准之上市後要求，但使用的database是等級較高的registry。

(二) Points to Consider for Ensuring the Reliability in Utilization of Registry Data for Applications(2021年3月，有英文版)

#### 四、英國 MHRA<sup>[4]</sup>

■ 英國脫離歐盟後，英國MHRA去年公布二個準則：

(一) MHRA guidance on the use of real-world data (RWD) in clinical studies to support regulatory decisions (16 Dec. 2021)

內容為RWD用於藥品審查之一般原則

(二) MHRA guidance on randomized controlled trial (RCTs) using real-world data to support regulatory decisions (16 Dec. 2021)

內容為隨機分派試驗中使用RWD之準則

由率先公告之準則可推論，英國MHRA仍視傳統臨床試驗為黃金準則，而意圖在傳統臨床試驗中納入真實世界的元素。

#### 業界觀點<sup>[5]</sup>

歐洲製藥工會(EFPIA)於2021年8月發表對RWE的立場：「EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real World Evidence by International Markets」。此份文件對於RWD/RWE之應用範疇及技術性細節並無太多著墨，但提出以下建言：

(一) 若某一案件以RWD/RWE獲得某一國之法規單位核准，則其他國家法規單位在審查同一案件時建議採精簡審查(abbreviated review)，將審查重點放在是否適用於本國族群及醫療系統。



(二) 利用 RWD 評估族群差異，並採用 ICH E17 之 pooled region 或 subpopulations 之概念。

(三) 對於正要發展 RWE 法規架構的國家，EFPIA 建議如下：

1. 建立適當的方法學，以得到高品質的 fit-for-purpose data。
2. 產品研發中及早介入並討論特定的法規要求。
3. 確保有適切的資源，以利溝通，研發及審查。
4. 藉由教育訓練及知識共享，以提升各利害關係者 (stakeholders) 的認知與能力。
5. 以 RWE 先導計畫 (pilot program) 做為法規單位與廠商之共同合作開端。

### 擴大使用 (Expanded Access) 與恩慈療法 (Compassionate Use)<sup>[6,7]</sup>

Expanded Access (擴大使用)，又稱為 Compassionate Use (恩慈療法)，係指罹患嚴重的或危及生命的疾病之病患或末期病患，在無可比較的或可替代的治療選項時，得獲准使用有希望治療其疾病且尚未獲准上市之試驗用藥品。由於 Expanded Access 不是臨床試驗，因此使用者之病歷紀錄是為 real world data，此 real world data 若能轉成 real world evidence，將可用於新藥 (或新適應症) 審查之療效安全性依據之一。依據 T. B. Polak 等人於 2020 年的文獻<sup>[8]</sup>，從美國 FDA (1955-2018) 及 EMA (1995-2018) 的資料中，有 13 件新藥核准依據是以 Expanded Access 之使用結果為主要臨床依據 (如表一)，其中 12 件屬於孤兒藥 (orphan drug)，有 9 件核准依據是臨床試驗輔以 Expanded Access 資料，有 4 件完全沒有臨床試驗而僅靠 Expanded Access 資料。因此，Expanded Access 所得到之 RWD/RWE 可做為臨床試驗資料之輔助或本身即做為臨床療效安全性依據。



表一、美國及歐盟以 Expanded Access 資料為核准依據之案<sup>[8]</sup>

Generic name	Indication	FDA <sup>a</sup>	EMA	Studies <sup>b</sup>	n <sub>EA</sub> /N <sup>c</sup>
Amphotericin B	Fungal infections	1997	N	10 CT (n = 2038), 1 EA (n = 133)	0.06 (133/2171)
Anagrelide	Essential thrombocythaemia	1997	2004	2 SACT (n = 35 + 254), 1EA (n = 245)	0.45 (245/538)
Cholic acid	Inborn errors of bile acid metabolism	2015	2015	2 EA (n = 63 + 22)	1.00 (85/85)
Clarithromycin	<i>Mycobacterium avium</i> complex	1993	N <sup>d</sup>	1 RCT (n = 154), 1 SACT (n = 25), 1 EA (n = 469)	0.72 (469/648)
Dinutuximab β	Neuroblastoma	N <sup>e</sup>	2017	1 RCT (n = 370), 1 SACT (n = 44), 1 EA (n = 54)	0.12 (54/468)
Fish oil triglycerides	Parenteral nutrition-associated cholestasis	2018	N	1 SACT (n = 144), 1 EA (n = 37)	0.20 (37/181)
Glucarpidase	Elevated metotrexate levels	2012	W	1 SACT (n = 147), 1 EA (n = 22)	0.13 (22/169)
Lutetium oxodotreotide	Neuroendocrine tumours	2018	2017	1 RCT (n = 229), 1 EA (n = 558)	0.71 (558/787)
Nitisinone	Tyrosinaemias	2002	2005	1 EA (n = 207)	1.00 (207/207)
Sodium phenylacetate/benzoate	Acute hyperammonaemia in urea cycle disorders	2005	N	1 EA (n = 316)	1.00 (316/316)
Uridine triacetate	Fluorouracil or capecitabine overdose	2015	N	2 EA (n = 75 + 60)	1.00 (135/135)
Velmanase α	Alpha-mannosidosis	N	2018	1 RCT (n = 25), 1 EA (n = 35)	0.58 (35/60)
Vestronidase α	Mucopolysaccharidosis VII	2017	2018	2 SACT (n = 3 + 12), 1 EA (n = 2) <sup>f</sup>	0.12 (2/17)

<sup>a</sup>Year of EMA/FDA approval (if applicable). W: withdrawn; N: not approved.

<sup>b</sup>Main studies that provided information on efficacy. SACT = single arm clinical trial; EA = expanded access; (R)CT = (randomized) controlled trial.

<sup>c</sup>Ratio of patients in expanded access (n<sub>EA</sub>) to total number of patients in main studies (N)

<sup>d</sup>Clarithromycin is approved in individual member states, before the introduction of the centralized procedure.

<sup>e</sup>Dinutuximab α is marketed in the USA (Unituxin) but not anymore in the EU (replaced by β). As α and β are not exactly equal, we opted not to compare α and β.

<sup>f</sup>The EMA did not consider the 2 patients in EA for clinical efficacy.

然；Expanded Access之目的為治療而非蒐集病人資料，因此做為查驗登記所須之 RWD/RWE，仍有以下缺點：1) 病人資料不齊全；2) 缺乏對照組；及3) 使用病人資料在倫理上的問題。因此，有學者建議 Expanded Access 應做務實的設計，以便收集查驗登記所須之 RWD。

Expanded Access 有兩種狀況：第一種是新成分新藥，市面上尚無產品；第二種情況是該藥品已上市，而 Expanded Access 是用在尚未核准之適應症；對於第二種情況，Expanded Access 資料在無臨床試驗資料下，用來申請新增適應症的可行性或許較第一種情況(申請新成分新藥)高。

我國的罕藥法規允許在罕藥認定但尚未取得許可證時，即可以專案進口方式由國家給付使用，某種程度類似 Expanded Access，然這些病人的使用經驗資料缺乏系統性的收集，以致在罕藥查驗登記時缺乏國人資料。由於某些罕藥可能有族群差異(例如國人特





有基因型)·廠商執行的全球臨床試驗大都無法收納足夠的東亞族群·因此對於國人的罕藥使用經驗·或許可事先設計registry的方式·將使用者資料登錄·以收集獲得real world data。

## 案例

### (1) Cholbam<sup>[1]</sup>

Cholbam 的主成分為 cholic acid·美國 FDA 於 2018 年核准·適應症為：(1)單一酵素缺乏所造成之先天性膽酸 (cholic acid) 合成障礙及 (2)輔助治療過氧化體代謝異常；此 2 疾病皆為罕見疾病·執行臨床試驗有其收案上的困難·美國 FDA 所審查的臨床資料來自 Cholbam 之 compassionate use program·共有 85 位病人；對照組為外部對照·共有來自 18 篇文獻之 25 位病人·雖然資料有限但經事後分析(post-hoc analysis)·仍可確認 Cholbam 之療效。

### (2) Prograf<sup>[1]</sup>

Prograf 為一免疫抑制劑·美國 FDA 原本核准用於心臟·腎臟及肝臟移植後的排斥預防·2021 年 7 月美國 FDA 依據「真實世界數據/證據」將適應症擴充到肺臟移植族群·其 RWD 來自於美國 Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)資料庫·該資料庫擁有美國所有肺臟移植案例資料·此資料另與 Social Security Administration's Death Master File 串連·再與合適的 RWD 對照組比較·以呈現其療效。

### (3) Lutetium Lu177 dotatate<sup>[9]</sup>

Lutetium Lu177 dotatate 是標有放射線元素的 somatostatin 衍生物·用於治療神經內分泌腫瘤·廠商執行的臨床試驗是一個典型的第三期隨機分派試驗·比較 Lutetium Lu177 dotatate + octreotide 與單用 octreotide 之療效安全性·受試者為 well-differentiated, locally advanced/inoperable or metastatic SSTR-positive



midgut carcinoid tumors。廠商另檢送本藥品 expanded access 之 RWD/RWE。共有 1214 位 SSTR-positive neuroendocrine tumors 病人(腫瘤型態種類較臨床試驗受試者為寬)，其中療效結果來自 360 位病人，安全性結果來自 811 位病人。美國 FDA 於 2018 年 1 月核准本藥品用於 SSTR-positive GEP-NETs，此適應症族群較第三期臨床試驗受試者更擴大，RWD/RWE 扮演了關鍵角色。

#### (4) Blinatumomab<sup>[9]</sup>

Blinatumomab 原核准用於 Philadelphia chromosome (-) relapsed or refractory B-cell precursor ALL (一種急性白血病的)。廠商欲新增 MRD-positive ALL 適應症，檢送了一項 116 人無對照組的臨床試驗結果，另依 RWD 選取 182 位做為外部對照組，在比較 relapse-free survival (RFS) 時，有使用 propensity score 做 matching 並呈現了 RFS 之療效，美國 FDA 於 2018 年 3 月給予加速核准(accelerated approval)。

#### (5) Palbociclib<sup>[9]</sup>

Palbociclib 原核准用於停經後婦女乳癌，廠商欲擴充適應症至男性乳癌，由於男性乳癌個案極少，執行臨床試驗有其困難，因此廠檢送 672 位男性乳癌使用 Palbociclib 之 RWD/RWE，其資料來源為 Flatiron Health Analytic Database，IQVIA databases 及上市後不良反應通報等共 3 個資料庫，美國 FDA 於 2019 年 4 月核准 Palbociclib 用於男性乳癌。

### 結語

有關三大法規單位 RWD/RWE 準則及公告，以美國 FDA 所公告的指引最多，且已涉及新適應症之議題；日本 MHLW/PMDA 之法規公告多為上市後安全性之研究，但在今年有關 registry 的新公告準則中，已將 RWD/RWE 的應用範疇擴大到與美國 FDA 相當，美國 FDA 在 RWD/RWE 的法規應用上面臨了障礙，主要是在 data reliability 及 data relevance 方面，為了使 RWD/RWE 的研究更透明化，(The International Society



for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)建立了一個 Real-World Evidence Registry 的平台。RWD/RWE 的研究者得將研究計畫書註冊上傳，供其他專家檢視資料品質及是否有 bias。Expanded Access 可作為 RWD 重要資料庫，應鼓勵廠商善加利用，但在倫理上仍須主管機關解套。RWD/RWE 用於新適應症目前成功的案例都是侷限在原有適應症架構下之不同族群，美國 FDA 近三年之查驗登記案件 RWD/RWE 之應用有增加的趨勢<sup>[10]</sup>。RWD/RWE 能否成功運用於藥品研發及查驗登記，有賴於產官學三方之合作，廠商若有運用 RWD/RWE 之計畫，建議及早諮詢醫藥品查驗中心。

## 參考文獻

1. 美國 FDA 網站 <https://www.fda.gov/>
2. EMA 網站  
<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data#work-of-the-former-hma/ema-big-data-task-force-section>
3. PMDA 網站  
<https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/rs/0023.html>
4. MHRA 網站  
<https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions>
5. EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real World Evidence by International Markets (2021AUG02)
6. Nature Biotechnology VOL 37 APRIL 2019, 350–369
7. The American J of Bioethics 2020, VOL.20, NO.7, 92–94
8. Br J Clin Pharmacol. 2020; 86:1819–1826.
9. Value Health. 2020; 23(10):1358–1365
10. November 2021 Clinical Pharmacology & Therapeutics  
DOI:10.1002/cpt.2474