

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：2787-7442

電子信箱：ah3537@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國109年8月28日

發文字號：FDA藥字第1091408183號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

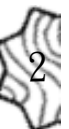
附件：

主旨：有關本署擬訂「真實世界證據的研究設計－務實性臨床試驗的考量重點(草案)」，惠請貴會轉知所屬會員，如有修正意見者，請於發文日起60日內來函陳述意見，請查照。

說明：

- 一、真實世界證據為國際最新臨床應用趨勢，各國皆重點發展真實世界證據之應用並制定相關規範，爰參酌國際管理規範，並考量國內情況，擬訂旨揭草案，以供國內藥品研發依循。
- 二、旨揭草案內容請至本署網頁(<http://www.fda.gov.tw/>)/業務專區/藥品/政策法規公告專區/藥品相關公告/預告草案專區下載。

正本：台灣製藥工業同業公會、社團法人中華民國學名藥協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台灣醫藥品法規學會、台灣臨床研究倫理審查學會、台灣醫院協會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人國家衛生研究院、中華民國製藥發展協會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研究協會



副本：

2020/08/28
15:44:18
電子交換文章

裝

訂

線



真實世界證據的研究設計—
務實性臨床試驗的考量重點(草案)

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 109 年 8 月

目錄 (Table of Contents)

一、前言與適用範疇	4
二、產生真實世界證據的研究方式	5
三、務實性臨床試驗的特色	7
四、評估臨床試驗的務實性程度	9
(一) 收納條件	
(二) 招募方式	
(三) 試驗環境	
(四) 試驗組織	
(五) 介入給予方式	
(六) 介入的順從性	
(七) 試驗追蹤	
(八) 主要療效指標	
(九) 主要分析方式	
五、臨床試驗中各階段的務實性方法	13
(一) 招募試驗受試者階段	
(二) 試驗中介入性治療的給予階段	
(三) 試驗中的追蹤及資料收集階段	
(四) 評估試驗療效指標變項階段	

六、常見用於務實性臨床試驗的設計方法及其限制	18
(一) 大型簡單試驗	
(二) 隨機集群設計	
(三) 前瞻性隨機分配開放標記盲性指標設計	
七、結語	22
八、務實性臨床試驗相關文獻	24

一、前言與適用範疇

為因應國內外採用真實世界數據/證據作為查驗登記或變更登記支持性資料之趨勢，衛生福利部食品藥物管理署前於 109 年 7 月 22 日公告「真實世界證據的特色及其應用之基本考量」，該指引中已簡要說明真實世界研究的常見設計。本指引將延續前述指引，針對能產生真實世界證據的研究方式進一步探討，闡述務實性臨床試驗設計的考量重點，並提出務實性試驗設計的見解與建議，以使產研界規劃或進行真實世界數據/證據研究時有所參考。

真實世界數據係指常規性收集與病人健康狀態相關或來自於健康照護過程所得之多種數據。真實世界證據則為使用真實世界數據為資料來源，藉由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。真實世界數據的品質和研究分析方式，可能影響真實世界證據的可靠性(reliability)。

傳統臨床試驗(traditional clinical trial)不被認定為真實世界證據的研究方式。受限於其嚴格的納入/排除條件、併用治療的限制、嚴謹的檢查及頻繁的追蹤流程，且傳統臨床試驗的療效及安全性結果不一定具有足夠的效力外推至真實世界中的使用。相對來說，使用真實世界數據的研究結果能夠提供較廣泛的病人族群在實際臨床實務中治療的資訊，這是傳統臨床試驗較為缺乏的。

產生真實世界證據的研究方式非常多樣，包含介入性的臨床試驗 (clinical trial)，到非介入性的臨床觀察研究 (observational studies) 等。其中，務實性試驗 (pragmatic trial) 即屬於介入性臨床試驗的一種，藉由高度務實性 (pragmatism) 的研究方法來分析真實世界資料，其務實性程度有助於試驗結果外推至真實世界。然而，真實世界數據本身存在的固有偏差可能不利於推論藥品治療與療效間的因果關係 (causal inference)。因此，應盡可能藉由研究設計及資料分析方式來減少這些可能的缺陷。

二、產生真實世界證據的研究方式

產生真實世界證據的研究方式包括臨床試驗及觀察性研究。臨床試驗的定義為受試者預先被決定在試驗中將接受什麼樣的治療，多為介入性 (interventional)、前瞻性 (prospective) 的研究。務實性臨床試驗 (pragmatic clinical trial) 或混合型臨床試驗 (hybrid clinical trial) 均屬於可產生真實世界證據的臨床試驗類別。而觀察性研究指不主動介入或分配每位病人所接受的治療，僅觀察研究族群接受治療後產生之結果變項。

所謂務實性臨床試驗，係指設計臨床試驗時融入務實元素，使其更為接近臨床醫療情境；而混合型臨床試驗綜合了傳統設計及務實元素，試驗架構及設計大致依照傳統隨機分派臨床試驗的精神，然而一

部分的療效或安全性評估指標可由真實世界數據收集。無論是傳統臨床試驗、務實性臨床試驗或混合型臨床試驗，理想上需設立對照組，以客觀評估試驗藥品療效及安全性。但有時基於疾病本身特性或倫理考量，執行對照性臨床試驗並不可行，例如：罕見疾病或某些特定的癌症。此時，在傳統臨床試驗中採用無對照組設計，並使用真實世界證據作為外部對照，用來與臨床試驗所觀察到的療效及安全性結果相比較，也被視為真實世界證據的研究方式之一。

觀察性研究指不主動介入或分配每位病人所接受的治療，而僅觀察研究群體接受治療後產生之結果變項，如世代研究(cohort study)；或依據結果變項去分析過往曾接受的治療，如病例對照研究(case-control study)。觀察性研究可為前瞻性或回溯性。其與臨床試驗最大的不同在於病人所接受的治療由醫師決定，因此無可避免地將產生適應症干擾(confounding by indication)。臨床試驗中可透過隨機分派的方式使各種可能影響預後的因子於不同組別之間盡量平衡，然而觀察性研究中則較難解決此問題。觀察性研究對於因果關係之確立，甚至關係強弱之判定較為困難；因此，觀察性研究之結果並不適合單獨作為藥品療效的確認性證據。

無論是哪一種研究方式，均應有完善的研究計畫，研究中數據收集及數據分析的方法皆必須於研究執行前確認；如果該研究之結果欲

用以作為藥品查驗登記或適應症變更之申請，更應將研究計畫書事先提交法規單位，並與法規單位討論其研究方法是否適用於相關法規用途。目前國內僅規定經衛生福利部核准執行之藥品臨床試驗計畫需於「台灣藥品臨床試驗資訊網」公開(衛授食字第 1061412167 號公告)，對於觀察性研究則尚無相關要求，但為增加所提交研究結果之可信度，申請方仍應盡力確保研究方法之公開透明。

真實世界研究的設計十分多樣，原則上，試驗設計應盡可能符合病人族群在臨床實務中的常規照護。沒有任何一種研究設計可以解決所有的法規問題，也沒有任何一種研究設計絕對優於其他設計。在藥品研發中，同時使用傳統臨床試驗來判定藥品與臨床療效間的關聯性，輔以其他真實世界研究來探討藥品於臨床實務中使用的預期效果(effectiveness)是常見的方式；僅使用真實世界研究來支持藥品的療效及安全性，是較少見的狀況，也可能在證據力上相對不足。唯有當真實世界資料收集及分析的架構完善到足以支持真實世界研究的各個面向，或是當試驗設計盡可能地減少真實世界資料在收集和分析中可能產生的偏差時，才能接受使用真實世界證據來支持藥品的效果；其中，以前瞻性臨床試驗產生的真實世界證據為佳。

三、務實性臨床試驗的特色

務實性臨床試驗特色為在設計臨床試驗時融入務實的元素，使其

與臨床醫療情境更為接近。務實性臨床試驗可以簡化受試者的納入/排除條件，使臨床上所有可能接受到該治療的病人族群皆有機會被納入試驗中；務實性臨床試驗會減少對於治療的限制，試驗期間臨床醫師可依病人用藥反應隨時增減試驗藥品的劑量，或給予其他所需要的併用治療；務實性臨床試驗會避免過於密集的返診追蹤，並減少不必要的檢驗或檢查。此外，利用現有的真實世界數據，例如：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，可大幅減少臨床試驗所需額外收集的資訊，例如：基期的疾病特性、治療過程中實驗室數據變化或影像學檢查結果等。

務實性臨床試驗的優點，除了可以增加試驗的效率及可行性、減少研發成本，此外亦可提高臨床試驗結果之外推性。傳統的隨機分派臨床試驗，往往對於受試者的納入/排除條件有較嚴格的限制，對於試驗過程中的併用藥品種類、試驗藥品的劑量調整原則、不良事件的處理流程有完整的規範，上述的設計除了希望能維護受試者於試驗期間的安全性，也希望能在一個同質性較高的族群中評估藥品的療效。在這樣理想化的情境中所觀察到的療效及安全性結果，未必能外推至一般病人族群，務實性臨床試驗所產生的真實世界證據則可以彌補傳統臨床試驗在這方面的不足。

四、評估臨床試驗的務實性程度

務實性臨床試驗可探討藥品在實際臨床應用上或是常規照護中的效果，藉由在與真實世界照顧狀況極為相似的狀態下研究介入性治療的效果，來幫助臨床常規照護上的決策選擇。相較於務實性臨床試驗，傳統臨床試驗則著重於證實科學性假設(scientific hypotheses)，推論藥品的使用與療效及安全性間的因果關係(causal inference)，藉由在限制狀況下研究介入性治療的療效，來獲取新藥上市前的療效證據；也常有文獻稱此目的的臨床試驗為解釋性臨床試驗(explanatory trials)。

然而，務實性臨床試驗與傳統臨床試驗(或稱為解釋性臨床試驗)間，並不存在一分為二的界線(dichotomy)，而較像是光譜的兩端(continuum)，大多數的臨床試驗介於此光譜中，部分具有務實性試驗的成分在內，也部分具有解釋性試驗的特色在內。無論是傳統臨床試驗或是務實性臨床試驗，都屬於臨床試驗的範疇。無論是在傳統臨床試驗，或務實性臨床試驗中，受試者的收納、介入性治療的給予、資料的收集、及結果分析的統計策略等階段，都是不可或缺的關鍵。處理這些關鍵階段所採取方式之務實性程度，決定了務實性臨床試驗與傳統臨床試驗間的差別。

有許多工具可用來評估臨床試驗的務實性程度，目前，最廣泛被

使用的評估工具為 PRECIS-2 (Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary)，PRECIS-2 藉由評估臨床試驗設計中九個重要領域的務實性程度，並且提供經驗證的計分系統，來幫助臨床試驗設計者檢視試驗設計的務實性程度。這九個領域分別為：

(一) 收納條件(eligibility)：

收納條件領域著重於評估參與試驗的受試者，是否與常規照護中所有可能接受該治療的病人族群高度相似。舉例來說，臨床試驗中若排除具有該診斷但是同時有其他多種共病的病人；或排除具有該診斷但預期對治療反應較差的病人族群；或排除老人、孕婦等特殊族群，則將被視為較不具務實性。

(二) 招募方式(recruitment)：

招募方式領域著重於評估相較於常規照顧，臨床試驗中需要多少額外的努力來招募試驗受試者。舉例來說，病人的招募完全藉由臨床常規治療中會就診的病人，不做任何增加招募效率的行為，如廣告等，則將被視為具有最佳的務實性。但如果是藉由電子健康記錄資料(Electronic health records，EHRs)或疾病登記資料庫(registry)來尋找可能的受試者，這個方式在臨床實務中是容易達到的，則不會降低試驗的務實性。

(三) 試驗環境(Setting)：

試驗環境領域著重於評估臨床試驗執行的環境與常規照顧環境的差異度，此處的環境因子眾多，包括地理區域、國家、健康照顧系統、人口的社經及種族組成等。舉例來說，若罹患該疾病的病人通常會於各個等級的醫療院所進行治療，但臨床試驗僅執行於醫學中心，或僅執行於單一試驗中心，則將被視為較不具務實性。如果執行臨床試驗的環境完全與臨床實務中常規照顧的環境相同，則具有最佳的務實性。

(四) 試驗組織(Organisation)：

試驗組織領域著重於評估臨床試驗中的可用資源、執行試驗的專業人員及治療機構等，是否可來自於常規照顧。換句話說，此項目是評估相較於常規照顧，臨床試驗中是否需要額外的人力或資源。舉例來說，若臨床試驗中的醫療人員需要接受額外的訓練或認證；或是臨床試驗中醫療人力較尋常醫療照顧中充足；或臨床試驗中需提供受試者需額外的診治工具，而常規照顧中的病人不須要，這些狀況將使臨床試驗被視為較不具務實性。

(五) 介入給予方式(Flexibility in Delivery)：

介入給予方式領域著重於評估臨床試驗中受試者接受介入性治療的彈性程度，是否與常規照顧中病人接受治療的彈性程度相近。舉例來說，若臨床試驗計畫書中並不嚴格的限制介入性治療的給予

方式或時間，而交予試驗研究者(investigator)由自身的醫療判斷給予，則被視為具有最佳的務實性。而若臨床試驗中要求需盡可能的依照計畫書給予治療及檢查，限制給藥劑量、給藥時程、允許的醫療處置的種類，這些狀況將使臨床試驗被視為較不具務實性。

(六)介入的順從性(Flexibility in Adherence)：

介入的順從性領域著重於評估臨床試驗中，受試者接受試驗監測(monitor)以及促使其順從試驗中介入性治療(adhere to the intervention)的方式，是否與常規照護中的病人相近。舉例來說，若臨床試驗中研究者鼓勵受試者持續試驗用藥的方式，與一般臨床照顧中醫師鼓勵病人規則服藥的方式一致，並不設計額外的監測或誘因，則可視為具有務實性。而若臨床試驗中預先篩選有較高順從性的病人、或是試驗過程中要求順從性不佳的病人退出試驗，將使臨床試驗被視為較不具務實性。

(七)試驗追蹤(Follow-up)：

試驗追蹤領域著重於評估臨床試驗中受試者接受的追蹤項目及追蹤頻率的強度，是否與常規照顧中一般病人接受的追蹤相近。舉例來說，臨床試驗中若受試者的試驗療效資料僅擷取自其常規電子病歷，或是其訪視頻率與一般醫療常規相似，不設計額外的受試者訪視，則可視為具有最佳的務實性。若試驗中為收集主要療效指

標(primary outcome)資料而設計額外的訪視，或主動追蹤錯過預定訪視的受試者，將使臨床試驗被視為較不具務實性。

(八)主要療效指標(Primary Outcome)：

主要療效指標領域著重於評估試驗中的主要療效指標是否在病人的主觀上也認定是重要的治療結果，換句話說，即是評估試驗中的主要療效指標與受試者間的臨床相關程度。例如，使用氣喘發作次數做為氣喘病人臨床試驗的主要療效指標，相較於使用肺功能計量的檢查結果等替代療效指標來做為主要療效指標，後者被視為是較不具務實性的方式。此外，使用複合型指標(composite endpoints)做為試驗的主要療效指標，也是被視為較不具務實性的方式。

(九)主要分析方式(Primary Analysis)：

評估主要分析方式使用的數據收集範圍是否盡量包含所有的試驗資料。例如：使用所有可收集到的治療意向分析法(intention-to-treat analysis)是較為務實性的分析方式。而使用符合計畫書分析法(per-protocol analysis)，則被視為較不具務實性。

五、臨床試驗中各階段的務實性方法(Pragmatic approaches to each stage of a clinical trial)

與傳統臨床試驗一樣，務實性臨床試驗中，同樣應考慮受試者的收納、介入性治療的給予、資料的收集、及結果分析的統計策略等關

鍵階段的設計。以下將說明可能應用於臨床試驗中各階段的務實性方法。包括收納階段，介入性治療的給予方式，追蹤方式，以及結果評估。

(一) 招募試驗受試者階段

務實性試驗最佳的狀況是，收納的受試者與日後臨床常規照顧中的病人相似度高；務實性臨床試驗在收納受試者方面，最理想化的方式是完全與臨床常規照顧中的病人族群重疊，也就是要減少這類病人不願意加入臨床試驗的比例。使臨床試驗中的受試者盡可能地與臨床常規照顧中的病人族群重疊，達到務實性的目的。

臨床試驗中，簡化收納排除條件是一個增加務實性的最基本方法。除此之外，減少試驗中追蹤的次數及追蹤項目的複雜度，簡化試驗中的程序，及試驗中每次追蹤時的問卷調查內容的複雜度，這些方式對於提高受試者參與或降低受試者的退出，也有某程度的誘因。執行大型簡單試驗(large simple trial)也有助於收納最大可能的受試者。其他可能的方式還包括使用除了書面召集之外，再加上電話通知提醒可能的受試者，詢問其加入試驗的意願，但須注意，若過度地增加招募試驗受試的措施，可能會降低臨床試驗的務實程度。

受試者同意書的取得是擴大受試者收納的障礙之一，因此，為了增加臨床試驗的務實性，可考量減免受試者同意書的簽署或簡化受試者同意書簽署的流程。在務實性臨床試驗通過倫理審查的條件下，某些特殊的臨床試驗設計有可能不需要簽署受試者同意書，或可以使用簡化的受試者同意書，例如：當試驗介入的對象並非受試者，而是提供治療的單位或贊助者(sponsor)時，同意書簽署的對象為各單位，而非單獨的受試者，這種方式可在務實性試驗採用集群隨機化設計(cluster randomization)的某些狀況下使用。另外可行的方法為同時採取前瞻性同意書(pro prospective consent)及回溯性同意書(retrospective consent)兩種收集方式，對於例行的受試者收納採用前瞻性同意書，而對於需接受緊急處置而收納的受試者採用回溯性同意書，這樣可以將受試者收納的範圍最大化，符合務實性設計的目的，以達到最佳的外推性。不過須注意，所有簡化受試者同意書的方式，都須符合倫理審查，及國內相關的法規，如醫療法第七十九條、研究用人體檢體採集與使用注意事項、藥品優良臨床試驗準則第二十二條、人體試驗管理辦法第七條、人體研究法第二、十二、十四條、衛生署人體試驗／研究倫理審查會查核基準等。若欲免除相關的審查，則須注意是否符合人體研究法第五條第

一項但書，經行政院衛生署衛署醫字第 1010265075 號公告「得免倫理審查委員會審查之人體研究案件範圍」。

(二) 試驗中介入性治療的給予階段

盲性的試驗設計並不被視為是完全的務實性設計，換句話說，務實性試驗的設計多採開放標記，因此須考量開放標記可能造成的試驗偏差(bias)。有一些方式可以減少因開放標記導致的偏差，例如：僅評估重要且顯著的結果變項(major events)如死亡或出院；或評估客觀且不會因評估者不同而有明顯差異的變項如腫瘤體積。但須注意的是，開放標記的試驗中對於非嚴重不良反應的通報、治療中斷的原因探討，及其他病人自主報告的試驗結果(patient report outcome)都可能存在較大的偏差，如果試驗主要目的包含這些資訊，則應謹慎考量是否適用務實性方法設計。

如果評估務實性試驗中仍有維持盲性的必要存在，例如想避免關鍵療效指標或是重要的安全性事件的評估中存在偏差時，可行的方式是維持非盲性的介入性治療，但在評估療效指標上維持一定程度的盲性。前瞻性隨機分配開放標記盲性指標試驗(prospective randomized open blinded endpoint, PROBE)方式即為採用此概念的一設計方式。

為了提高試驗的務實性程度，試驗中介入性治療的給予應該與臨床常規中給予治療的方法一致，且應經由臨床實務中的醫療人員給予，而非經由專業訓練的臨床試驗相關人員給予；應盡量避免需要使用到臨床實務以外的設備。由於務實性試驗通常著重於研究在一般狀況下提供治療的結果，而非該治療過程的細節，因此，在務實性試驗中，介入性治療的給予應保持彈性，避免設計過多或是過於僵化的給藥流程，此舉也有助於增加試驗中受試者接受藥品的順從度(adherence)。

(三) 試驗中的追蹤及資料收集階段

務實性臨床試驗中的追蹤及資料收集，應盡可能在符合常規治療中的追蹤頻率下，使用已在醫療系統中建立的電子健康記錄資料、健康保險給付資料庫、或特定的疾病登記資料庫等真實世界數據來源，避免試驗中需要額外的訪視或資料收集的行為。須於試驗設計中提供明確的資料篩選流程(algorithm)及結果變項之定義，來闡明如何從真實世界資料中擷取臨床試驗需要的結果變項。此外，應注意各試驗機構間的電子健康記錄或保險資料庫之間數據格式的共通性及一致性。

(四) 評估試驗療效指標變項階段

相較於傳統臨床試驗，務實性試驗的試驗步驟及資料收集

程序通常較為簡化，導致於無法收集到所有治療及反應的細節。有鑑於此，務實性試驗中的療效指標變項(outcome)應選擇對受試者來說重大的變項，例如死亡或緊急住院等重大生活事件(major life events)，且應簡化變項的數目，避免同時在一個試驗中評估多種治療效應。

此外，務實性試驗中另一個常見的的療效指標變項為來自受試者的病人報告結果(patient reported outcome)，例如：症狀、失能、生活品質等，須注意的是這些資料通常不會在實務臨床照顧中有系統性地被記錄，因此需要填寫額外的問卷。常用的問卷發送及收集方式為郵寄或網路填寫，但無可避免的，這類的收集方式可能會有較高的資料缺失值(missing data)，應在試驗中預先計畫缺失值的統計處理方式。並且，可以考慮輔以其他資料收集措施，如使用手機或是其他手持裝置發送，來提高問卷的回收率。此外，問卷的設計內容應盡量簡化，以增加受試者完整回報的意願。

六、常見用於務實性臨床試驗的設計方法及其限制

務實性試驗的設計方式十分多樣，只要在各個試驗階段盡可能的達到務實性，均可以稱為務實性試驗。以下介紹數種常用於務實性臨床試驗的設計方法。

(一)大型簡單試驗(Large simple Trial)

大型簡單試驗屬於務實性臨床試驗的一種，有時若希望能在臨床試驗中評估某個極為重要的臨床事件，然而其發生率極低，或需要觀察很長的時間才會發生，則試驗可能需要收納極多的受試者才能觀察到所關切的臨床指標，例如：死亡、腦出血、心肌梗塞皆屬於這類臨床事件。為了增加試驗的效率及可行性，可考慮大型簡單試驗這樣的研究方式，即為了因應大量的受試者，簡化試驗程序，減少不必要的返診及檢查，只收集重要的療效或安全性指標。若為一次性的介入治療或預防措施，例如疫苗施打，亦適用這樣的研究方式。

(二)隨機集群設計(Cluster randomization)

集群隨機化的隨機分配方式是務實性試驗常用的設計方式，在集群隨機化試驗中，隨機分配的單位並非單獨的受試者，而是某特定組合的受試者群組。例如以同一個醫療照顧機構中的某類疾病病人為隨機分配的最小單位，同一個照顧機構內的所有受試者則接受同一種處置，而不同醫療照顧機構間隨機分配接受不同的介入性治療。如此一來可以反應真實世界中病人接受照顧的模式，並且評估該研究性治療在臨床實務中的效果。與集群隨機化臨床試驗相關的延伸設計方式包括集群隨機化交叉設計(cluster

randomised crossover design)，及階梯式設計 (stepped wedge design)。

集群隨機化又可分為集群-集群試驗(cluster-cluster trials)及集群-個人試驗(cluster-individual trials)。兩種試驗的隨機分配介入性治療方式相同，以集群為隨機分配的最小單位；然而，集群-集群試驗中，評估的指標是來自於集群層級的總計結果，而集群-個人試驗中評估的指標是來自於個人的結果。因此，相較於集群-個人試驗，集群-集群試驗有較大的機會可能免除各個受試者的同意書簽署，而針對集群-個人試驗，因為試驗評估指標為每一個受試者的結果，所以仍須針對每一位受試者進行受試者的同意書簽署。然而，相較於傳統臨床試驗，集群隨機化試驗由於其試驗牽涉的層面自照顧機構到各別受試者，且集群隨機分配的時間與個別受試者接受試驗治療的時間有差異等，因此集群隨機化試驗可能面臨比傳統臨床試驗更複雜的試驗倫理問題，建議在設計時預先考慮或提早向相關單位提出諮詢。

與傳統臨床試驗相同的是，集群隨機化試驗在設計及執行時須注意試驗的內部效度(internal validity)及外部效度(external validity)。內部效度是指隨機分組間的結果差異應盡可能來自於各組間檢測的介入性治療本身，外部效度是指研究結果可應用到外

部其他病人的程度。內部效度需注意應有足夠的樣本數，及是否低估了各個隨機分配集群間的差異；另，集群隨機化試驗的受試者有可能在集群已接受隨機分配後才加入，造成盲性程度的降低，在設計時須考量這些因子可能帶來的試驗偏差。由於集群隨機化試驗的統計檢定較為複雜，建議於研發階段提早向相關單位提出諮詢。

(三) 前瞻性隨機分配開放標記盲性指標設計 Prospective

Randomized Open Blinded Endpoint (PROBE)

傳統臨床試驗中，盲性的隨機分配治療是最常用來減少試驗偏差的方式之一，然而，這樣的設計並不具務實性，也可能在接受安慰劑治療的受試者中存在倫理的爭議。相較來說，務實性試驗往往採用開放標記治療，有助於增加受試者的順從性及臨床試驗的務實程度；然而，去除盲性可能造成療效指標評估上的偏差。如果評估務實性試驗中仍有維持盲性的必要性，採用前瞻性隨機分配開放標記盲性指標設計 (prospective randomized open blinded endpoint, PROBE) 是一種可行的方式。PROBE 設計中，試驗治療為隨機分配至各受試者，且採用非盲性的方式給予受試者治療及追蹤，而試驗中處理療效評估指標的流程則維持盲性，以此方式維持試驗的

務實程度，但同時避免療效評估的偏差。

由此可知，試驗療效指標的評估信度(reliability)在 PROBE 設計中是十分關鍵的，因此必須設立評估委員會且提供明確的療效指標評估指引，試驗中應採用定義明確且不具臨床判斷上模糊空間的療效指標。一般來說，在 PROBE 設計中，療效指標評估的流程為研究者提供受試者資料報告予臨床試驗協調者(local coordinator)，這些資料經由試驗協調中心(coordinating centre)登錄並去標記，交由評估委員會評估療效。

雖然 PROBE 設計具有上述的優點，但因試驗治療部分採開放標記，因此須注意試驗中可能存在的研究者偏差(investigator bias)，可考慮在試驗執行期間給予研究者清楚的指示以利其遵循，以減少研究者偏差。

七、結語

使用真實世界數據的研究能夠提供較廣泛病人族群於實際臨床實務中治療的資訊，但應盡可能藉由研究設計及資料分析的方式來減少數據本身存在的固有偏差。本指引介紹如何使用真實世界數據為資料來源，藉由務實性的設計方式來產生真實世界證據，這種務實性試驗的設計方式，除了可以增加試驗的效率及可行性、減少研發成本，

此外亦可提高臨床試驗結果之外推性。

務實性臨床試驗為了貼近真實臨床情境，因而減少了傳統臨床試驗中設計的各种介入方式，但這也造成務實性試驗可能具有較多的試驗偏差及較低的內部效度。因此，單純利用務實性臨床試驗來判斷治療與療效間的因果關係，是較為困難的。此外，務實性試驗的品質及代表性，受到試驗中真實世界資料收集的完整度之影響甚巨。由於前述的限制，目前務實性試驗多應用於藥品上市後的藥物經濟學 (Pharmaco economics)、醫療科技評估 (Health technology assessment)，或應用於探討藥品上市後於臨床實務中使用的預期效果及安全性，以滿足法規單位對藥品上市後的要求。

務實性臨床試驗與傳統臨床試驗間，並不存在一分為二的界線，也各有其應用上的限制。若欲使用真實世界證據輔助藥物研發，應同時考慮臨床試驗的務實程度，及試驗結果的可信度，在其間取得平衡。關於務實性臨床試驗中較為複雜的試驗倫理問題及與傳統臨床試驗有差異的設計與統計分析問題，強烈建議應預先考慮，並提早向相關單位提出諮詢。

八、務實性臨床試驗相關文獻

1. 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.
2. US FDA. Framework for FDA's real-world evidence program. December 2018.
3. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016; 375(5): 454-63.
4. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA*. 2018; 320(9): 867-868.
5. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016; 375(23): 2293-2297.
6. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 2015; 350:
7. Califf RM, Sugarman J. Exploring the ethical and regulatory issues in pragmatic clinical trials. *Clin Trials*. 2015; 12(5): 436-441
8. Dal-Ré R, Janiaud P, Loannidis J. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Medicine*. 2018; 16: 49
9. Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional Evidence Generation and FDA Regulatory Decision Making Defining and Using "Real-World" Data. *JAMA*. 2017; 318(8): 703
10. Mitka M. FDA Advisory Decision Highlights Some Problems Inherent in Pragmatic Trials. *JAMA*. 2011; 306(17): 1851-1852
11. Sugarman J, Califf RM. Ethics and Regulatory Complexities for Pragmatic Clinical Trials. *JAMA*. 2018; 311(23): 2381-2382
12. Treweek S, Lockhart P, Pitkethly M, et al. Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 3
13. Mayhew M, Leo MC, Vollmer WM, et al. Interactive group - based orientation sessions: A method to improve adherence and retention in pragmatic clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2020; 17:
14. Apter AJ. Understanding Adherence Requires Pragmatic Trials Lessons From Pediatric Asthma. *JAMA Ped*. 2015; 169(4): 310-311
15. Sandra E, Deborah A, Catherine B, et al. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ*. 2008; 336(7649): 876-880
16. Gluud LL. Bias in Clinical Intervention Research. *Am J Epidemiol*. 2006; 163: 493-501
17. Eapen ZJ, Lauer MS, Temple RJ. The imperative of overcoming barriers to the

- conduct of large, simple trials. *JAMA*. 2014; 311(14): 1397-8.
18. McRae AD, Weijer C, Binik A, et al. When is informed consent required in cluster randomized trials in health research? *Trials*. 2011; 12:202-215
 19. Giraudeau B, Caille A, LeGouge A, et al. Participant Informed Consent in Cluster Randomized Trials: Review. *PLoS ONE*. 2012; 7 (7)
 20. Hansson L, Hedner T, , Dahlof B. Prospective Randomized Open Blinded End-point(PROBE) Study. A novel design for intervention trials. *Blood Pressure*. 1992; 1: 113-119
 21. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *NEJM*. 2013; 369(17): 1587-1597
 22. Choudhry NK, Brennan T, Toscano M, et al. Rationale and design of the Post-MI FREEE trial: A randomized evaluation of first-dollar drug coverage for post-myocardial infarction secondary preventive therapies. *Am Heart J*. 2008; 156(1): 31-36
 23. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full Coverage for Preventive Medications after Myocardial Infarction. *NEJM*. 2011; 365: 2099-2097
 24. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 2015; 350:h2147