

中藥新藥臨床試驗採認真實世界證據之指引

草案總說明

為鼓勵中藥新藥研究發展，提升中藥新藥臨床療效評估之效率、符合國際管理趨勢並提高藥品可近性，以確保療效與安全性，另因應本部修正中藥新藥臨床試驗基準，增加部分中藥新藥得以真實世界證據（Real-world Evidence，RWE）等人體使用經驗資料，申請直接進入第三期臨床試驗，爰訂定「中藥新藥臨床試驗採認真實世界證據之指引」（以下簡稱本指引）草案，俾利臨床試驗研究者參考及設計試驗。

本指引草案共計十點，其目的與要點如下：

- (一) 建立中藥新藥臨床試驗使用真實世界證據（Real-world Evidence，RWE）之評估基準。
- (二) 明確真實世界數據（Real-world Data，RWD）之來源、品質控管要求及可稽核性，確保證據可信。
- (三) 提供以 RWE 作為部分臨床試驗階段之科學性替代依據框架，並提高中藥新藥進入臨床試驗階段之可行性。

本指引不具強制力，申請者仍應依其試驗藥品屬性提出最適方法，但所採研究方法須符合本指引所揭示之基本要件，以確保研究資料具科學性與可重現性。

中藥新藥臨床試驗採認真實世界證據之指引 草案

規 定	說 明
<p>第一點 目的與適用</p> <p>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，建立中藥新藥臨床研究採認真實世界證據之原則。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>一、闡明本指引之目的與適用範圍。</p> <p>二、本指引非屬強制性法規，申請者仍須依藥品特性自負研究設計責任；內文保留彈性原則，以確保創新並兼顧科學性。</p>
<p>第二點 名詞定義</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>一、參考西藥指引「使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查技術文件應注意事項」之內容，並定義本指引之相關名詞。</p> <p>二、提供後續各項研究要求之共通語義基礎。</p>
<p>第三點 一般原則</p> <p>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。</p> <p>具可靠性之真實世界證據，得依據中藥</p>	<p>一、維持第三期隨機對照試驗為療效確認最終標準，確保中藥新藥審查的科學性與一致性。</p> <p>二、為加速新藥研發流程，允許具可靠性之</p>

規 定	說 明
<p>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：</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>真實世界證據在符合科學要求下取代部分第一期與第二期試驗資料，以兼顧安全性與創新速度。</p> <p>三、本指引與中藥新藥臨床試驗基準第九、十及十四至十七點相互銜接。</p>
<p>第四點 以蒐集真實世界數據為基礎之研究設計考量</p> <p>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）：</p> <p>(一) 藥品之風險及效益評估。</p> <p>(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。</p> <p>(三) 數據產生、紀錄、處理及保存之品質管制。</p> <p>(四) 統計分析計畫 (Statistical Analysis Plan, SAP)。</p> <p>(五) 治療藥品之成分、來源、製程、品質管制方法、儲存及管理。</p> <p>(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。</p>	<p>一、為確保統計時序的合理性，申請者執行真實世界證據研究應先送中央主管機關核備，以提升真實世界證據可信度。</p> <p>二、回溯性研究仍應確保藥品品質，須符合前五項基本要求；前瞻性研究須全數符合。</p>
<p>第五點 數據處理流程與可稽核性</p> <p>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</p>	<p>明確數據資料處理與管控原則，及透過可由第三方重現之要求，提升真實世界證據在臨床試驗替代使用時之可信度。</p>

規 定	說 明
性。	
<p>第六點 製劑一致性與可比性</p> <p>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。</p>	<p>一、因中藥製劑原料、處方與製程差異可能影響活性成分，故需確認真實世界證據所用製劑與試驗用製劑具有等同性或高度相似性，以確保真實世界證據所反映之臨床效果能合理推論至臨床試驗使用之製劑，維護科學嚴謹性。</p> <p>二、規範無法確認一致性時之補強(救)措施。</p>
<p>第七點 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：</p> <ul style="list-style-type: none"> (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。 	<p>訂定使用真實世界證據作為人體使用經驗之條件，及確保證據可信度，使其導入第三期時具安全性與合理性。</p>
<p>第八點 真實世界證據建議量化條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> (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 	<p>為確保真實世界證據可作為安全性及有效性依據，建議相關研究設計及蒐集數據之策略與方法，具備確保合理量化及檢核之條件，以符合國際審查趨勢。</p>

規 定	說 明
<p>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。</p>	
<p>第九點 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：</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>建議申請者應就中藥之特殊性，結合臨床實務，規劃建立合理之功能關聯性檢測指標，以確保劑量選擇合理。</p>
<p>第十點 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)：</p> <p>(一) 疑似具有組織、器官或系統毒性等特定風險。</p> <p>(二) 含高濃度酒精或特殊輔料。</p> <p>(三) 與高風險藥物併用有交互作用疑慮。</p> <p>(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。</p>	<p>強調中央衛生主管機關保留對具特定風險之中藥新藥要求補充必要研究之權利。</p>