



使用真實世界數據/ 真實世界證據協助新藥研究

臺北大學統計學系高培庭、謝元皓、黃冠翔、蔡承哲、陳楚逸、林珈誼

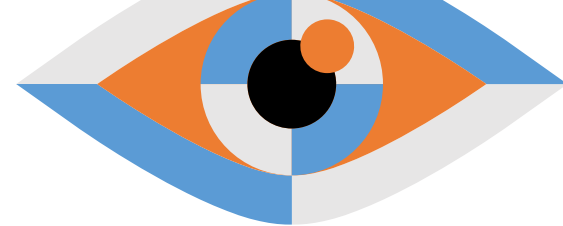
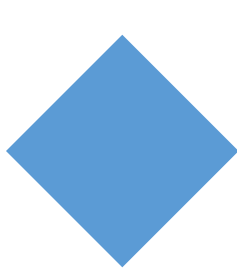
目錄

1. 臨床試驗以及真實世界數據/ 證據之比較
2. 真實世界數據/ 證據之法規
3. Sentinel
4. Case Study

臨床試驗以及 真實世界數據/ 證據之比較

臨床試驗 Clinical Trials

- 多來自於隨機對照試驗(Randomized Controlled Trial, RCT)
- 試驗設計以降低偏差(bias)及提升精準度(precision)
- 嚴格地納入、排除標準以提高數據質量



真實世界數據/ 真實世界證據

真實世界資料 (Real-World Data, RWD)是指從日常臨床實踐和患者生活中收集的數據；而**真實世界證據** (Real-World Evidence, RWE) 為使用RWD為研究資料來源，經適當分析方法所產生的證據。



	臨床試驗	真實世界數據
環境	在受控制的環境中進行	包含更廣泛、多樣的患者， 反映實際臨床實踐
樣本量與時間	較小的樣本量、參與者不代表 整個群體，且研究時間較短	更大的樣本量和長期的資料， 更能觀察罕見事件和長期效應
可控制性	研究者能夠控制實驗條件和干 預，以確保內部效度	資料收集標準較不嚴謹， 控制能力較低
研究類型	前瞻性研究 (prospective study)	回溯性研究 (retrospective study) 或前瞻性研究
資料品質	嚴格的數據管理流程， 確保數據的一致性和完整性	資料並非為了研究而收集， 且會因研究者的選擇產生偏差

真實世界數據/ 證據之法規

真實世界證據之流程



真實世界數據的適用性(Fit for Use)

- 若欲以真實世界證據支持特定法規用途，申請者宜先針對所蒐集到的真實世界數據，評估其關聯性與可靠性，並提供完整的評估報告，包含：
 1. 真實世界數據來源先前使用與數據處理的紀錄。
 2. 數據源之選擇偏差評估。
 3. 數據源之資訊偏差評估。
 4. 假設及數據清理、轉換、去識別和連結過程的影響。
 5. 重要數據變項的採集和編碼隨時間改變的評估。
 6. 關鍵數據變項準確性的測量，例如：與數據來源的一致性、計算及摘錄的靈敏度(sensitivity)與特异性(specificity)。
 7. 關鍵數據變項先前或經過驗證的有效性測量。
 8. 各個變項在不同時間的完整性評估。

數據關聯性(Data Relevance)

- 評估真實世界數據與研究目標之關聯性時，考量的要素有：
 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足夠資訊，且內容真實、準確，能如實反映目標族群之特徵及藥品使用的狀況。
 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，如偵測到預期的治療效果，或潛在的安全事件。

數據蒐集(Data Accrual)

- 數據蒐集可由既有的數據庫取得(如健保資料庫)，或由研究中逐漸累積數據。必須全面廣泛地蒐集與研究目標相關的資訊，以獲得足夠且有用的數據。因此，計畫書須依研究目標詳列研究之**重要變項**，例如：
 1. **病人基礎人口學特徵**：性別、年齡、區域、種族、身高、體重、生活習慣等。
 2. **疾病變項**：疾病診斷、嚴重度、先前的治療、疾病相關預後因子等。
 3. **藥品變項**：給藥時間、給藥劑量、給藥種類與途徑、藥品的暴露量等。
 4. **治療結果變項**：主要療效指標、次要療效指標，變項須清楚地定義，測量方法亦應於計畫書中詳述。
 5. **安全性評估變項**：理學檢查項目、生命跡象、心電圖、放射影像學檢查、實驗室檢測、不良事件及嚴重不良事件等。

使用真實世界數據(證據)作為申請藥品審查 需檢附之申請文件

- (一)申請者需根據案件申請類型，依照「藥品臨床試驗申請須知」、「藥品查驗登記審查準則」等相關規定備齊申請文件。
- (二)申請者使用 RWD/RWE 作為申請藥品審查技術文件，需於函文敘明申請案件含有 RWD/RWE 相關資料，並請填寫「附件之摘要表」，以利法規單位作為審查案件時之評估參考，說明如下：
 - (1) RWD/RWE 試驗/研究收集真實世界數據的目的：請勾選目的為藥品上市前療效或安全性的輔助性證據、支持藥品上市後要求(post-marketing requirement)，或為藥品上市後變更之輔助性證據。
 - (2) RWD/RWE 試驗/研究之設計：產生真實世界證據之研究設計，取決於研究的目的及其所收集而得數據的品質及適用性，請勾選此囊括真實世界數據之試驗設計類別（例如：隨機分派臨床試驗、單臂臨床試驗或觀察性研究）。

使用真實世界數據(證據)作為申請藥品審查 需檢附之申請文件

- (3) 用以產生真實世界證據之真實世界數據來源：不同數據來源有不同的特性，依據研究目的應**選擇合適的數據來源**，申請者需勾選所有用以產生真實世界證據之真實世界數據來源。其來源包括：
- (a) 電子健康紀錄、
 - (b) 醫療保險給付資料庫、
 - (c) 疾病登錄資料庫、
 - (d) 其他與病人健康狀態相關資訊的來源(如穿戴式行動裝置或居家照護生理監測系統等)。
- (4) 真實世界試驗/研究樣態多元，統計分析計畫(SAP)是否需於試驗/研究執行前檢送，將視試驗/研究設計而定，因此臨床試驗/研究申請案，申請者可自行評估是否須於試驗/研究執行前檢送統計分析計畫，並建議**事先諮詢法規單位**。

**附件、 使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查
技術文件之摘要表**

I. 蒐集真實世界數據的目的(可複選)
<input type="checkbox"/> 藥品上市前的輔助性證據： <input type="checkbox"/> 療效 <input type="checkbox"/> 安全性 <input type="checkbox"/> 支持藥品上市後要求(post-marketing requirement) <input type="checkbox"/> 藥品上市後新增或變更仿單資訊之輔助性證據： <input type="checkbox"/> 適應症 <input type="checkbox"/> 藥品劑型、給藥劑量或給藥途徑 <input type="checkbox"/> 用藥族群 <input type="checkbox"/> 療效資訊 <input type="checkbox"/> 安全性資訊 <input type="checkbox"/> 其他仿單變更，請敘明：_____
II. 試驗/研究之設計(可複選)：
<input type="checkbox"/> 隨機分派臨床試驗 <input type="checkbox"/> 單臂臨床試驗 <input type="checkbox"/> 觀察性研究 <input type="checkbox"/> 其他試驗(研究)設計，請敘明：_____
III. 用以產生真實世界證據之真實世界數據來源(可複選)：
<input type="checkbox"/> 電子健康紀錄(Electronic health records, EHRs)來源：_____ <input type="checkbox"/> 醫療保險給付資料庫 <input type="checkbox"/> 疾病登錄資料庫來源：_____ <input type="checkbox"/> 其他與病人健康狀態相關資訊的來源：_____
IV. 申請之臨床試驗/研究案，除依「藥品臨床試驗申請須知」檢附文件外，是否提供統計分析計畫(SAP)
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

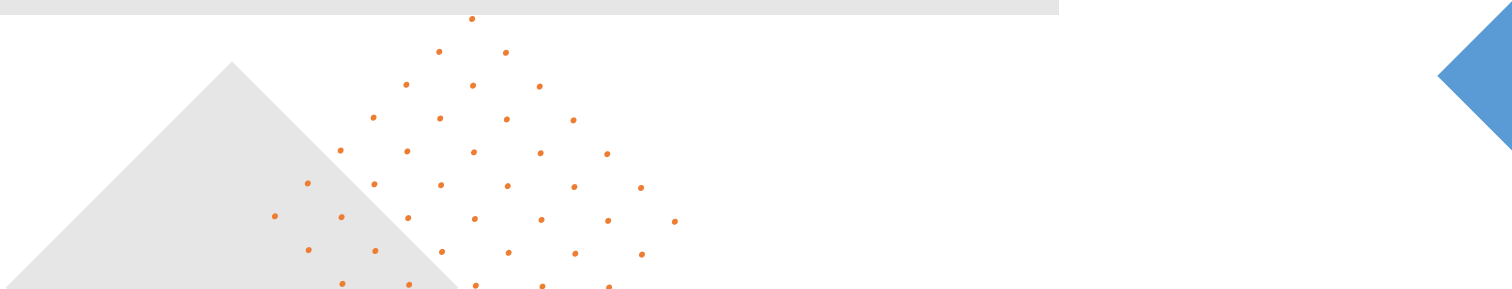
Sentinel





Sentinel

資料來源

- 保險 (National health insurance plans)
 - 整合性健康照護系統 (Large integrated delivery systems)
 - 醫療機構 (Health care organizations)
- 

Stages of Methods Projects(安全性評估)

早期方法

1. 真正新穎的想法與創新
2. 需要概念驗證工作(先做小規模實驗，以確定想法的可行性)

中期方法

1. 著重於顯示統計或流行病學價值的方法技術

2. 尚未在[Sentinel 通用資料模型 \(SCDM\)](#) 中充分應用

補:SCDM: Sentinel Operations Center與 the network of Sentinel Data Partners 合作, 可讓[資料合作夥伴](#)針對資料庫資料快速使用

後期方法(使用多數)

創建一個原型來為[production-ready analytic tools](#)提供資訊

補: 該工具得以下結果

1. 識別潛在的醫療產品安全問題
2. 描述感興趣人群的特徵
3. 描述醫療產品的使用特徵
4. 進行流行病學分析以評估其對健康結果的影響

production-ready analytic tools查詢的工具共四類

訊號識別分析

1. 篩檢不良事件以及潛在的醫療產品安全訊號

TBSS 使用保險索賠資料以分層(treecan)對數千個相關結果之間的關係進行分組和映射，並考慮正在評估的多個假設來篩選與以下藥物相關的潛在不良事件

美國食品藥物管理局
2007 年修正案強制要求在哨兵系統中進行信號識別

一級分析 描述性分析

1. 根據使用者定義之選項識別和提取感興趣資料，包括納入/排除標準、相關年齡組和人口統計數據等

2. 計算感興趣群組的描述性統計數據

3. 執行未調整和最低限度調整的分析（即按數據合作夥伴、年齡組、性別和年份進行層）

二級分析 回顧性推理分析

1. 確定感興趣的群體

2. 對混雜因素進行更複雜的調整

3. 產生效果估計和信賴區間

三級分析 前瞻性序貫推理分析

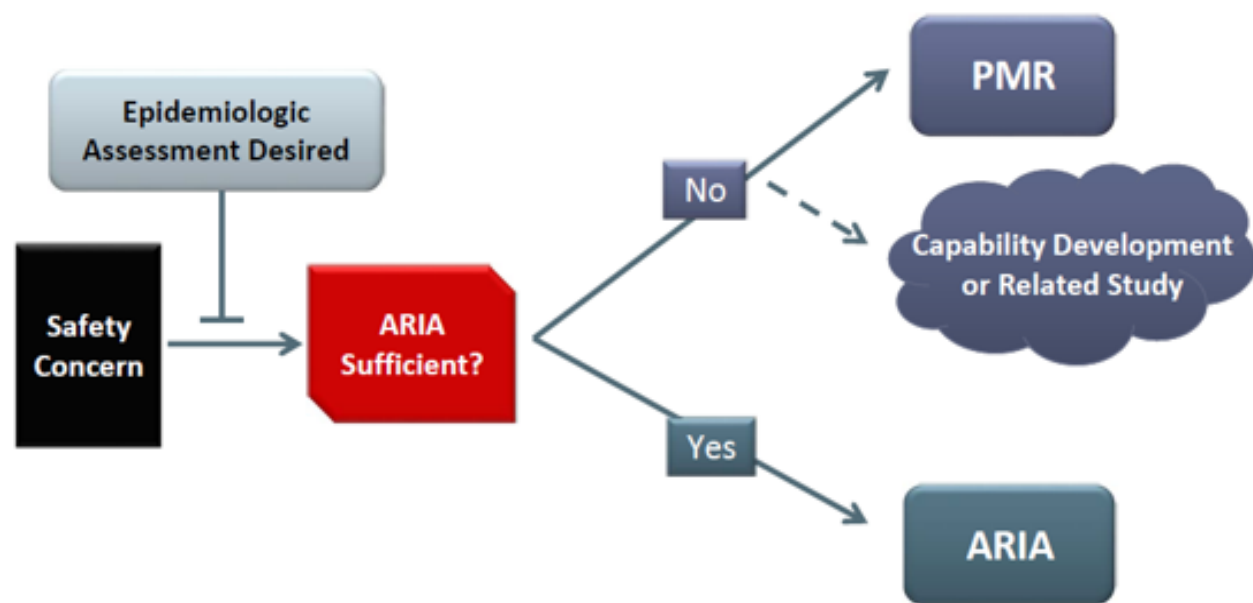
1. 確定感興趣的群體

2. 作為前瞻性序貫分析的一部分，反覆執行做複雜的調整

補: 前瞻性序貫分析是一種時間縱向的研究，事先預定觀察對象、統計方法後觀察一組人群隨著時間推移，其中某些特定因素的不同如何影響某一結果的發生。

Active Risk Identification and Analysis (ARIA)

美國食品藥物管理局 (FDA) 使用ARIA系統來監控藥物的安全性。在藥物審批過程中，有時會發現潛在的安全問題，需要在 FDA 批准後進一步研究。在要求藥品製造商進行安全性研究之前，FDA 必須確定回答 ARIA 中的安全性問題是否可行



Empirical Application of the Sentinel EHR and Claims Data Partner Network to Enhance ARIA Sufficient Inferential Requests and Atypical Descriptive Requests

- 健康保險索賠數據目前構成了 Sentinel 分散式資料庫（SDD）的重點,作為 Sentinel 主動風險識別和分析（ARIA）系統的一部分，在 SDD 中進行的分析為 FDA 提供了重要資訊，以說明制定監管決策。
- 然而, ARIA分析的結論仍然存在不確定性，保險索賠中缺乏解決監管問題的重要變數的數據
- 及時存取 分散式 EHR (Timely access to granular EHR data)以加強僅 使用健康保險索賠數據於 SDD 中進行 ARIA 分析的有效性

查詢產生器Query Builder 系統

Sentinel 查詢產生器是一種基於 Web 的查詢設計工具，可讓使用者透過使用者友善的介面建立和視覺化醫療產品利用率查詢，並將其轉換為 SAS® 中的 Sentinel 查詢請求套件。建立查詢產生器是為了滿足快速評估醫療編碼模式、使用模式、參數選擇和樣本大小的需求，以便 FDA 科學家能夠評估進行研究的可行性。

常規查詢工具: 取決於要調查的內容

1. 僅限醫療產品的常規查詢工具
2. 僅用於結果的常規查詢工具
3. 醫療產品和結果的常規查詢工具

What are you investigating?

Medical Products Only

How is the drug being utilized?

Utilization of Individual Drugs

Type 5
Medical Product Utilization L1

Utilization Patterns Between Multiple Drugs

Type 2
Medical Product Use Overlap L1

Type 6
Medical Product Switching L1

Utilization in Pregnancy

Type 4
Medical Product Use in Pregnancy L1

Outcomes Only

Type 1
Background Rates L1

Medical Products & Outcomes

Type 2
Incidence Rates L1

Type 2 or 4 SI L2 L3
Propensity Score Analysis

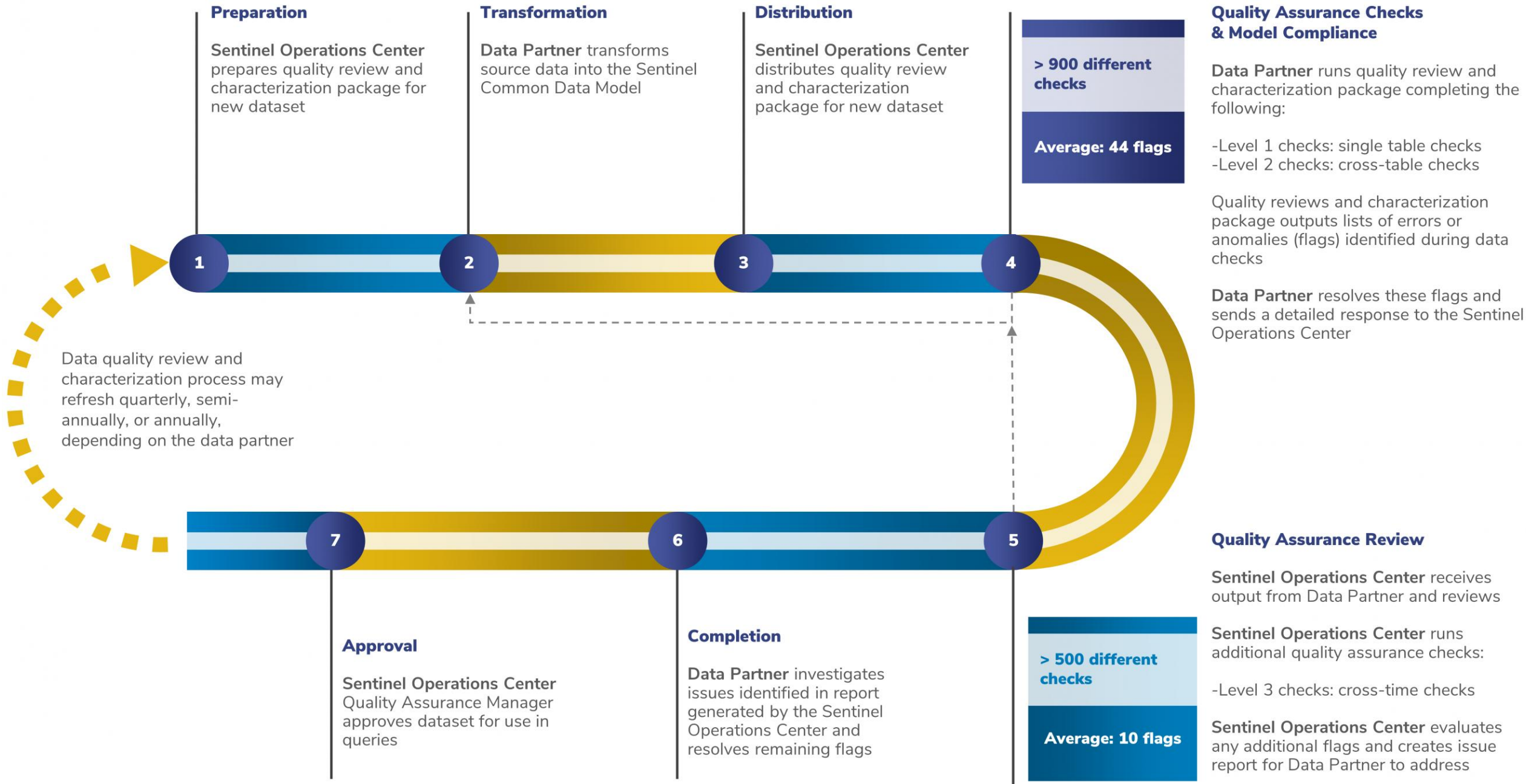
Type 2 or 4 L2 L3
Covariate Stratification

Type 3 SI L2 L3
Self-Controlled Risk Interval Design

Type 2 L2
Interrupted Time Series

Type 2 L1
Multiple Events Tool

Sentinel Data Quality Review and Characterization Process



Case Study



評估三種信號檢測的自控方法：TreeScan、 Sequence Symmetry Analysis, Information Component Temporal Pattern Discovery

(SSA) for detecting adverse drug events by utilizing computerized claim data.

(ICTPD) a transformed ratio of the observed number of events for a drug-outcome combination to the expected number of events, found by the marginal counts

比較三種分析方法的相對性能，即 TreeScan、（SSA）、（ICTPD）在信號檢測能力（I型和II型錯誤）方面的相對性能使用模擬數據集以及使用經驗數據集時警報的一致性。監測人員將使用相同的數據集，通過所有三種方法檢查感興趣的健康結果。

Use of TreeScan by Non-Sentinel Investigators

(與上例目的一致)

使用基於樹的掃描統計量檢測區域醫療保健資料庫中的藥物安全信號，並與其他**3**種挖掘方法進行比較

李海龍，趙厚宇，林洪波，沈鵬，詹思彥

2023年6月1日

本研究的目的是評估和比較基於樹的掃描統計量（TreeScan）與粗略佇列研究、貝葉斯置信度傳播神經網路（BCPNN）和伽馬泊松收縮器（GPS）在檢測電子醫療保健資料庫中他汀類藥物相關不良事件（AE）方面的相對性能。對2010年至2016年中國醫療保健資料庫的數據進行了評估。他汀類藥物消費者根據其門診/住院記錄中的處方資訊進行識別，並根據患者診斷記錄中的ICD-10代碼定義AE。採用TreeScan檢測與他汀類藥物使用相關的AE信號，並與其他3種方法進行比較，基於靈敏度、特異性、陽性預測值、陰性預測值、準確率、Youden指數、精密回憶曲線下面積和受試者工作特徵曲線下面積。

Improving Capture of Race and Ethnicity Data in Sentinel

- 健康計劃成員的種族和民族數據歷來未被充分捕獲，尤其是在醫療保健索賠數據中捕獲的數據通常缺乏充分和準確的細節, 1996年《健康保險流通與責任法案》（HIPAA）所涵蓋的實體（例如醫院、健康計劃）的數據收集不一致，很大程度上取決於私營部門與公共部門的法規和激勵措施
- 本專案旨在更好地瞭解感興趣的種族和民族數據元素的可用性和有效性(尚未強迫實施)
 - 目標 1：綜合藥物流行病學研究中種族和民族的發現和趨勢的文獻綜述。
 - 目標 2：通過與 Sentinel Data Partners 合作，評估對增強種族和民族數據捕獲的興趣和能力。目標 1 的結果以及與數據合作夥伴的這些定性訪談將為圍繞種族和民族數據捕獲的 Sentinel 通用數據模型可能增強的具體建議的組成提供資訊。

	成功 / 失敗原因	結論
Case Study #1 Comparing Results Across Trials in Combination Drug Development	<p>1.成功利用RWD(外部臨床試驗收集到的單一治療的數據)進行交叉試驗比較，證明了聯合藥物治療的臨床益處，加速了藥物的發展和批准過程。</p> <p>2.聯合藥物療法與每個單一療法研究相比，ORR、PFS 和 OS 顯著改善，為支持監管部門的批准提供了有力的證據。</p>	<p>RWD被成功地應用於證明聯合藥物治療的療效，為藥物的批准提供了有力的支持。。</p>
Case Study #2 Developing Benchmarks using patient-level Analysis of Outcomes of Refractory DLBCL from 2 Large Randomized Trials and 2 Academic Databases.	<p>1.在這個案例研究中，研究者透過對兩個大型隨機試驗和兩個學術資料庫的難治性DLBCL患者的患者層級分析結果進行研究，以建立基準效果評估。</p> <p>2.利用SCHOLAR-1資料庫中的資料以及其他外部資料集，推導出了基準的療效估計值，比較Kymriah和 Yescarta療效的臨床試驗結果。</p>	<p>利用RWD推導出了基準的療效估計值，比較臨床試驗結果，有助於提高對RR DLBCL治療方案有效性的認識，並且能夠為監管機構提供充分的證據來支持批准。。</p>
Case Study #3 <u>Unsuccessful Use</u> of RWD in Demonstrating Clinical Benefits of Exportin1(XPO1) Inhibitor from a Single Arm Study	<p>FDA 結論</p> <p>1. the analysis were not pre-specified and had methodological issues.</p> <p>2.patients between two studies were not comparable.</p> <p>3.direct comparison between two studies provided biased estimate of treatment effect in overall survival.</p>	<p>RWD的分析方法未預先指定；兩個研究中的患者不具備可比性；直接比較提供了偏倚的估計，未能成功利用RWD證明藥物的臨床益處，不能提供足夠的支持性證據。。</p>

- 在大多數情況下，RWE 用於腫瘤學監管提交，將實驗性治療的療效與其他研究的對照治療進行比較來產生RWE的。
- 這些實驗性治療通常來自(1)非對照的（通常是單臂）研究，與(2)對照治療的療效[通常是實驗性組合治療的單一治療成分(often monotherapy components of an experimental combination treatment)] 進行比較而生的。
- 此後，透過資料集匹配來調整混雜因素，以彌補缺乏隨機分配而導致的混雜因素。
- 在不成功的提交中確定的主要問題包括
 - (1)樣本量小
 - (2)缺失數據量大
 - (3)治療效果的幅度不足以充分解釋從RWE的比較性治療效果所產生的不確定性

- 在隨機對照試驗中使用 RWD 來增強現有控制組的情況單獨進行了回顧，因為在單獨的 RWD 與隨機對照試驗中的人群有很大不同的情況下，該方法具有**控制風險**的優勢。
- RWD 研究的操作方面也非常重要。例如在**進行終點分析之前制定統計分析計劃**（SAP，Statistical Analysis Plan）並**解決潛在偏見問題**，例如，根據資料建立傾向評分模型，對確保結果的可靠性至關重要，且敏感度分析需要與 RWD 的來源一起考慮。

STARGARDT DISEASE 進展至萎縮的自然史研究中病患在基線訪問時的人口特徵

- 在2013年8月22日至2014年12月12日間，共有251名參與者的458隻眼睛在9個臨床中心被納入了回顧性研究
- 207 名患者 (82.5%) 的雙眼均納入研究。
 - 基線平均年齡為 29.9 ± 15.0 歲
 - 23.9% 的樣本年齡小於 18 歲。
 - 患者更有可能是女性 (n = 148 ; 59.0%)
 - 自我認為白人 (n = 174 ; 69.3%)
 - 出現症狀的平均年齡為 21.8±13.3 歲。
- 首次就診時，5 名患者(2.0%) 正在服用維生素A 補充劑。
- 在251 名患者中:
 - 94 名患者(37.5%) 就診2 次
 - 118 名患者(47.0%) 就診3 次
 - 39 名患者(15.5%) 就診4 次。 平均追蹤年數為 3.9±1.6 年。

Table 1. Demographic Characteristics at Baseline Visit of Patients in the Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease Studies

	Retrospective Study (n = 251)	Prospective Study (n = 259)
Age (yrs)		
At first visit, mean (SD)	29.9 (15.0)	33.3 (15.1)
<18	60 (23.9)	45 (17.4)
18–29	51 (20.3)	71 (27.4)
30–39	55 (21.9)	64 (24.7)
40–49	37 (14.7)	35 (13.5)
50–59	28 (11.2)	27 (10.4)
>60	20 (8.0)	17 (6.6)
Age at onset of symptoms (yrs)		
Mean (SD)*	21.8 (13.3)	22.3 (12.9)
<18	105 (41.8)	105 (40.5)
18–29	52 (20.7)	76 (29.3)
30–39	24 (9.6)	31 (12.0)
>40	23 (9.2)	29 (11.2)
Asymptomatic	4 (1.6)	2 (0.8)
Not known [†]	43 (17.1)	16 (6.2)
Gender		
Female	148 (59.0)	141 (54.4)
Male	103 (41.0)	118 (45.6)
Race		
White/Middle Eastern	174 (69.3)	222 (85.7)
Black	13 (5.2)	20 (7.7)
Asian/Indian	10 (4.0)	10 (3.9)
Other/multiracial	7 (2.8)	3 (1.2)
Unknown	47 (18.7)*	4 (1.5)
Latino		
Yes	7 (2.8)	8 (3.1)
No	208 (82.9)	249 (96.1)
Could not be determined	36 (14.3)	2 (0.8)
Smoking history		
Past	—	29 (11.2)
Current	—	35 (13.5)
Taking any supplements	5 (2)*	37 (14.3)

SD = standard deviation.
Data are no. (%) unless otherwise indicated.
*Excludes asymptomatic and not known.
[†]Extracted from chart, not always assessed.

前瞻性研究 – 人口特徵

- 在這項前瞻性研究中，2013年10月21日至2015年1月30日期間入組了259名患者（489隻眼睛）。
- 與回顧性研究中的患者相比，
 - 基線時的平均年齡稍大，為 33 歲，但小於 18 歲的比例相似，為 17.4%。
 - 前瞻性隊列更有可能是女性（n = 141；54.5%）和白人（n = 222；85.7%）
 - 238 名患者出現症狀的平均年齡為 22.3 ± 12.9 歲
 - 21名患者記不起年齡。37 名患者 (14.3%) 報告基線時使用了維生素 A。
 - 基線訪視時臨床眼底檢查得出的特徵與回顧性研究中觀察到的特徵**沒有顯著差異**。

在回顧性和前瞻性STARGARDT病進展至萎縮的自然史研究中，患者在第一次訪問時的視力(VA)

- 回顧性研究基線時的平均 VA 為 20/120 (四分位數範圍，20/91-20/200)，其中 36% 的 VA 為 20/70 或更好。
- 前瞻性研究基線時的平均BCVA 為20/152 (四分位數間距，20/91-20/200)，前瞻性隊列的基線視力比回顧性隊列差，只有 20% 的前瞻性隊列在基線時的視力為 20/70或更好。
- 最佳矯正視力是使用早期糖尿病視網膜病變協議獲得的。根據納入標準，最佳矯正視力最低為20/400。

Table 2. Visual Acuity (Snellen Equivalent) of Patients in the Retrospective and Prospective Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease Studies at the First Visit

Visual Impairment Subgroup*	Snellen Equivalent	No. of Eyes (%) in the Retrospective Study (n = 433) [†]	No. of Eyes (%) in the Prospective Study (n = 489) [‡]
Mild or none	≥20/70	155 (35.8)	97 (19.8)
Moderate	<20/70—≥20/200	223 (51.5)	272 (55.6)
Severe	<20/200—≥20/400	52 (12.0)	120 (24.6)
Blindness	<20/400	3 (0.7)	0 [‡]

A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Quantitative Assessment of Fundus Autofluorescence (眼底自發螢光), Progression, and Genotype Correlations (2015)

- PURPOSE : We characterized subtypes of fundus autofluorescence (AF) and the progression of retinal atrophy (眼底自發螢光 (AF) 的亞型和視網膜萎縮的進展), and correlated these findings with genotype in Stargardt disease.
- Patients were classified into three AF subtypes:

TABLE 1. Definition of Fundus AF Subtypes in Stargardt Disease

Type 1	Localized low AF signal at the fovea surrounded by a homogeneous background with/without perifoveal foci of high or low signal
Type 2	Localized low AF signal at the macula surrounded by a heterogeneous background and widespread foci of high or low AF signal extending anterior to the vascular arcades
Type 3	Multiple areas of low AF signal at posterior pole with a heterogeneous background with/without foci of high or low signal

19
41
8

Methods & Results

- Methods: The areas of reduced AF signal were measured and rate of atrophy enlargement (RAE) was calculated as the difference of the atrophy size over time (mm²) divided by the follow-up interval (years). Molecular screening of ABCA4 was undertaken.
 - 測量 AF 訊號減少的面積，並計算萎縮擴大率 (RAE)，即萎縮大小隨時間的差異 (mm²) 除以追蹤間隔（年），並進行了 ABCA4 的分子篩選。

RESULTS. ↵

- The mean follow-up interval was 9.1 years. ↵
- A total of 42% cases with type 1 disease progressed to type 2, and 12% with type 2 progressed to type 3. ↵
- The RAE (mm²/y) based upon baseline AF subtypes was significantly different; ↵
 - 0.06 in type 1, ↵
 - 0.67 in type 2, and ↵
 - 4.37 in type 3. ↵
- ABCA4 variants were identified in 57 patients. ↵
- There was a significant association between AF subtype and genotype. ↵

Clinical Features and Quantitative AF Data Associated With AF Subtype at Baseline in 67 Patients With Stargardt Disease

TABLE 3. Clinical Features and Quantitative AF Data Associated With AF Subtype at Baseline in 67 Patients With Stargardt Disease

	Median Age of Onset, y	Median Duration, y	Median Age, y		Mean Interval, y	LogMAR Visual Acuity			Median Size of Atrophy, mm ²		Rate of Atrophy Enlargement, mm ² /y
			BL	FU		BL	FU	Reduction	BL	FU	
Type 1, <i>n</i> = 19	24.0	3.0	29.0	36.0	9.2	0.78	1.00	0.22	0.00	1.00	0.06
Type 2, <i>n</i> = 41	18.0	9.0	31.0	38.0	9.0	1.00	1.00	0.22	1.91	8.52	0.67
Type 3, <i>n</i> = 7	8.0	27.0	37.0	43.0	9.1	1.98	1.78	0.00	20.54	57.17	4.37
Total, <i>n</i> = 67	19.0	9.0	31.0	39.0	9.1	1.00	1.00	0.12	1.12	5.32	0.45

One patient was excluded from baseline AF subtype analysis due to an asymmetric AF subtype at baseline (patient 61). The age of onset was defined as the age at which visual loss was first noted by the patient. The duration of disease was calculated as the difference between age at onset and age at the baseline examination when AF imaging was obtained. The interval of observation was determined by the difference between the age at baseline and the age at the most recent “follow-up” examination at which AF imaging was obtained. The rate of atrophy enlargement (mm²/y) was calculated as follows: size of the area of atrophy at last follow-up minus size of the area of atrophy at baseline (mm²) divided by the follow-up time (years). BL, baseline; FU, follow-up.

問題與討論

