

真實世界數據與證據輔助醫療器材

決策管理參考文件

111.04

目錄

壹.	前言	2
貳.	適用範疇.....	2
參.	真實世界數據與真實世界證據之概述.....	3
	(一) 真實世界數據/證據的定義.....	3
	(二) 運用真實世界證據的考量.....	4
	(三) 真實世界數據的優點與限制.....	5
肆.	真實世界證據之建立.....	6
	(一) 建立真實世界證據之評估.....	6
	(二) 真實世界數據來源.....	7
	(三) 結構性與非結構性數據及其標準化.....	8
	(四) 真實世界數據之建立流程.....	10
伍.	真實世界數據之適用性.....	12
	(一) 數據關聯性(Data Relevance).....	12
	(二) 數據可靠性(Data Reliability).....	14
陸.	運用真實世界證據於醫療器材審查決策之範例	15
	(一) 上市前.....	15
	(二) 上市後.....	19
柒.	結語	20
捌.	參考資料.....	22

壹.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), 作為醫療器材效能或安全性資料之依據或補充的佐證資料, 已為各國監管醫療器材之法規單位認可之作法。衛生福利部食品藥物管理署(後稱: 食藥署)爰參考國際規範及相關資料撰寫本參考文件, 期對於醫療器材商或學研界應用此類資料, 作為醫療器材上市前或上市後之支持性資料時, 有所引導。

貳.適用範疇

本參考文件為 RWD 是否具備產生充足 RWE 的條件來支持醫療器材審查決策制定評估原則, 旨在引導使用 RWE 作為臨床證據時的考量。

本參考文件為食藥署現階段對於 RWE 用於支持醫療器材審查決策的觀點, 並說明使用 RWE 於醫療器材之臨床試驗/臨床性能評估、查驗登記、許可證變更和上市後研究/報告之審查決策時的重要考量因子。本參考文件為行政指導文件, 各界可自行參酌運用。

參.真實世界數據與真實世界證據之概述

(一) 真實世界數據/證據的定義

真實世界數據係指常規性蒐集(routinely collect)與病患健康狀態相關或來自於健康照護過程所得之多種數據。這些數據來源可包含電子病歷或電子健康紀錄(Electronic health records, EHRs)、全民健康保險資料庫或其他健康保險給付資料庫、醫療器材登記或上市後研究資料、病患登錄(patient registry)資料庫、疾病或醫療器材登錄(disease or product registry)資料庫、經由病患產生的健康數據資料或是穿戴裝置產生的數據等。

真實世界證據係指使用 RWD 為資料來源，經適當分析方法產生的臨床證據，此證據得用於輔助醫療器材上市前審查決策，以及持續評估醫療器材上市後的安全與效能。

一般而言，由傳統臨床試驗(traditional clinical trials)產生的證據不被視為 RWE。所謂傳統臨床試驗具備下列特徵：試驗設計有較嚴格的納入/排除條件，以減少受試者彼此間差異性；受試者於試驗期間需盡量遵照試驗設計並接受所有試驗程序；試驗有嚴密的檢查追蹤流程、詳盡而標準化的個案報告格式，且有嚴謹的監測及稽核機制，以確保臨床試驗數據的品質。

(二) 運用真實世界證據的考量

當 RWD 所產生的真實世界證據具備充足的品質，方可做為輔助特定的審查決策。「充足的品質」之評估係依照執行個別審查決策時，所需 RWE 的不同而有所差異。例如：登錄已上市產品的特定項目，形成之 RWD 可作為上市後監視用途，但不適合用來確保產品上市前的安全性及效能。

真實世界數據可應用在醫療器材全生命週期的不同階段，例如：

- 為前瞻性臨床試驗建立假說。
- 為歷史對照組(historical control)、提供貝氏統計模型中的先驗機率(prior probability)資訊，或作為階層模型(hierarchical model)或混合資料合成(hybrid data synthesis)的數據來源。
- 當 RWD 資料庫或其他可系統性蒐集資料的方法存在時，RWD 可作為同步對照組或當作輔助證據以輔助支持醫療器材取得上市核准。
- 作為辨識、呈現，或支持生物標記之臨床效度(clinical validity)的證據。
- 輔助中高風險性醫療器材的上市申請。
- 輔助上市後說明書的變更，例如新增、變更預期用途，或更新說明書的安全警語及功效性資訊。

- 醫療器材上市後的監視與安全性評估。
- 對於取得短效期之許可證的醫療器材進行安全監視或上市後研究。

(三) 真實世界數據的優點與限制

無論數據的蒐集方式，所有 RWD 皆有其優點與限制。因此，運用 RWD 於審查決策須先了解各種數據來源之優點與其限制，並了解這些因素將如何影響數據的關聯性及可靠性。相較於傳統臨床試驗，以下舉例幾項 RWD 的優點與限制：

優點：

- 可使用多種來源的數據，例如電子病歷或電子健康紀錄、全民健康保險資料庫等；
- 蒐集的數據可涵蓋更多樣本數且具有更大的異質性；
- 病患納入條件之限制較少及來自真實世界蒐集的數據可提供更好的外推性；
- 較易取得在傳統臨床試驗中，因實務或倫理因素而不易獲取的數據；
- 用來評估不同病患族群在不同的臨床治療情境(醫療環境、使用方法等)；
- 可用來觀察罕見嚴重不良事件，並釐清罕見疾病治療的相

關問題。

限制:

- 真實世界數據來源眾多，因此須考量數據的品質；
- 與具備良好設計、執行及分析的傳統臨床試驗相比，即使真實世界數據經過統計方法的設計和調整，依然可能存在較多的偏差和混淆因子(confounding factor)。

肆.真實世界證據之建立

(一) 建立真實世界證據之評估

建立 RWE 須先對欲解決的問題提出研究假設與目標，擬定適當的研究設計與統計分析方法，依照研究設計來蒐集現存的或即將產生的適當 RWD，執行數據分析，方可產生符合研究目標的分析結果。若欲以 RWD/RWE 來支持特定法規要求，應先針對預期法規用途(例如：變更或增加產品預期用途之宣稱、安全監視等)，及相關臨床背景(包括：疾病的盛行率、治療的效果和安全性、已有的證據等)，評估是否適合採用 RWD/RWE。其次，必須考量 RWD 與預期法規用途之關聯性、RWD 之可靠性，以及將 RWD 轉化成 RWE 之研究設計的適當性與研究執行的嚴謹度。

真實世界證據的品質，是其可否作為醫療器材之審查決策的關

鍵。可藉由在產生或評估 RWD/RWE 的過程中，由下面三個問題，來評估 RWE 之品質。

1. 真實世界數據的適用性(fit for use)：選用的 RWD 是否適合用於回答所提出的法規問題？
2. 研究設計的適切性：用於產生 RWE 的研究設計，是否適當且能提供「充分的科學證據」，以回答所提出之法規問題？
3. 研究執行的遵循性：研究方法與執行是否遵循法規單位的相關要求？例如：數據處理與檢體收集；若涉人體檢體，應遵循人體研究法規定。

真實世界研究結果是否可信，是否可推論到目標人群，最重要的關鍵在於數據蒐集之研究設計與統計分析的適切性，及執行須遵循法規單位的要求。唯有按照計畫書所設定的標準來蒐集數據，處理數據，才能獲得高度相關、可靠且符合特定用途的 RWD。

(二) 真實世界數據來源

真實世界數據來源可為電子病歷或電子健康紀錄、全民健康保險資料庫或其他健康保險給付資料庫、疾病或醫療器材真實世界數據資料庫、生物資料庫(biobank)、死亡登記檔案等；也可為經由病患產生之健康數據資料(例如：居家生理監測資料)、或穿戴裝置產生之數據等。

為了回答欲探討的問題，可能需要蒐集不同來源的真實世界數據，因此須了解各種數據來源之優點與限制，並且了解不同來源的數據如何互補，以及自不同的RWD來源中蒐集高品質數據的機制。

對於蒐集不同來源之RWD之處理模式，目前國際有兩種趨勢，其一為建立協同RWD來源之整合數據系統(centralized data)，例如美國FDA針對醫療器材的National Evaluation System for Health Technology (NEST)，或建立協作整合之組織，如美國NIH Collaboratory。另一種數據來源處理模式為分散式數據(distributed data)模式，例如美國FDA Sentinel system，即是使用來自多個健康保險體系，以及醫療體系的電子病歷或電子健康紀錄資料，藉由協作中心彙整資料，用以分析並評估醫療器材上市後安全性。日本醫藥品醫療機器綜合機構(PMDA)也有類似的計畫(Medical Information Database Network；MID-NET project)，透過協作中心定期且即時蒐集和彙整計畫內醫療組織之真實世界數據。雖然是分散式系統，但仍需有共通數據格式(common data model format)，以確保數據傳輸之一致性且可以分析。

(三) 結構性與非結構性數據及其標準化

真實世界數據形式可能為結構性或非結構性。結構性數據是指具有高度組織性及具有格式化特徵之數據，其產生通常需要先定義

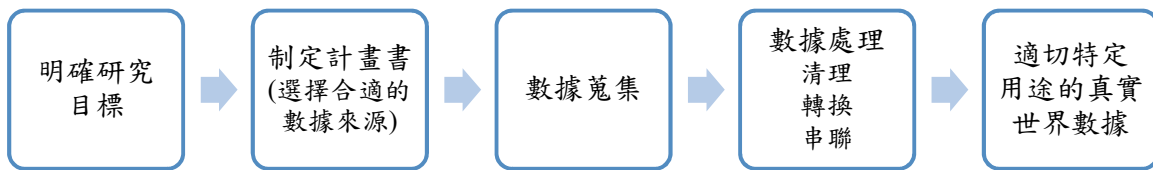
數據標準格式，才能輸入數據。反之，非結構化數據係指不具有組織性，或缺乏事先定義數據模式之資料，無法直接對數據進行解構或串聯。例如：健康保險給付資料庫、電子病歷或電子健康紀錄之疾病診斷碼(ICD codes)項目或實驗室檢驗項目，均屬於結構性數據；而電子病歷或電子健康紀錄中的病歷資料、病理報告、影像檢查報告通常屬於非結構性數據。無論數據來源形式為結構性或非結構性，都應經過蒐集整理(data curation) 及一定程度數據標準化(data standardization)。數據標準化之目的為提供一致性的數據架構，以有效統整並管理臨床數據。藉由將原始數據轉成通用數據格式，並針對數據如何形成、交換及傳輸，定義通用標準，以達到數據標準化。針對數據項目來自多種數據來源時，經數據標準化方可匯集不同來源之真實世界數據，進而進行分析。

若多個 RWD 來源系統，都使用通用格式及登錄標準，標準化作業相對簡單。此情況下，使用不同數據集(dataset)連結同一病患紀錄時，即可串檔使用，例如健康保險給付資料庫與癌症登記檔，數據集彼此可串檔使用。若多個 RWD 來源為不同格式的系統，則數據標準化相對複雜，須於研究設計時謹慎規劃數據標準化作業，先建立標準化格式，以確保數據結果一致性與正確性。數據標準化作業包括建立數據集模板(datasets templates)、訂定變項標準名稱與單

位，及設定轉換運算之標準方法等。若 RWD 來源屬非結構性，例如電子病歷或電子健康紀錄，應盡可能選擇數據中較能蒐集整理並能標準化評估及互相連結之變項，且須注意不同醫院間電子病歷或電子健康紀錄資料系統差異。數據標準之建立可參考國際標準，如健康資訊交換第七層協定(Health Level 7, HL7)之快速健康照護互通資源(Fast Healthcare Interoperability Resources, FHIR)、醫療數位影像傳輸協定(Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM)及臨床試驗資料交換標準(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)等。

(四) 真實世界數據之建立流程

真實世界數據是大量且多樣的數據，而「大量的真實世界數據」和「大量適切的真實世界數據」之間存在差異。大量適切的真實世界數據才能產出可靠性高的證據。因此，一個設計與執行良好的真實世界研究，才能蒐集到合適且高品質的 RWD，進而產生可靠的真實世界證據。真實世界研究不論其設計是從現存之數據集擷取數據，或是蒐集即將產生的數據，皆可遵循以下流程圖：



數據蒐集是為了解決特定問題，因此蒐集 RWD 前應先設定清楚且具體的研究目標。在進行真實世界研究前，應先制定研究計畫書，敘明研究設計、執行與採用的統計分析方法等重要細節。

計畫書的內容必須完整，其中須具體說明數據的來源及其合理性，數據蒐集的方式可由既有已存在的數據庫中取得，或經由所擬訂執行的研究所產生。不論採用方式為何，皆須訂定符合醫學診斷常規的納入/排除條件，如此才能由複雜多樣的醫療照護體系中，篩選出適當的研究族群，取得有意義的臨床數據。計畫書須詳列要蒐集的重要數據變項，且其定義與測量方式應清楚明確，尤其主要評估指標須能適切反應醫療器材的預期用途。另應說明規劃納入的研究群體人數，且所選取的人數應合理以支持研究目標之關鍵問題。

計畫書內須有詳細之數據處理規劃，數據處理的步驟包含數據清理(clean)、數據轉換(transform)與數據串聯(link)，適當處理後的數據，才會成為適切特定用途的 RWD。

伍. 真實世界數據之適用性

提供 RWD 作為醫療器材之審查決策，需注意數據的適用性，即該數據是否適合用於回答所提出之研究問題。真實世界數據的適用性，可從數據的關聯性及可靠性，進行整合性評估。

(一) 數據關聯性(Data Relevance)

數據關聯性是指所蒐集的數據與研究目標之契合度，也就是數據與特定法規用途之關聯。真實世界數據來源多樣化，且各數據集皆可能為真實世界中之片段數據，不可能蒐集到所有的數據，為避免選擇偏差，宜根據研究目標，結合臨床相關資訊，以選擇合適的數據來源。

在評估 RWD 的來源及其分析結果與研究目標之關聯性是否適用於審查決策時，考量的要素包括但不限於下述內容：

1. 納入的研究群體須能充分代表欲探討的目標族群。
2. 真實世界數據必須涵蓋充足的資訊以獲取醫療器材的使用方式以及使用結果，且內容真實、準確，能如實反映目標族群之特徵及醫療器材使用的狀況。
3. 研究群體樣本數要足夠，追蹤時間也要合理，始能滿足研究的主要目標。

4. 提出的 RWD/RWE 可用已知的臨床或科學評斷來解釋，以下為評估時的考量要素：
- 記錄於數據中的醫療器材使用族群是否具有代表性，並且可外推至目標使用族群。
 - 真實世界數據的來源為區域性、全國性或國際性，評估是否因單一區域而產生偏差。
 - 研訂評估真實世界數據反應患者族群經驗的程度之確效計畫書與評估結果。
 - 真實世界數據的研究設計、研究計畫書或分析計畫書是否能在合理的時間內適當的回答法規決策所提出的問題。
 - 真實世界數據是否涵蓋了辨識特定裝置的資訊，例如：醫療器材單一識別系統(Unique Device Identification, UDI)。
 - 真實世界數據是否適當的記錄患者的病史、既有疾病及後續的追蹤資訊。
 - 是否蒐集足夠的數據，對可能影響研究結果的重要混淆因子進行校正調整。
 - 是否採用適當的方式進行數據鏈結，並且能闡明在橫跨

整個數據來源之中，其數據編碼和數據回報方式的一致性。若數據來源具有差異性，是否能闡明在進行數據交換時，不同數據格式間相容性的解決方式。

- 真實世界數據來源的報告計畫，是否包含資料庫關閉與釋出的時間間隔，以及報告的持續時間。
- 是否有基於使用 RWD 所建立之學術文獻資料(例如：同儕審查的出版品或指引)。
- 已蒐集的數據是否足夠用來評估成效。
- 執行審查決策所需的資訊或證據缺漏時，是否能取得充足的補充數據對其進行補正。

(二) 數據可靠性(Data Reliability)

真實世界數據之可靠性會受其來源與品質影響，評估面相包含數據蒐集(data accrual)及數據品質管制(data quality control)或數據保證(data assurance)。數據可靠性的評估考量為：

- 數據是如何蒐集？亦即蒐集數據前應先制定詳細的操作手冊或文件，詳細定義要蒐集的數據變項與單位，且應包含數據來源(when)、蒐集時間(when)及蒐集條件(how)等。
- 數據蒐集與分析過程中，操作人員和流程是否能確保錯誤最小化，所蒐集的數據品質和完整性是否足夠？亦即，是

否有充分的數據品質管制或數據保證。

陸.運用真實世界證據於醫療器材審查決策之範例

醫療器材的開發為一整合了分析、臨床研究及製造的迭代過程。真實世界數據的產生及真實世界證據的應用可以橫跨醫療器材全生命週期，列舉幾項運用真實世界證據於輔助醫療器材審查決策可能的使用時機。

(一) 上市前

● 研究與開發

真實世界證據可用於醫療器材的研發階段，以下舉例可能的使用方式：

- 用於測試新產品的臨床試驗計畫書或新預期用途的可行性研究。
- 為臨床研究選擇適合的歷史對照組、比對品或類似品。
- 監視醫療器材上市後與安全性及效能相關的特定因子，並蒐集相關真實世界數據進行後代產品的品質改善。
- 真實世界數據可以在新產品開發階段作為設計輸入，以達成設計管制要求。
- 在執行傳統臨床試驗前，運用真實世界數據模擬傳統臨床

試驗的結果，以篩選出適合的試驗方法。

● 變更預期用途

醫療器材上市後真實世界證據可用於變更預期用途，列舉案例如下：

- 美國國家心血管數據資料庫(NCDR)協助參與者衡量、設定基準及改善心血管疾病的醫療照護；診斷性心臟導管插入術及冠狀動脈介入治療資料庫(Cath-PCI Registry)，其為接受診斷性心臟導管插入術及冠狀動脈介入治療的病患評估其特徵、治療方法與治療成效，並衡量執行冠狀動脈再通術時，對美國心臟病學學院(ACC)和美國心臟協會(AHA)所發布的臨床指引、建議、手術執行標準進行妥善的遵從率。此資料庫蒐集病患在例行性臨床照護中使用已核准醫療器材的相關數據。源自上述資料庫的真實世界數據可用來辨識醫療器材變更預期用途的機會。
- 穿戴式心臟除顫器（Wearable Cardioverter-Defibrillator, WCD）其透過對心臟施加電擊來控制具有生命威脅的快速心律，適用於治療心臟驟停且不適合或拒絕植入除顫器的成年病患。該裝置在獲得上市前核准(pre-market approval, PMA)後，廠商提交 PMA 補充資料，以變更該醫材之適應

症。此變更與原核准適應症範圍相比，收集了具有較小身形與較輕年齡的病患。醫療器材商運用了試驗委託者數據庫(Sponsor database)、器材產生數據(device-generated data)、真實世界文獻(real world literature)及案例分析報告(case report)作為補充 PMA 的支持資料。利用上述的數據及真實世界文獻評估該醫材之效益與風險、安全及效能。

● 歷史對照組

醫療器材商規劃歷史對照組之試驗設計時，應評估運用之既有真實世界數據資料庫，是否蒐集與試驗用醫療器材具有類似預期用途的 RWD，且應評估此真實世界數據資料庫提供的數據其關聯性與可靠性是否充足，並進一步提取出與實驗組具有可比性的資料作為歷史對照組。列舉案例如下：

- 人工心臟瓣膜，其適應症為取代嚴重病變主動脈瓣。以傳統隨機分派臨床試驗佐證產品之臨床性能，取得上市核准。醫療器材商將效能評估指標(主動脈夾鉗與心肺體外循環平均手術時間)與成人心臟手術真實世界資料庫所記錄之主動脈夾鉗與心肺體外循環平均手術時間做為比較，以增進產品效能臨床證據之可靠性。
- 運作於網頁及智慧型手機應用程式之醫療器材軟體，其預

期用途為監測 18 歲以上女性之排卵期，已達到避孕或助孕的效果。該醫療器材商蒐集於 9 月至 10 月間註冊成為該軟體使用者之 15,570 名美國境外女性 (年齡介於 18-45 歲，平均 29 歲)，並從 2017 年 9 月持續追蹤至 2018 年 4 月。研究除了以電子郵件追蹤使用者透過一般驗孕測試確認懷孕狀態之外，亦觀察軟體演算法是否成功辨識出使用者懷孕狀態。此研究回溯性分析使用者的體溫與黃體激素或僅分析體溫資料，以驗證該軟體演算法計算排卵期的準確性。另亦透過子群體分析來展現軟體效能穩定度(例如：軟體長時間使用的穩定度、比較軟體效能在近期使用或未使用賀爾蒙避孕療法使用者之間的穩定度)。此範例運用美國境外之真實世界臨床使用數據評估軟體演算法的有效性，產品最終於美國上市。

● 臨床數據補充

若一款已上市的产品出現上市前臨床研究未發現的安全性問題，在已建立系統性蒐集真實世界數據的前提下，法規單位可依據真實世界數據、案例報告、期刊文獻、不良反應通報系統資料、工程測試數據、非臨床測試數據或其他資訊來源，對安全性問題嚴重程度、肇因、受影響族群，以及有無替代療法進行全面性的了解，

並建立相關的安全性問題防範措施。

例如：第三等級醫療器材因需變更適應症而向法規單位申請審查。該醫療器材商提供了臨床試驗數據以及有限的追蹤資料，且採用了不合適的對照組蒐集研究數據；上述因素對於正確地解讀臨床試驗結果將產生重大影響。此時，若有一資料庫已事先收集與回報對照組的真實世界數據，則此資料庫所儲存之數據將可用來協助補充與解讀臨床試驗數據，法規單位將可評估此 RWD 的適用性，做出合適的審查決策而無須要求醫療器材商提供額外的臨床試驗數據。

(二) 上市後

● 上市後安全監視或上市後研究

醫療器材上市後，對於長期使用的安全性或低發生率的不良反應，往往無法從隨機分派臨床試驗中發現。真實世界證據可在醫療器材上市後持續監視該裝置的使用情形，供研發及法規單位了解醫療器材於真實世界環境下使用的安全性，並適時要求醫療器材商更新產品說明書中的安全性警語或預期用途。

高風險長期植入式醫療器材，植入病患體內作用的期間經常久於上市前執行臨床試驗獲取安全性及功效性相關數據的時間，因此難以確認產品長期使用下的風險與療效。

例如：對於預期使用 2~10 年的植入式醫療器材，以植入後追蹤病患 2 年的臨床試驗，可能無法產生相應的長期安全性及療效臨床數據。鑒於對病患之風險與利益考量下，在執行傳統臨床試驗確認其基本安全與效能後，可考慮建立真實世界數據資料庫，進行 RWD 的蒐集；法規單位將可考量以上市後蒐集與回報 RWD 條件下，評估產品上市妥適性。由於真實世界數據資料庫在該醫療器材核准上市時即建立，因此可對所有使用該醫療器材的病患進行數據採集。此真實世界數據資料庫將具有下列功能：

1. 為具有類似設計與預期用途的醫療器材蒐集監視數據。
2. 蒐集和回溯性分析該醫療器材在真實世界的使用情況數據，以輔助變更預期用途的審查決策。
3. 對採用務實性臨床試驗(pragmatic clinical trial)之試驗用醫療器材(未核准醫療器材或已核准之醫療器材其次代產品)，該真實世界數據資料庫可做為數據來源之一。

柒.結語

真實世界數據及真實世界證據，已受各國醫療器材研發者與法規單位重視，食藥署亦與國際同步，具高品質的真實世界證據，可作為產品安全性與效能之佐證或輔助佐證資料。醫療器材研發者與法規單位可透過本參考文件，概觀瞭解規劃與執行真實世界研究應

考量之重點，妥適運用真實世界數據及真實世界證據，有利醫療器材產品研發上市與管理。

捌.參考資料

1. 真實世界證據支持藥品研發之基本考量, July 2020, FDA 藥字第 1091405905-A 號
2. 真實世界數據關聯性與可靠性之評估考量, March 2021, FDA 藥字第 1101401345-A 號
3. 真實世界證據的研究設計—務實性臨床試驗的考量重點, January 2021, FDA 藥字第 1091413558A 號
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. Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions. March 2021.
7. MDIC. Real-World Clinical Evidence Generation: Advancing Regulatory Science and Patient Access for In Vitro Diagnostics (IVDs). August 2020.