

真實世界數據/ 真實世界證據之統計探討

臺北大學統計系四年級

第一組

高培庭(410878063)

謝元皓(410978002)

林珈誼(410978015)

陳楚逸(410978020)

黃冠翔(410978040)

蔡承哲(410978041)

摘要

真實世界數據（Real-World Data, RWD）和真實世界證據（Real-World Evidence, RWE）在統計學中的應用愈來愈廣泛，特別是在醫學和公共衛生領域。RWD 是從日常醫療實踐中收集的數據，包括電子健康記錄、保險理賠數據、病人登記和健康調查等來源。RWE 則是通過對這些數據的分析來提供有關醫療干預效果、安全性和成本效益的證據。

RWD 和 RWE 的統計探討包括數據質量評估、數據管理、數據分析方法以及結果的解釋和應用。在數據分析方面，方法包括描述性統計、迴歸分析、線性混合模型。這些方法可以用來識別和控制潛在的混淆因素，從而提高研究結果的可信度，可以更好地解釋 RWE 並支持決策制定。

總結，真實世界數據和證據在統計分析中的應用可以為臨床實踐和政策制定提供重要支持，但必須通過嚴謹的數據處理和分析方法來確保結果的可靠性和有效

1 前言	1
1.1 研究動機	1
1.2 研究目的	1
1.3 由法規角度探討真實世界證據之流程 (詳見附錄 1)	2
2 資料說明及處理	2
2.1 資料說明	2
2.2 資料處理	3
2.3 變數說明	3
3 資料分析	4
3.1 反應變數	4
3.1.1 簡單線性模型	4
3.2 模型配適	5
3.2.1 ANOVA	5
3.2.2 Random effect	6
3.2.3 LMM(線性混和模型)	7
3.3 統計推論	9
4 結論	10
5 參考文獻	10
6 附錄	11

1 前言

1.1 研究動機

新藥上市前必須通過臨床試驗的支持才能核准上市，傳統上支持藥品療效與安全性之證據多來自於隨機對照試驗(Randomized Controlled Trial, RCT)，採用嚴格的篩選條件來控制變異，並擬訂各項降低偏差之措施(例如：隨機、對照、盲性)及嚴謹的執执行程序，以確保數據品質，提高試驗結果的可靠性。

相較於臨床試驗，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，更能呈現真實臨床情境下藥品使用的情況。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。RWE 可為實際臨床應用之描述研究(例如，疾病負擔或醫療資源利用等)、安全監視(例如，藥物不良反應事件統計)，及相對療效之數據。透過嚴謹的研究設計，方能得到有意義的 RWE。目前 RWE 適用於罕見疾病藥品、困難執行傳統臨床試驗之藥品、單臂樞紐試驗之歷史對照組，及藥品上市後之適應症變更或安全性資料更新研究。

雖然使用傳統隨機對照試驗於臨床試驗的研究已經相當成熟，但傳統隨機對照試驗成本極高、限制較多。相較之下，真實世界數據研究更貼切真實情況且樣本數更多，取得資料成本較低。基於兩者的差異，藥物發展的研發成本造成很大負擔，藉此法規單位近年來提倡結合兩種數據收集方式進行法規上的演進，持續新增法案增加並限制能接受的真實世界數據收集方式與資料質量要求。

1.2 研究目的

此專題旨在站在統計的角度深入探討 RWD 的內容及應用，具體內容包括收集適合的 RWD 的資料、RWD 的研究設計實務探討、使用 RWD/ RWE 對於新藥核准上市在一些主要國家法規以及醫學研究與臨床試驗中使用 RWD/ RWE 的統計考量。

1.3 由法規角度探討真實世界證據之流程(詳見附錄 1)

因為最後新藥是否能上市必須提交給法規單位審核，遵循相關法律極其重要，所以本組根據各個國家提出對於使用 RWD / RWE 相關的重要法案或指引來繪製真實世界證據流程圖（圖 1）。



圖 1

2 資料說明及處理

本組與仁新醫藥股份有限公司合作，欲研究新藥 LBS-008 相關療效，該藥物是減緩青少年黃斑病變病情，由於該疾病為罕見疾病，所以臨床試驗上並未使用安慰劑。本組使用一份前瞻性研究數據對比 LBS-008 已解盲之二期臨床試驗資料來探討其藥效。

2.1 資料說明

Stargardt Disease 是一種遺傳性罕見疾病，且於兒童時期發病時，視力快速惡化，多數病患在 20 歲之前就會失明，目前無藥可醫。該疾病的主因來自於 ABCA4 基因突變，加速過量視黃醇（維他命 A）形成的磷脂和维生素 A 醛（bisretinoids）毒素的累積，致使視網膜色素上皮層細胞死亡，產生視覺缺損，最終導致失明。

Prospective Study(前瞻性研究)，為了估計來自眼底自體螢光（FAF）的萎縮病變在 Stargardt 中的進展速率，共有來自 9 個中心 259 名年齡大於 6 歲的參與者，共 489 只眼睛，有 230 名患者兩只眼睛都參與了研究，進行為期 24 個月的追蹤。每 6 個月獲取 FAF 圖像，並量化明顯降低的自體螢光（DDAF）區域和降低的自體螢光（DAF）。使用時間作為獨立變量，從線性混合模型中估計進展速率。

LBS-008(臨床試驗)，招募 13 名 12 至 18 歲之間，確診為 Stargardt 第一型的受試者，旨在確定 tinlarebant(起始劑量)的最佳劑量，研究包含兩個階段：

1. Phase 1b：根據 RBP4(後視黃醇結合蛋白 4)水平和安全性數據調整劑量
2. Phase 2：全面評估最佳劑量的效果

2.2 資料處理

對照組(無用藥)使用 Prospective 資料，將原始的 Prospective 資料合併左眼及右眼資料後先篩選年齡符合 LBS-008 臨床試驗標準(12-18 歲)，再留下同時有左眼及右眼資料的樣本，最後留下 18 名受試者、36 隻眼睛，並使用臨床試驗的標準將在基準時間病情較輕微的眼睛當作 Study Eye，另一眼為 Fellow Eye。

實驗組(用藥組)使用 Phase 2 的臨床試驗資料，共有 13 名受試者、26 隻眼睛，保留 baseline、6 個月、12 個月、18 個月以及 24(試驗結束)的數據，以對照 Prospective 的資料區間。

根據受試者編號將 Prospective 資料和 LBS-008 資料合併，Prospective 資料作為對照組 (Treatment = 1)，LBS-008 資料作為用藥組 (Treatment = 0)。在合併後的資料中，僅保留兩筆資料中都存在且受時間影響的變數，以進行後續分析(詳細變數探討及描述性統計請見附錄 2)。

2.3 變數說明

變數名稱	變數含義
DDAFLoc	0:有 DDAF、-1:沒有 DDAF
Baseline	0:萎縮區域(lesion size)<1.9mm ² 、1:萎縮區域>1.9mm ²
Treatment	0:臨床組患者、1:前瞻組患者
Visit	隨訪時間(月)
Eyetype	採用症狀輕微的 study eye

3 資料分析

3.1 反應變數

Eyetype 變數中有 study eye(研究眼) 跟 fellow eye(對照眼)兩種類型；在單純保留 study eye 的前提下，以 treatment 分組用雙樣本 t 檢定檢定 DAF 以及 DAF Change Rate (年變化率: $[(DAF(t) - DAF(0))/(t \text{ in year})]$)，t 為試驗經過時間(年))，發現兩組在 DAF 上有差異，而在 change rate 並沒有差異，因此使用 change rate 當後續建模的反應變數(附錄 3)。

3.1.1 共變異數分析

使用此模型目的：推估上述變數以及是否存在交互作用對 sqrt change rate 造成影響，以利後續使用 Linear mixed model 產生估計式。

透過圖(2)的報表可以看出，sqrt change rate 符合常態殘差假設，因此；我們選用 sqrt change rate(定義於附錄 3)執行後續建模。在 baseline 的部分，考慮到初始患者病況程度不一，我們決定根據 baseline 值給予增加權重。

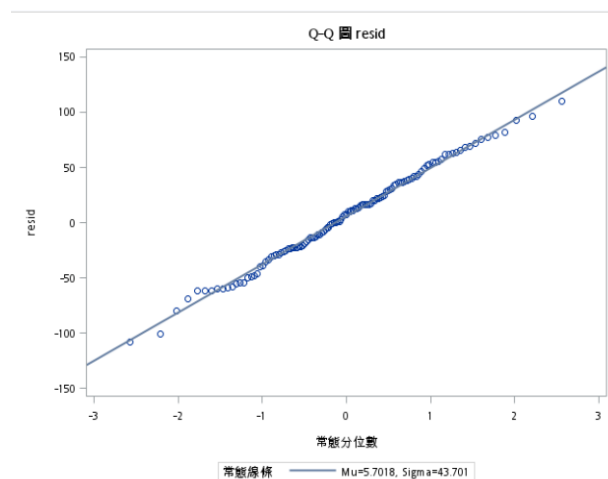


圖 2

Baseline				
Baseline	次數	百分比	累積次數	累積百分比
0	50	41.32	50	41.32
1	71	58.68	121	100.00

圖 3

在 baseline 設定嚴重者(baseline = 1) 權重占比較大，以利判斷臨床與對照組間的療效差別，進而得出較完善的結論。圖(3)圖(4)呈現出，一個包含 VISIT 和 Treatment 變數的線性模型來分析 sqrt change rate，並且考慮重複測量設計及 baseline 加權。

應變數: sqrtchangerate					
加權: Baseline Baseline					
來源	DF	平方和	均方	F 值	Pr > F
模型	4	22163.8972	5540.9743	2.88	0.0294
誤差	66	127195.2399	1927.2006		
已校正的總計	70	149359.1371			

R 平方	變異係數	根 MSE	sqrtchangerate 平均值
0.148393	70.83446	43.89989	61.97533

圖 4

來源	DF	類型 I SS	均方	F 值	Pr > F
VISIT	3	3630.97682	1210.32561	0.63	0.5995
Treatment	1	18532.92041	18532.92041	9.62	0.0028

來源	DF	類型 III SS	均方	F 值	Pr > F
VISIT	3	3350.53770	1116.84590	0.58	0.6305
Treatment	1	18532.92041	18532.92041	9.62	0.0028

圖 5

3.2 模型配適

3.2.1 ANOVA 檢定時間變異

目的：檢測每個時間點 *sqrt change rate* 是否完全相同(隨機斜率)

H_0 : 每個時間點的 *sqrt change rate* 完全相等

H_1 : 每個時間點的 *sqrt change rate* 不完全相等

ANOVA 程序					
應變數: sqrtchangerate					
來源	DF	平方和	均方	F 值	Pr > F
模型	3	2523.1229	841.0410	0.46	0.7091
誤差	117	212803.7852	1818.8358		
已校正的總計	120	215326.9080			

R 平方	變異係數	根 MSE	sqrtchangerate 平均值
0.011718	70.96256	42.64781	60.09903

來源	DF	Anova SS	均方	F 值	Pr > F
VISIT	3	2523.122883	841.040961	0.46	0.7091

圖 6

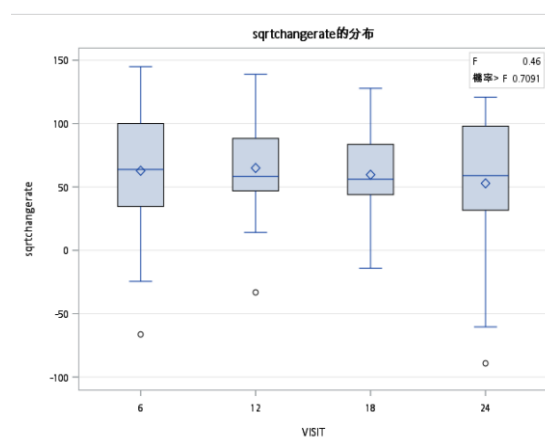


圖 7

由於 p value 並未 < 0.05 ，無法拒絕 H_0 ；因此在統計上每個時間的 *sqrt change rate* 並沒有顯著差異。觀察盒進一步運用 *tukey & scheffe* 檢定可以得出各個時間的 *sqrt change rate* 兩兩互相比較也沒有顯著差異。圖(8)為 *tukey* 檢定，圖(9)為 *scheffe* 檢定，由兩圖也可以看出，每個時段的平均數沒有明顯差異。初步判斷無隨機斜率，但還需要再進一步檢視隨機效果。

Comparisons significant at the 0.05 level are indicated by ***.			
VISIT 比較	平均值間的差異	同時 95% 信賴界限	
12 - 6	2.18	-26.29	30.65
12 - 18	5.28	-23.19	33.75
12 - 24	12.09	-16.37	40.56
6 - 12	-2.18	-30.65	26.29
6 - 18	3.10	-25.60	31.80
6 - 24	9.92	-18.78	38.62
18 - 12	-5.28	-33.75	23.19
18 - 6	-3.10	-31.80	25.60
18 - 24	6.82	-21.88	35.52
24 - 12	-12.09	-40.56	16.37
24 - 6	-9.92	-38.62	18.78
24 - 18	-6.82	-35.52	21.88

圖 8

Comparisons significant at the 0.05 level are indicated by ***.			
VISIT 比較	平均值間的差異	同時 95% 信賴界限	
12 - 6	2.18	-28.80	33.16
12 - 18	5.28	-25.70	36.26
12 - 24	12.09	-18.89	43.08
6 - 12	-2.18	-33.16	28.80
6 - 18	3.10	-28.14	34.34
6 - 24	9.92	-21.32	41.15
18 - 12	-5.28	-36.26	25.70
18 - 6	-3.10	-34.34	28.14
18 - 24	6.82	-24.42	38.05
24 - 12	-12.09	-43.08	18.89
24 - 6	-9.92	-41.15	21.32
24 - 18	-6.82	-38.05	24.42

圖 9

3.2.2 Random effect

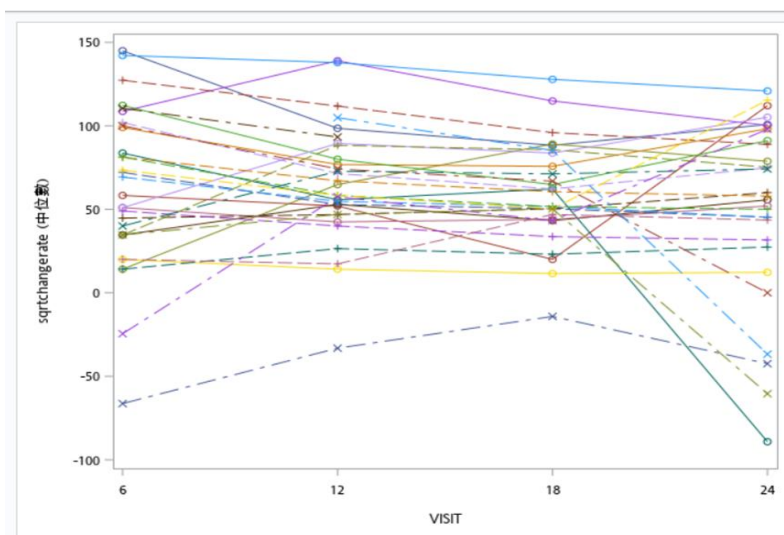


圖 10

GLM 程序					
變異數之固定模型分析的假設檢定					
應變數: sqrtchangerate					
來源	DF	類型 III SS	均方	F 值	Pr > F
VISIT	3	1931.891722	643.963907	0.74	0.5314
SIDCD(Treatment)	29	131998	4551.645140	5.23	<.0001
誤差: MS(誤差)	87	75779	871.024061		

來源	DF	類型 III SS	均方	F 值	Pr > F
Treatment	1	3659.744281	3659.744281	0.83	0.3708
誤差	29.377	130169	4431.007658		
誤差: 0.9672*MS(SIDCD(Treatment)) + 0.0328*MS(誤差)					

圖 11

檢測目的: 確認每個患者反應變數的斜率是否存在明顯差異

H_0 : 不存在隨機效果

H_1 : 存在隨機效果

由圖(11)可知 $p \text{ value} > 0.05$ ，無法拒絕 H_0 ；因此在統計上並沒有顯著的隨機效果。

3.2.3 LMM(線性混和模型)

目的：產生一條方程式方便讀者得知各變數在不同時間下分別對 sqrt change rate 影響量值大小，以利做出合適的決定。

基本假設:

- 假設隨機效果服從常態分佈，均值為零。
- 假設誤差項（殘差）服從常態分佈，均值為零。
- 假設隨機效果在不同層次之間是相互獨立的。
- 假設誤差項彼此獨立，並且與隨機效果獨立。

H_0 : 固定效果項對 *sqrt change rate* 沒有影響

H_1 : 固定效果項對 *sqrt change rate* 有影響

配適統計值		
-2 殘差對數概度		634.7
AIC (越小越好)		638.7
AICC (越小越好)		638.9
BIC (越小越好)		641.6

Null 模型概度比檢定		
DF	卡方	Pr > ChiSq
1	33.96	<.0001

圖 12

固定效果的類型 3 檢定				
效果	分子自由度	分母自由度	F 值	Pr > F
VISIT	3	47	6.11	0.0013
Treatment	1	16	3.13	0.0960
VISIT*Treatment	3	47	5.79	0.0019

圖 13

由圖(12)結果可看出，Null 模型概度比檢定 $p\text{-value} < 0.001$ ，代表在這份模型中，我們可以拒絕虛無假設。換言之，上述五種固定效果整體對 *sqrt change rate* 有顯著的影響。圖(13)則分別細看各個固定效果對 *DAF change rate* 的影響是否顯著。由圖(13)可以看出時間和時間與治療組別의 交互作用對 *sqrt change rate* 有影響，治療組別對 *sqrt change rate* 則沒影響。

固定效果的解法							
效果	VISIT	Treatment	估計值	標準誤差	DF	t 值	Pr > t
Intercept			72.3468	11.4809	16	6.30	<.0001
VISIT	12		-1.2357	9.4438	47	-0.13	0.8965
VISIT	18		-3.8191	9.4438	47	-0.40	0.6878
VISIT	24		-2.7322	9.4438	47	-0.29	0.7736
VISIT	6		0
Treatment		0	-22.3819	25.6903	16	-0.87	0.3965
Treatment		1	0
VISIT*Treatment	12	0	3.1189	21.6375	47	0.14	0.8860
VISIT*Treatment	12	1	0
VISIT*Treatment	18	0	3.3784	21.6375	47	0.16	0.8766
VISIT*Treatment	18	1	0
VISIT*Treatment	24	0	-66.5395	21.6375	47	-3.08	0.0035
VISIT*Treatment	24	1	0
VISIT*Treatment	6	0	0
VISIT*Treatment	6	1	0

圖 14

由圖(14)可得出模型:

$$\begin{aligned} \text{sqrt change rate} = & 72.438 - 1.2357V_{(12)} - 3.819V_{(18)} - 2.7322V_{(24)} - 22.3819T_{(0)} \\ & + 3.1189V_{(12)}*T_{(0)} + 3.3784V_{(18)}*T_{(0)} - 66.5395V_{(24)}*T_{(0)} \end{aligned}$$

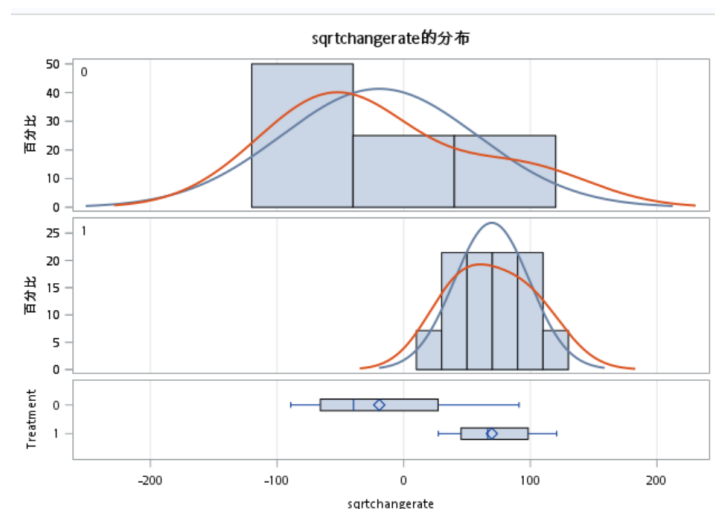
由模型可發現:

隨訪時間 18(24)個月的組別平均每增加 1 單位，sqrt change rate 平均減少 3.819(2.7322)單位，所以推測在 18 到 24 個月之間 sqrt change rate 平均變大。在其他時間下的交互作用平均每增加 1 單位，sqrt change rate 平均略為上升，但在隨訪時間 24 個月的組別和臨床組患者的交互作用平均每增加 1 單位，sqrt change rate 平均卻減少 66.5395 單位。這與每個時間點逐一檢定 treatment 對年變化率的影響結果一致。

3.3 模型結論

treatment 對年變化率有影響，對於每個時間點去檢定 treatment 對年變化率

的影響發現，在 18-24 個月之間用藥的影響最明顯，但根據圖(14)18-24 個月之間，中位數上升但平均數下降，代表資料呈現左偏，原本較輕微的患者其變化率在 18-24 個月有更下降，但多數的變化率在 18-24 個月有上升。



4 結論

在本研究中，我們通過比照前瞻性研究與臨床試驗二期數據，探討了真實世界數據的使用價值與應用前景。由於此臨床試驗藥物為罕見疾病藥物，試驗並無對照組，但透過與前瞻性研究比對結果顯示，真實世界數據在一定程度上能夠反映臨床試驗的結果，提供額外的療效評估。在臨床決策中，真實世界數據可以作為補充資料，提供更全面的視角，幫助制定更個性化和精準的治療方案。然而，真實世界數據的使用也需謹慎考量其固有的偏差和不確定性。應進一步探索如何有效整合真實世界數據與臨床試驗數據，以提高臨床研究和實踐的科學性和可靠性。

5 參考文獻

[1] 真實世界數據與真實世界證據：國際法規觀點及案例(陳紀勳,2022)。

[2] Real-World Data: a brief review of the methods, applications, challenges, and opportunities (2022).

[3] Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of ‘real world’ vaccination outcomes from Israel (2021).

[4] Value and applications of real-world research in drug development-industry perspective (2022).

[5] Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available (2015).

[6] Statistical Considerations on the Use of RWD/ RWE for Oncology Drug Approvals: Overview and Lessons Learned (2023).

[7] The Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Studies (2016).

6 附錄

附錄 1. [法規](#)

附錄 2. [個別資料變數分析](#)

附錄 3. [模型分析報告](#)