

醫療科技評估真實世界證據指引

隨機對照試驗 (randomized controlled trials) 為評估新醫療科技療效及安全性的黃金標準，然而，因試驗設計往往設定於特定族群及特定醫療情境，致試驗結果有時難以外推至真實世界，且若新醫療科技適用範圍屬罕見疾病，亦可能因樣本數不足，導致難以檢出具統計意義的療效指標。真實世界證據 (real world evidence, RWE) 為分析真實世界數據而得的證據，相較於臨床試驗證據，真實世界證據的優勢包括有更廣泛的研究族群、更多受試者以及更長的追蹤時間，亦可納入醫療人員、病人及照護者的觀點，以彌補醫療科技在療效、安全性及花費等證據缺口。

然而，真實世界證據具有先天性的限制，不一定適用於各種臨床情境，例如易受偏差 (bias) 干擾，且難以得出穩健的因果推論 (causal inference)。因此，真實世界證據無法完全取代傳統臨床試驗，但可做為臨床試驗證據不足時的補充證據，協助決策的制定。此外，真實世界證據品質也有很大的落差，若要從中得出適當結論，需有透明的報告研究執行方式，並審慎評估資料來源、研究設計以及研究方法對結果的影響。因此，建立明確的指引來引導真實世界證據的執行及報告方式以做為決策依據，是相當重要的課題。

現各國醫療科技評估組織皆已陸續發布真實世界證據相關指引，顯示真實世界證據在醫療科技評估與給付審議過程中的重要性日益提升。我國衛生福利部食品藥物管理署 (簡稱食藥署) 亦自 2020 年起，陸續公布多份針對不同真實世界證據執行目的之指引，包括：真實世界研究設計之考量重點、採用電子病歷或醫療給付資料作為支持藥品療效或安全性法規決策之依據、使用真實世界證據作為申請藥品審查技術文件之注意事項，以及登記型研究 (Registry-Based Study) 執行真實世界研究之規範等。前述指引主要聚焦於協助廠商掌握執行真實世界研究時的注意事項，以及在藥品查驗登記過程中運用真實世界證據時應考量的重點。相較之下，本指引則旨在提供國內相關利害

關係人及研究人員一份適用於醫療科技評估之真實世界證據報告通則，作為給付審議時的重要參考依據。

本指引主要以加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canada's Drug Agency, CDA-AMC）《Guidance for reporting real-world evidence》為核心參考基礎，並參酌其他國際間相關指引與報告準則，同時考量我國制度情境與實務可行性，提供一致且可操作的真實世界證據報告撰寫參考工具，供國內各方利害關係人採用。

本指引共包含兩部分，第一部分為「真實世界證據報告建議」，內容涵蓋報告撰寫架構及應揭露之研究內容，共提出十項建議，包括：(1)研究問題及設計，(2)資料來源、情境及變項，(3)數據收集、串聯及品質，(4)研究族群，(5)暴露及比較對象，(6)結果指標，(7)偏差、干擾因子及效果修飾因子，(8)統計方法，(9)研究結果，及(10)研究結果解釋、研究限制及總結，供研究單位或相關利害關係人於規劃及撰寫真實世界證據報告時參考。第二部分為「真實世界證據報告送件資料檢核表建議」，旨在提供報告撰寫者與評估者，真實世界證據報告內容及品質的一致性檢核標準。另考量資料可得性及實際執行層面，邀請國內專家學者提供意見，就廠商提交之證據中建議應說明之項目予以標示，以提升真實世界證據報告之完整性與可審查性。附件一「真實世界證據之案例報告範例」提供真實世界證據在研究問題及設計、資料來源、研究族群、暴露及比較對象、結果指標、統計方法、研究結果等項目之撰寫方式與呈現範例，供相關利害關係人參考。

一、真實世界證據報告建議

建議 1. 研究問題及設計（Study design and research questions）：為提升真實世界研究的透明度與再現性，應明確說明研究問題與設計選擇依據，詳實說明 PICOTS 架構及研究流程，並建議預先撰寫研究計畫書。另應揭露研究團隊角色與利益衝突、資金來源等資訊，以增進研究可信度。

完整且透明地呈現研究問題及設計，有助於理解選擇該研究設計的原因，並提升真實世界證據的再現性。利用不同研究設計，真實世界證據能回答眾多問題（如療效、安全性、藥品使用情形等），因此清楚說明採用之研究設計，有助於讀者理解、解釋、評議研究結果。儘管利用真實世界證據回答因果關係具有挑戰性，但這往往是執行真實世界研究的目的。因此，透過合適的研究設計、穩健的方法、適合目的的數據，以及符合特定假設下（如比例風險假設〔proportional hazard assumption〕）真實世界證據可用於輔助回答因果關係。

研究問題應包含研究族群（Population）、介入措施（Intervention）、比較對象（Comparator）、結果指標（Outcome）、研究時間（Timing）、研究情境（Setting），亦即採用 PICOTS 架構進行描述，但仍可依研究問題，彈性調整 PICOTS 架構。為了支持研究問題的合理性，應執行廣泛文獻回顧以提供相關背景資訊以及目前證據缺口。

研究設計的挑選依據應清楚說明，並根據不同研究設計呈現重要資訊，例如研究採用平行設計或交叉設計；若為配對研究設計，則應清楚說明暴露組與比較對象的配對比例以及配對條件等。若研究旨在探討因果關係，建議參考目標試驗模擬（target trial emulation）的概念，以減少關鍵性偏差。目標試驗模擬應涵蓋以下要素：資格篩選（eligibility criteria）、治療策略（treatment strategies）、分派程序（treatment assignment）、追蹤期間（start and end of follow-up）、欲分析的結果指標（outcome）、估計因果關係（causal contrast），以及資料分析計畫（data analysis plan）。此外，研究設計可輔以流程圖（study design diagrams）呈現，有助於讀者理解並提升透明度。流程圖應盡可能清楚說明研究設計的主要構成要素，包含觀察期間（observation windows）、暴露期間（exposure windows）、變數量測期間（covariate measurement windows）、沖洗期間（washout windows），及延遲期間（lag windows）。倘若未提供流程圖，則應於內文中完整敘述上述要素。

為提升研究透明度及再現性，無論採用何種研究設計，均強烈建議於研究執行前預先制定研究計畫書。該計畫書內容應涵蓋研究目的、研究設計及方法等內容。此外，建議呈現研究團隊的角色，並揭露每個成員的利益衝突，及所有研究資金來源。

建議 2. 資料來源、情境及變項 (Data Sources、Setting and Variables)：為提升研究再現性，應清楚說明資料來源、臨床與照護情境、數據資料庫細節，以及數據完整性與缺失情形。若使用非本土資料，應說明其與研究問題的關聯性與本土適用性，並詳列與研究時程相關的所有期間資訊。

說明所有變項使用的資料來源有助於了解研究方法及再現性。由於不同地理地區及情境會影響數據取得、連續性及完整性，因此進一步說明數據的臨床情境（如初級照護或是次級照護、醫療提供者類型等）與照護情境（如疾病在該地區的常規照護方式、藥品在該地區的治療線別或地位）相當重要，以利評估研究結果之適用性與可解釋性。真實世界數據來源眾多，公布數據資料庫名稱、數據資料庫中可取得的變項資訊、使用日期、版本、子集等資訊也是相當重要的。目前可供使用的台灣本土資料庫大致包含全民健康保險研究資料庫 (National health insurance research database, NHIRD)、台灣癌症登記資料庫、健保個案登錄系統、醫院電子病歷，以及死因統計檔等，相關資訊可參考衛生福利部統計處網頁之常用相關資料庫（如附件二），或全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心之欄位需求（如附件三）。

針對罕見疾病或新藥導入初期，若因本土病例數不足，或臨床替代性指標在台灣無法取得等情況，可能需採用非本土資料。此時，應明確揭露其適用性評估方式，並說明如何判斷結果能否合理外推至台灣族群。若使用的數據非本土資料，亦應說明使用理由以及與研究問題的一致性，以及該數據的臨床情境與本土的相關性。此外，對於使用申報資料或是登錄資料的研究，由於病人往往因生活環境變化加入或離開數據資料庫，應報告數據的連貫性，以確保其完

整性，並揭露在研究期間病人缺失數據的比例。

所有與研究時間相關的資訊也應清楚呈現，包括病人納入期間、暴露量測期間、追蹤期間、資料收集期間等。對於重要變項，應說明蒐集期間（例如，第一次接受暴露前的 365 天）。一般而言，干擾因子及修飾因子應在接受暴露前量測，以避免分析時校正到中介變項（mediators）。

建議 3. 數據收集、串聯及品質（Data capture、Linkage and Quality）：為提升研究的可信度與透明度，應清楚說明數據的存取方式、清理與串聯方式，並提供數據完整度等資料，以協助判斷數據品質。

使用真實世界數據進行數據分析時，通常需要經過數據收集、清理及串聯等多個步驟。然而，目前數據收集往往受限於資料來源的所有權、隱私規範、智慧財產權等，可能影響數據的完整揭露，因此建議盡可能報告數據收集或存取流程。描述數據取得程度以及存取流程，呈現原始數據以及分析使用的數據之間的差異，有助於研究的再現性。若為研究者自行蒐集數據（primary data collection）的前瞻性研究，應說明數據收集方法（例如若涉及問卷調查，應提供完整的問卷內容），也應說明如何確保數據品質（例如研究人員的訓練或是維持盲性）。

在數據串聯上，應說明是否有個人層面、機構層面或其他層面的跨數據資料庫連結，並具體描述串聯方式（例如以哪些變項串檔），同時揭露串聯表現特性（例如有多少比例未串聯成功），以及相關隱私保護機制（如去識別化、存取權限控管）。以台灣為例，常見的數據串聯應用情境可能包含 NHIRD、台灣癌症登記資料庫與死因統計檔。

在數據品質上，應呈現數據完整度（completeness）、準確度（accuracy）、數據收集及轉換的過程，並應呈現不符邏輯的數據占比。完整度是指在某個時間點數據沒有缺失的比例；準確度則根據數據類型而有不同呈現方式，例如連

續變項或是數字變項可以平均誤差呈現；類別變項如診斷準確度，可以敏感性（sensitivity）、特異性（specificity）、陽性預測值（positive predictive value）、陰性預測值（negative predictive value）呈現。

建議 4. 研究族群（Population）：為協助評估研究結果的代表性與潛在偏差，應清楚說明研究族群的納入與排除條件、篩選流程、基本特性，及各階段人數變化情形等。建議圖示呈現篩選流程及人數，提升研究透明度與可解釋性。

研究族群的選擇對於了解研究族群在真實世界的外推性，以及識別潛在選擇偏差相當重要，因此研究族群篩選的方法及流程應逐步呈現，可考慮以流程圖（如 CONSORT-like flow diagram）呈現各研究階段的人數（例如潛在適合人數、確認適合人數、納入研究人數、追蹤完成人數、分析人數），並說明人數減少理由以及分析族群，例如治療意向族群（intention-to-treat）或是依計畫書族群（per-protocol）。呈現研究族群的詳細基本特性，有助於評估選擇偏差、干擾因子以及結果的外推性。建議可採用表格方式呈現，並說明研究族群與目標族群（例如台灣本土族群）之間的差異。最後，針對廠商提供真實世界證據作為健保審議佐證資料時，建議說明研究族群中有多少病人符合健保給付條件；且若使用本土數據，建議呈現各地區之人數的分佈情形。

說明研究族群的納入及排除條件，以及定義納入及排除條件的時間區段（如 lookback window），並說明是否允許重複納入；此外，應說明設立排除條件的理由，並評估其對於研究結果可能的影響。比較暴露與比較對象間基本特性差異時，建議以標準差異（standard differences）呈現，而非假設檢定（hypothesis tests），因假設檢定結果易受樣本數影響。

對於世代研究，應說明研究設計，如新使用者設計（new-user design）、盛行使用者設計（prevalent-user design）。若採用新使用者設計，應說明用來確認新使用者的追溯期（lookback window），若非使用新使用者設計，則應說明理由。研究族群的建立過程應完整呈現，包含各個排除過程中的人數，以及最終

納入分析的人數。若為配對研究，應說明配對條件，並視情況說明開始追蹤的時間點。此外，應說明停止追蹤的時機點及理由，也應呈現設限（censoring）的比例。最後，若為前瞻性研究，應說明研究族群招募流程以及是否能代表目標族群。

對於病例對照研究及病例交叉研究，若為巢式（nested）病例對照研究，應說明研究族群來源，並提供病例組的定義、對照組如何選擇（例如抽樣方式、配對條件、配對比例）。

建議 5. 暴露及比較對象（Exposure and Comparators）：建議明確說明暴露與比較對象的定義方式與依據，包括資料來源、使用條件（如持續時間、處方次數）及可能限制。若設有比較對象，應說明選擇理由及其對結果的影響；若無比較組，則應說明理由。

明確且合理定義暴露及比較對象是報告真實世界證據的關鍵，定義暴露有助於讀者解讀暴露的完整度及準確度，定義比較對象有助於讀者了解比較對象的選擇如何控制選擇性偏差。

關於暴露，應明確定義進入暴露組的條件（例如單次、多次、連續暴露），並說明暴露量測的開始及停止時間。說明暴露資訊的來源（如處方紀錄、健保資料庫等）、效度，及可能的限制（如在觀察期間內暴露因其他新藥上市或政策變化）。最後，說明暴露及結果指標的合理時序性（例如立即、延遲、劑量反應）。

關於比較對象，應說明選擇的依據，應考量其臨床地位、取得方式以及禁忌症等。若比較對象並非活性對照組（active comparator）、病人的疾病嚴重程度不一致，或病人來自不同時間區間，應說明其挑選理由。若為臨床試驗的外部對照組（包含歷史對照與其他外部對照），應說明比較方式及相關假設；對於使用外部對照作為比較對象，應盡可能以最大程度降低不同資料來源間的

差異，並針對關鍵研究變項的可得性與操作性定義、資料收集方式、病人特徵、治療情境、照護路徑，以及研究時間等加以說明，同時評估上述因素對於研究品質與相關性的影響。對於罕見疾病或缺乏明確比較對象的情況下，自然病史研究（natural history studies）亦可作為外部對照組。若是比較對象為不同時間的同一個體（如 self-controlled case series），解釋是否有其他可能影響結果指標的因素；若未有比較對象，則應說明理由（如為描述性研究等）。

若研究期間更換暴露方式，如同時接受 2 種治療或併用其他治療等皆應說明。此外，應說明如何處理追蹤時暴露狀態改變的處理方式，如只計算用藥期間的資料（as-treated），或是曾用藥就全程納入分析（intent-to-treat）等，及是否使用敏感度分析（sensitivity analysis）來評估暴露的錯誤歸類（exposure misclassification）。

建議 6. 結果指標（Outcomes）：為提升真實世界證據在療效決策上的價值，應確認所評估之結果指標與研究問題具相關性，且可於真實世界數據中擷取。因此，報告中應明確說明結果指標的挑選依據、操作性定義，以及與臨床實務的關聯性等。

真實世界證據在決策的應用上，很大程度取決於結果指標是否與研究問題相關，且這些結果指標能在真實世界數據中有效獲得。結果指標選擇上，應說明選擇的理由（例如臨床上重要、安全性考量、病人或照護者諮詢意見、數據考量）、操作型定義、以及何者為主要指標、次要指標、探索性指標。若使用替代性指標（surrogate outcomes），需提供文獻作為支持依據；若缺乏相關支持性資料，則需與臨床專家、病人及決策者取得共識，並說明該替代性指標與臨床指標（clinical outcomes）之間的關聯性。

應說明暴露組與比較對象是否有不同的結果量測情形或錯誤分類，討論結果指標是否在特定組別會效度不足（例如在醫療機構給藥的病人可能更容易比在家給藥者報告不良事件）。

建議 7. 偏差、干擾因子及效果修飾因子 (Bias, Confounding, and Effect Modifiers): 為確保真實世界證據的信效度，應詳實說明可能產生偏差來源及其處理方式，並評估每種偏差對研究結果的影響方向與程度。此外，應探索可能存在的效果修飾因子（如年齡、性別等），以識別治療效果的異質性。

偏差是系統性的誤差，導致暴露與結果之間的關聯估計錯誤。偏差大致上可分為資訊偏差 (information bias)、選擇偏差 (selection bias)、干擾因子偏差 (confounding bias)。資訊偏差是指重要的研究變項(如暴露情形或結果指標)在不同組別間的量測有所差異；選擇偏差是指不同組別在納入、排除、追蹤時間有所差異；干擾因子是與暴露及結果指標相關的變項，導致暴露與結果的虛假關聯。應清楚說明如何透過研究設計或統計分析處理偏差，且應說明偏差可能造成的影響（例如影響的大小跟方向）。

說明哪些變項為已知或潛在的干擾因子，包含未能量測的干擾因子，討論干擾因子與暴露及結果間的關係。敏感度分析旨在測試結果穩健性，探索不同的研究假設，如暴露定義、結果指標定義、無法量測的干擾因子、數據限制，是否影響結果，若執行敏感度分析，需呈現分析方法以及理由。

效果修飾因子會影響暴露與結果的關聯性，由於真實世界研究的族群往往富有多樣性，可探索不同次族群間效果的異質性。研究中應說明已知或潛在的修飾因子，並視情況針對前述修飾因子採用分層分析，說明其執行分析方法及分析目的，並完整呈現所有分析結果。

建議 8. 統計方法 (Statistical Methods): 為確保統計方法的透明性，應詳實說明所使用的統計分析方法及使用的軟體資訊。統計方法應事先規劃，且結果應呈現效果估計的精確性（如信賴區間），避免僅報告統計顯著性，以提升研究結果的可解釋性與可信度。

統計方法的選擇以及相關假設會大幅影響研究結果，因此透明地現統計方法是相當重要的；此外，應於研究開始前，事前制定統計分析計畫 (Statistical Analysis Plan, SAP)，包含統計方法、並發事件 (intercurrent events) 處理方式應在分析前決定，確保並非因數據改變。

應說明統計分析所使用的軟體，包含軟體套件以及版本。另建議，可說明所有放入迴歸模型的變項、挑選放入模型變項的方式 (例如逐步選取法的條件，或是否預先選擇)、控制干擾因子的方式、處理缺失數據的方式 (例如插補法的假設及使用理由)。若使用傾向分數 (propensity score methods)，應說明傾向分數如何計算以及相關假設，並描述配對 (matching)、修整 (trimming)、加權 (weighting) 以及檢視傾向分數的細節。相關方法學參考文獻詳見附件四。

應說明統計顯著性之判定閾值。然而，研究者不能僅報告結果是否達統計顯著或 p 值，亦應呈現結果的精確性，如信賴區間。此外，若執行多項統計檢定，可能增加找到統計顯著結果的可能性，因此於適當情況下，應說明如何校正多重檢定。

建議 9. 研究結果 (Study Findings)：為確保研究結果透明與可解釋，應完整呈現不同組別之主要與次要指標的點估計值及信賴區間；若有經校正，應呈現校正前後的結果。

透明且準確的報告真實世界研究結果是相當重要的，報告的研究結果應呼應研究目的。研究結果應包含主要及次要指標的點估計值及信賴區間，並呈現暴露與比較對象的研究結果。此外，應報告校正及未校正的結果，並說明校正哪些干擾因子。若有其他預先指定的分析 (如次族群分析、敏感性分析)，也應報告其結果為何；若有非預先指定的分析結果 (如額外的次族群分析)，應強調結果為探索性分析。

建議 10. 研究結果解釋、研究限制及總結 (Interpretation, Limitations and

Conclusion)：為提升研究結果詮釋的透明性與可信度，分析結果解釋上，應涵蓋是否具有臨床意義，及與現有文獻的關聯性，且評估對於本土研究族群的外推性，以及可能的研究限制（如資料來源、缺失數據、偏差和干擾因子等），並以總結方式說明該研究結果是否足以回應研究問題。

對於真實世界證據而言，周全且平衡的解釋研究結果相當重要。研究結果報告時，應同時報告並討論主要、次要、探索性研究結果，包含校正及未校正的結果。研究結果亦應與現有文獻進行比較，說明結果之一致性或差異之處，並進一步討論其臨床意義。若為不良事件的研究，解釋研究結果對於該治療風險益處評估以及風險管理計畫的影響。此外，考量資料來源、研究族群及治療路徑等，應討論研究結果於台灣族群的適用性及外推性。

所有的研究均有其限制，討論研究限制至關重要，包含資料來源、缺失數據、偏差、干擾因子、不精確、研究結果是否有臨床意義。在數據的限制上，討論所用數據是否有難以回答研究問題之處（例如未能涵蓋完整暴露區間）。在偏差及干擾因子上，討論偏差來源以及對研究結果影響的方向與大小。討論研究的不精確性是否為研究限制，不論是否有統計顯著差異。

最後，在結論部分應明確指出研究結果是否已充分回應研究問題，並揭示尚待進一步探討或補充的領域，以利後續研究與決策參考。

二、真實世界證據報告送件資料檢核表建議

(◎) 為針對廠商提交審議佐證資料中，建議說明之項目

檢核項目	報告 頁碼	若不適用或未呈現，請說明理由
建議 1：研究問題及設計		
1. 清楚說明研究問題與目的，並指出證據缺口 (◎)		
2. 說明整體研究設計及挑選理由，並建議以研究流程圖呈現研究設計的重點 (◎)		
3. 說明是否有事先撰寫研究計畫書 (◎)		
4. 說明研究團隊成員的角色及利益衝突 (◎)		
5. 說明研究倫理核准資訊 (◎)		
建議 2：資料來源、情境及變項		
1. 說明所有資料來源，包含版本、更新日期、臨床場域與照護情境等 (◎)		
2. 若使用的資料來源非本土資料，說明選擇該數據的理由 (◎)		
3. 說明數據的連貫性、完整性，及缺失數據的組成		
4. 說明研究相關時程，如病人招募、暴露期間、追蹤期間以及資料蒐集期間 (◎)		
5. 說明重要變項的來源、定義、測量方式、蒐集期間以及是否驗證 (◎)		
6. 說明重要但無法取得的變項		
建議 3：數據收集、串聯及品質		
1. 說明數據取得程度 (如原始數據以及分析使用數據的差異)		
2. 說明數據收集、存取、清理流程		
3. 說明是否有串聯數據		
4. 說明數據品質 (如準確度、完整度)		
建議 4：研究族群		
1. 說明研究族群的納入及排除條件，以及定義納入及排除條件的時間段 (◎)		
2. 說明研究族群篩選流程及於各階段的人數，並建議以流程圖呈現 (◎)		
3. 說明分析族群 (如採用治療意向族群分析) 及分析人數，並提供未納入分析的人數及理由		
4. 說明研究族群基本特性 (包含本土族群覆蓋率)，並比較組間的差異		
5. 針對特定研究設計的建議： (1) 對於前瞻性研究，說明招募流程		

(◎) 為針對廠商提交審議佐證資料中，建議說明之項目

檢核項目	報告 頁碼	若不適用或未呈現，請說明理由
(2) 對於世代研究，說明分析世代的納入及結束時間、配對條件、設限 (censoring)、追蹤時間		
(3) 對於病例對照研究及病例交叉研究，說明病例及對照組的族群來源、抽樣方法、配對條件		
建議 5：暴露及比較對象		
1. 說明暴露的定義（如單次、多次、連續暴露），以及時間區間 (◎)		
2. 說明暴露與結果指標間的時序關係是否合理 (◎)		
3. 說明比較對象的定義（如活性對照組、歷史對照組）(◎)		
4. 說明比較對象選擇依據及其可能對結果的影響 (◎)		
5. 說明暴露情形是否隨時間改變，以及是否影響結果，並說明校正方式		
建議 6：結果指標		
1. 說明所有結果指標（主要、次要、探索性）的定義及評估方式 (◎)		
2. 說明選擇結果指標的依據及適當性 (◎)		
3. 說明所有結果指標定義的效度		
4. 若為替代性指標，說明與重要臨床指標的關聯性 (◎)		
建議 7：偏差、干擾因子及修飾因子		
1. 說明處理偏差的方法 (◎)		
2. 說明潛在偏差對於分析結果的影響 (◎)		
3. 列出研究中已知或潛在的干擾因子		
4. 是否有無法量測的干擾因子 (unmeasured confounders)，並說明其對研究結果可能造成的影響		
5. 說明敏感度分析的方法及理由		
6. 列出已知或潛在修飾因子		
7. 說明是否執行次族群分析		
8. 說明執行次族群分析的方法，並呈現每個分析結果		
建議 8：統計方法		
1. 說明統計分析所使用的軟體、名稱及版本		
2. 說明所有統計方法及選擇理由，視需要包含 (◎)：		
(1) 放入迴歸模型的所有變項		
(2) 挑選放入模型變項的方式		
(3) 控制干擾因子的方式		
(4) 處理缺失數據的方式		
(5) 傾向分數使用的假設及運算方式		
3. 說明統計顯著的閾值		
4. 說明如何校正多重檢定		
建議 9：研究結果		

(◎) 為針對廠商提交審議佐證資料中，建議說明之項目

檢核項目	報告 頁碼	若不適用或未呈現，請說明理由
1. 說明所設定之主要/次要結果指標，總結重要結果（包括點估計值及區間估計），並依不同組別呈現（◎）		
2. 呈現二元結果（binary outcomes）的絕對與相對效應值，以及效應值的精確性（◎）		
3. 若將連續變項轉為類別變項，說明類別變項的涵蓋範圍，並考慮將相對風險轉換為絕對風險		
4. 呈現校正及未校正的點估計值，包含區間估計及校正的干擾因子（◎）		
5. 說明其他預先設定的分析結果（如次族群分析、敏感度分析、交互作用）		
6. 若有未預先設定的分析結果，應強調這些為探索性分析（◎）		
7. 說明本報告如何避免選擇性報告研究結果		
建議 10：研究結果解釋、研究限制及總結		
1. 提供主要、次要、校正與未校正結果的解釋（◎）		
2. 解釋偏差及干擾因子如何影響結果（◎）		
3. 討論研究結果對臨床的價值，包括治療的風險及益處（◎）		
4. 將研究結果與現有文獻進行比較（◎）		
5. 討論研究結果於本土族群（或符合健保給付條件族群）的外推性（◎）		
6. 說明本研究的限制考量，包括資料來源、缺失數據、偏差、干擾因子、不精確、樣本數不足、研究結果是否有臨床意義等（◎）		
7. 討論結果的合理性，並評估是否可能受到偏差（含非隨機偏差）或干擾因子的影響		
8. 總結：研究結果是否有回答研究問題（◎）		

附件一、真實世界證據之案例報告範例

一、研究問題及設計

採用回溯性研究方法，探討未曾接受過治療之 EGFR 突變之新診斷的晚期非小細胞肺癌病人，接受健保給付之第一線標靶治療之整體存活效益。

台灣於 2011 年首次健保給付 EGFR-TKI 標靶治療於具有 EGFR-TKI 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即第 IIIB、IIIC 或第 IV 期）之肺腺癌病人之第一線治療，為評估相關藥品之給付效益，本研究將病人分為三組進行比較，第一組為自 2011 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日接受 EGFR-TKI 治療的病人，第二組為同期接受化學治療作為第一線治療的病人，第三組（比較對象）則為 2002 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日接受化學治療作為第一線治療的病人。（若較為複雜的研究設計，建議可以圖示呈現）

二、資料來源

使用 2002 年至 2020 年之健保資料庫（Taiwan National Health Insurance Research Database, NHIRD），依據晚期非小細胞肺癌病人第一線用藥情形進行分組；並結合 2002 年至 2019 年癌症登記資料（Cancer Registration Database），以界定第 IIIB 至 IV 期晚期非小細胞肺癌病人。

*各變項之操作型定義（建議於各段落列表或文字說明，可視研究需求獨立列表或放至附件）

變項	資料來源	操作型定義
肺癌	癌症登記資料	Diagnosis code：C34.0-C34.9
非小細胞肺癌	癌症登記資料	ICD-O-3（International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition）
小細胞癌者	癌症登記資料	Morphology code：M-80413, M80423, M-80433, M-80443 and M-80453
癌症期別	癌症登記資料	American Joint Committee on Cancer（AJCC）期別分類系統，納入第 IIIB 至 IV 期

三、研究族群（建議於研究結果附上篩選流程圖）

（一）納入及排除條件（可視狀況分段落呈現）：本研究納入原發部位（primary site）為肺癌且未曾接受過治療之 EGFR 突變新診斷晚期非小細胞肺癌病人，

並排除組織型態屬於小細胞癌者。

(二)次族群定義 (視研究需求呈現)

四、暴露及比較對象 (可視狀況分段落呈現)

暴露組為 2011 至 2019 世代接受 EGFR-TKI 標靶治療的病人，納入的藥品包括 gefitinib、erlotinib、afatinib、osimertinib 及 dacomitinib。比較組是根據 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 非小細胞肺癌治療指引中建議之化學治療藥品，包括 cisplatin、carboplatin、docetaxel、etoposide、gemcitabine、paclitaxel、pemetrexed 以及 vinorelbine。

針對病人第一線治療之操作型定義，係以晚期非小細胞肺癌病人自首次診斷日起，觀察其於 3 個月內所使用之藥物，作為第一線藥品治療；並排除觀察期間內標靶治療與化學治療併用或互換，致無法明確歸類之病人。

五、結果指標

以死亡作為結果指標。所有病人自首次用藥日起，皆至少追蹤至次年年底，以確保至少有一年追蹤期 (第三組最後追蹤時間為 2011 年 12 月 31 日；第一組及第二組最後追蹤時間為 2020 年 12 月 31 日)。

六、統計方法

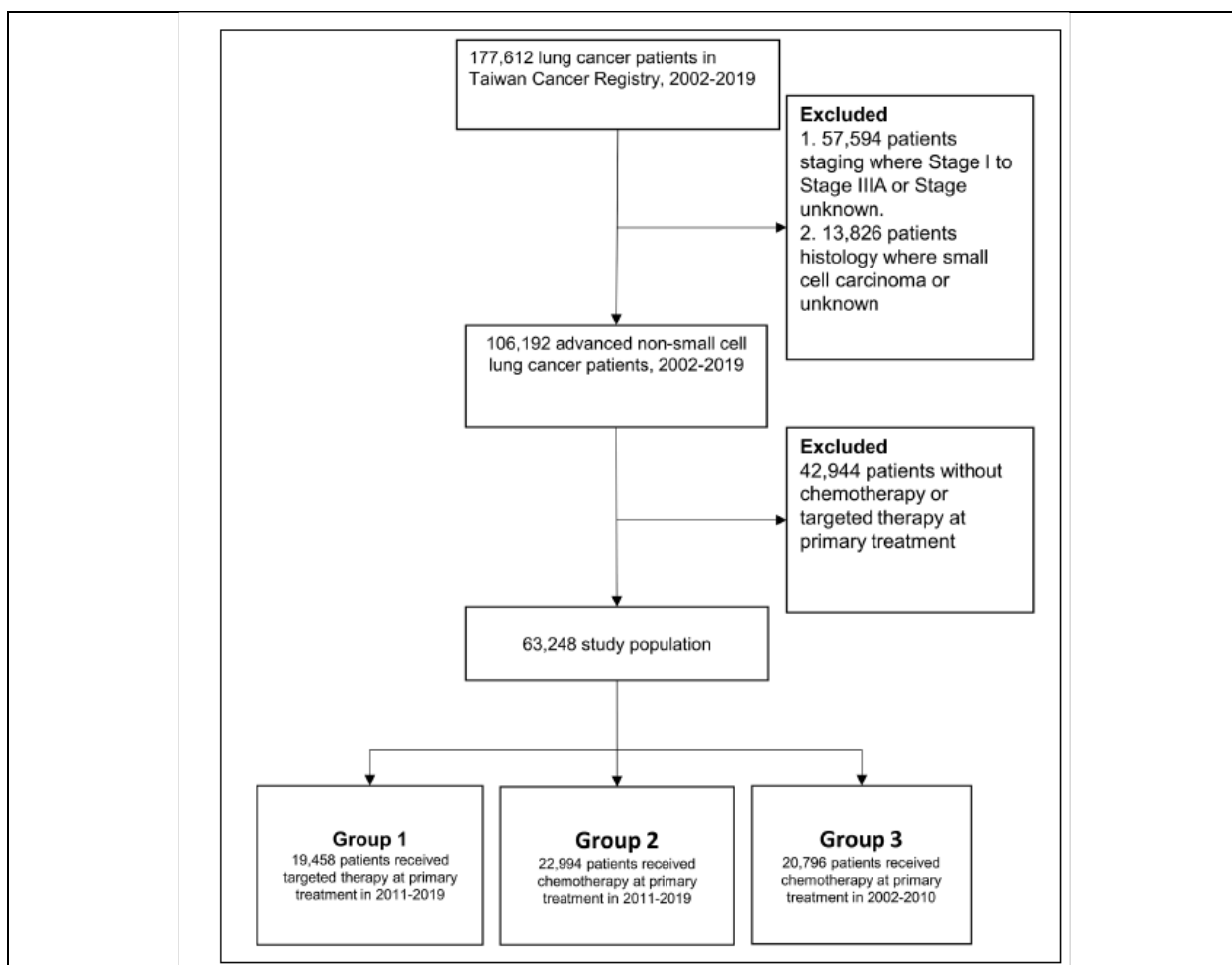
經納入與排除條件篩選後，進一步校正年齡、性別、AJCC 疾病分期、組織學型態，及是否接受後續治療，以降低偏差和干擾因子的影響。

在病人特徵及結果指標部分，主要採用描述性統計進行分析。連續變項與類別變項之差異，分別以 t 檢定 (t-tests) 與卡方檢定進行比較。透過 Kaplan-Meier 存活分析，以 log-rank test 檢定，比較暴露及比較組的整體存活率，並繪製存活分析圖。此外，採用 Cox 比例風險模型 (Cox proportional hazards model) 估計 2 組死亡風險比，呈現 crude hazard ratio (crude HR)、校正後的 adjusted hazard ratio (aHR)，以及 95% confidence intervals (95% CI)。

資料處理與分析以 SAS 統計軟體進行 (Version 9.4; SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)。

七、研究結果 (建議除文字說明，亦可輔以圖表進行呈現)

本研究分析 2002 年至 2019 年癌症登記資料定義晚期非小細胞肺癌病人共 177,612 人，針對本研究納入晚期非小細胞肺癌病人資料處理流程如圖一。基期特徵如表一及表二。研究結果如表三。



圖一、本研究納入晚期非小細胞肺癌病人資料處理流程

表一、病人基期特性

	整體族群	第一組	第二組	第三組
診斷年齡				
平均(SD)				
中位數(IQR)				

表二、病人基期特性（依據配對前後結果分開呈現）

	Before propensity score matching			After propensity score matching		
	第一組	第二組	SMD	第一組	第二組	SMD
性別, n (%)						
男性	446 (52.1%)	24,351 (57.8%)		446 (52.1%)	453 (52.9%)	
女性	410 (47.9%)	17,763 (42.2%)		410 (47.9%)	403 (47.1%)	



表三、整體存活風險比

	Crude			Adjusted*		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
第一組						
第二組						
第三組						

*說明校正變項，如校正年齡、性別、AJCC 疾病分期、組織學型態，及是否接受後續治療。

八、研究結果解釋、研究限制及總結

倫理委員審查：計畫書經由倫理委員會審查核准(No.:N202005012)

利益衝突揭露：作者無任何利益衝突或相關事項需揭露作者無任何利益衝突或相關事項需揭露

附件二、台灣常用相關資料庫清單－衛生福利部統計處

資料檔代碼	資料檔名稱	周期	資料期間	資料欄位	資料提供單位
Health-01	全民健保處方及治療明細檔_門急診	年	1998-2023	包括門診之處方及治療資料，欄位有費用年月、醫療院所代碼、身分證字號、國際疾病碼、申報費用等。	健保署
Health-02	全民健保處方及治療明細檔_住院	年	1998-2023	包括住院之處方及治療資料，欄位有費用年月、醫療院所代碼、身分證字號、國際疾病碼、申報費用等。	健保署
Health-03	全民健保處方及治療明細檔_藥局	年	2000-2023	包括藥局之處方及治療資料，欄位有費用年月、醫療院所代碼、身分證字號、國際疾病碼、申報費用等。	健保署
Health-04	全民健保處方及治療醫令明細檔_門急診	年	2000-2023	包括門診之處方及治療醫令資料，欄位有費用年月、醫療院所代碼、藥品代碼、藥品用量等。	健保署
Health-05	全民健保處方及治療醫令明細檔_住院	年	2000-2023	包括住院之處方及治療醫令資料，欄位有費用年月、醫療院所代碼、藥品代碼、藥品用量等。	健保署
Health-06	全民健保處方及治療醫令明細檔_藥局	年	2000-2023	包括藥局之處方及治療醫令資料，欄位有費用年月、醫療院所代碼、藥品代碼、藥品用量等。	健保署
Health-07	全民健保承保檔	年	2000-2023	欄位有保險人與被保險人身分證字號、投保單位代碼(前三碼)、身份別、投保金額等欄位。	健保署
Health-08	全民健保重大傷病檔	年	2001-2023	欄位有診斷代碼、重大傷病類別代碼、身分證字號、診斷病名、受理日期等欄位。	健保署
Health-09	出生通報檔	年	2001-2023	欄位有產婦身分證字號、產婦出生年月、出生通報別、新生兒性別、新生兒出生年月、懷孕週數、出生體重、胎別等欄位。	國民健康署
Health-10	死因統計檔	年	1971-2024	欄位有身分證字號、出生日期、死亡日期、死亡地點、死亡場所、死因分類詳細碼等欄位。	統計處
Health-14	癌症登記檔長表-LF	年	2007-2022	欄位有身分證字號、最初診斷日、原發部位、組織類型等欄位。	國民健康署
Health-15	癌症登記檔短表-SF	年	2007-2022	欄位有身分證字號、最初診斷日、原發部位、組織類型等欄位。	國民健康署
Health-16	癌症登記檔-TCDB	年	2002-2006	欄位有身分證字號、最初診斷日、原發部位、組織類型等欄位。	國民健康署
Health-17	全民健保藥品主檔	年	2011-2023	欄位有藥品代碼、藥理分類代碼、藥品成分含量、藥品單複方註記等。	健保署
Health-30	多重死因檔	年	2008-2024	欄位有身分證字號、出生日期、死亡日期、死亡地點、死亡場所、死因分類詳細碼、多重死因等欄位。	統計處
Health-45	癌症登記年報檔	年	1979-2022	欄位有身分證字號、最初診斷日、原發部位、組織類型等欄位。	國民健康署
Health-81	全民健保特約醫事機構資料檔	年	2000-2023	欄位有特約類別、醫事機構代碼、醫事機構所在地、醫事機構權屬別等。	健保署

附件三、台灣常用相關資料庫清單－全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心

資料檔名稱
201 保險對象資訊檔
102 門診處方及治療明細檔
103 門診處方醫令明細檔
105 住院醫療費用清單明細檔
106 住院醫療費用醫令清單明細檔
107 特約藥局處方及調劑明細檔
108 特約藥局處方調劑醫令檔
801 重大傷病檔
401 檢驗（查）結果上傳資料明細
402 檢驗（查）結果上傳資料合併明細檔
403 標準化實驗室檢查資料表

附件四、方法學參考文獻

(一) 目標試驗模擬 (target trial emulation)

- Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data. *JAMA* 2022; 328(24): 2446-2447.
- Miguel A. Hernán, Issa J. Dahabreh, Barbra A. Dickerman, Sonja A. Swanson. The target trial framework for causal inference from observational data: Why and when is it helpful? *Ann Intern Med.* 2025; 178(3): 402–407.

(二) 處理資訊偏差 (information bias)

- Gerhard T. Bias: considerations for research practice. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(22): 2159-2168.
- Suissa S, Dell'Aniello S. Time-related biases in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(9): 1101-1110.
- Haut ER, Pronovost PJ. Surveillance bias in outcomes reporting. *Jama* 2011; 305(23): 2462-2463.

(三) 處理選擇偏差 (selection bias)

- Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application. *Curr Epidemiol Rep* 2015; 2(4): 221-228.
- Suissa S, Moodie EE, Dell'Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(4): 459-468.

(四) 處理干擾因子偏差 (confounding bias): 傾向分數分析 (propensity score methods)

- Williamson E, Morley R, Lucas A, Carpenter J. Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res* 2012; 21(3): 273-293.
- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424.