

中藥新藥臨床試驗採認真實世界證據之指引草案

一、目的與適用

為提升中藥新藥臨床評估之效率與藥品可近性，於確保療效與安全之前提下，建立中藥新藥臨床試驗採認真實世界證據之指引。

本指引適用於中藥新藥臨床試驗基準等相關法規所稱中藥新藥。

本指引並非法規、不具強制力，申請者有責任選擇最適合於其產品的研究方法，在符合本指引所提示的考量重點下，可使用其他適當的方法進行研究。

二、名詞定義

(一) **真實世界數據 (Real-world Data, RWD)**：真實世界數據係指常規性蒐集(routinely collect)與病人健康狀態相關或來自於健康照顧過程所得之多種數據。這些數據來源可包含電子健康紀錄(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、藥品上市後研究或登記、病人登記(patient registry)資料庫，如藥品或疾病登記資料庫(product or disease registry)、經由病人產生的健康數據資料(例如居家生理監測資料)、或穿戴裝置產生的數據等。

(二) **真實世界證據 (Real-world Evidence, RWE)**：真實世界證據係指使用真實世界數據為資料來源，經適當分析方法產生的臨床證據，此證據得用於協助說明醫藥品之使用及其效益風險。

三、一般原則

作為申請中藥新藥查驗登記之最終療效驗證以第三期隨機對照試驗為準。

具可靠性之真實世界證據，得依據中藥新藥臨床試驗基準第九點、第十點及第十四點至第十七點，經中央衛生主管機關審查同意，可作為：

- (一) 取代第一期（安全性與耐受性）與第二期（概念驗證、劑量探索）臨床試驗之療效或安全性依據。
- (二) 第二、三期臨床試驗設計前之劑量、族群與試驗指標選擇之合理化依據。

四、以蒐集真實世界數據為基礎之研究設計考量

為提升研究之透明度和客觀性，執行前瞻性或回溯性研究蒐集真實世界數據，申請者應於執行前向中央衛生主管機關申請計畫書核備，研究設計應包括（但不限於）下列考量（回溯性研究僅需符合前五項）：

- (一) 藥品之風險及效益評估。
- (二) 依據研究目的應選擇合適的數據來源，其來源包括但不限於：電子健康紀錄、全民醫療或健康保險資料庫或其他健康保險給付資料庫、藥品上市後研究或登記、病人登記資料庫，如藥品或疾病登記資料庫、經由病人產生的健康數據資料或穿戴裝置產生的數據等。
- (三) 數據產生、紀錄、處理及保存之品質管制。
- (四) 統計分析計畫(Statistical Analysis Plan，SAP)。
- (五) 治療藥品之成分、來源、基原、劑量、製程、品質管制方法、儲存及管理。
- (六) 病人資料之獲取與應用，需取得病人（或其法定代理人）之同意，規劃妥善之取得方式。

五、數據處理流程與可稽核性

申請者應建立資料處理流程（擷取、轉換與載入）、變項定義與分析程式之封存與版本控管，以提供可由第三方重現之可行性。

六、製劑一致性與可比性

真實世界證據所使用藥品（醫療院所實際使用之製品或院內有效經驗處方藥品）與進入第二期或第三期試驗用製劑，應在原料（炮製）、處方組成、製程方法、化學或代謝指紋圖譜達成等同性或高度相似。若無法確

認上述一致性，可先完成可比性銜接試驗，或以該試驗用製劑進行小型先導或嵌入式劑量確認。

七、申請進入第三期臨床試驗，符合下列條件者，得使用真實世界證據作為人體使用經驗資料：

- (一) 藥材或製劑具明確且可標準化之來源與製程。
- (二) 臨床使用證據充足（見第八點）。
- (三) 無重大安全疑慮，包括但不限於急性毒性顯著、治療指數狹窄、疑有嚴重器官毒性或複雜藥物交互作用。
- (四) 導入第三期臨床試驗，可使其主要療效指標之評估具可靠性。

八、真實世界證據建議量化條件：

- (一) 安全性：得提供真實世界數據為證，並提具資料品質報告、重大不良事件連續監測與因果評估，並確保資料處理可稽核且具再現性。
- (二) 有效性傾向：以目標試驗模擬或相當等級方法，提供與擬議適應症、劑量、族群等一致之治療效果估計，並對治療選擇偏誤、時間不均衡、未量測混雜與漏訪進行靈敏度分析。
- (三) 外部對照：如能建構合成對照或歷史對照，應說明資料期別、醫療行為變遷與可比性檢核。
- (四) 事前方案：於前瞻性統計分析計畫中事先登記資料來源、清理規則、變項定義、傾向分數或工具變數策略、主要和次要療效指標與統計門檻。

九、製劑與暴露-反應合理性

應提出劑量選擇之合理化資料，包含：

- (一) 化學或代謝指紋圖譜與功能性體外指標（如活性指標、關鍵成分群）之關聯。
- (二) 如無可行之藥物動力學研究方法，得以藥效生物標記或替代指標之劑量-反應趨勢取代。
- (三) 與真實世界證據中之實際用量、依從性、合併用藥分布相一致。

十、必要之補充研究

中藥新藥臨床試驗基準可免除第一、二期臨床試驗者，經審查具下列條件之一，中央衛生主管機關得要求最小化之補充研究（可納入第三期臨床試驗之先導或導入階段）：

- (一) 疑似具有組織、器官或系統毒性等特定風險。
- (二) 含高濃度酒精或特殊輔料。
- (三) 與高風險藥物併用有交互作用疑慮。
- (四) 蒐集真實世界數據之研究方法，導入第三期臨床試驗設計時，無法確認一致性。