



李伯璋署長：

各位同仁大家早安，上次IBM來的時候在講他們global策略，那MSD有討論到他們在全球有做一些clinical trial，因為我們是單一保險人，所以有一些癌症用藥我們很快就有real world data，不過我拜託謝醫師分享的時候，不是在promote廠商的產品，那對我來講是沒有辦法接受的，因為畢竟我們是針對我們健保的一個策略，像我們線上很多醫師都在聽，所以我覺得你們MSD自己在處理這個事情的時候，真的是跟健保署的同仁要先對話，不要想說這次就是進來這樣的，因為有時候你們也知道，我們跟廠商在對話的時候，我們也是很小心，所以說謝醫師今天夾在中間。就像我等一下要去成大演講，要用英文演講一個小時，那副校長他們中午要跟我一起吃飯。所以我覺得在安排一些talk一定會小心的，所以我拜託MSD在處理這個事情也需要學習，尤其對政府公部門對話的時候不要用這個方式。所以等一下我拜託你，你等一下的talk是以我們在台灣，我們要怎麼利用我們健保的一個合作的方式講，不是為了MSD的產品講，好不好，那我們開始。

**謝佳訓醫師：**

署長跟各位長官們大家早，我是林口長庚跟土城醫院的謝佳訓醫師，我是腫瘤科，今天跟各位報告一下那個slide可以先不要看，因為的確就像署長講的，我們其實今天是朝比較學術的地方講，真的不是要promote一個藥，因為我也覺得promote一個藥是不適合的。那因為我是癌症的醫師，當然我知道各位的專長可能不見得只有癌症，但是我可能稍微會在癌症的地方多著墨一點。

那癌症的部分，到底我們要講什麼呢？因為大家一定都知道說，最近這幾年尤其是癌症，它的進展實在太快，快到新藥的出現讓大家都覺得有點誇張，在這個過程當中，到底臨床醫師是不是像以前那個年代一樣，我三年讀一個phase 3 study，就知道我這個藥物臨床有幫助？還是說現在要採取不一樣的方式？等一下一定會講，到底面對這麼快速成長的database，我們到底怎麼去因應，那我快速講下去。

# 目錄

- 01** 背景: 免疫治療
- 02** 新治療的真實效益驗證方法 RCT vs RWE
- 03** 使用RWE分析的優缺點
- 04** 困境與未來
- 05** 摘要與結論

我用幾個部分來分今天的talk，很簡單，沒有很多很硬的東西，因為很硬的東西各位可能比我更專業，因為我是臨床醫師，所以第一個我先介紹一下，什麼是免疫治療，很簡單。第二個到底驗證真實世界的療效，因為我們講真實世界，也就是說臨床試驗他其實是設計的很well design，那些人都是超級好，年紀又不大，然後經濟能力也不錯，所以他進入臨床試驗，狀況都很好，肝腎功能都很正常，可是真實世界不是這樣，因此在台灣的醫師使用這些藥物的時候，就會面對一堆困境，到底我是follow study？還是follow什麼？我們要考慮現在的regulation。

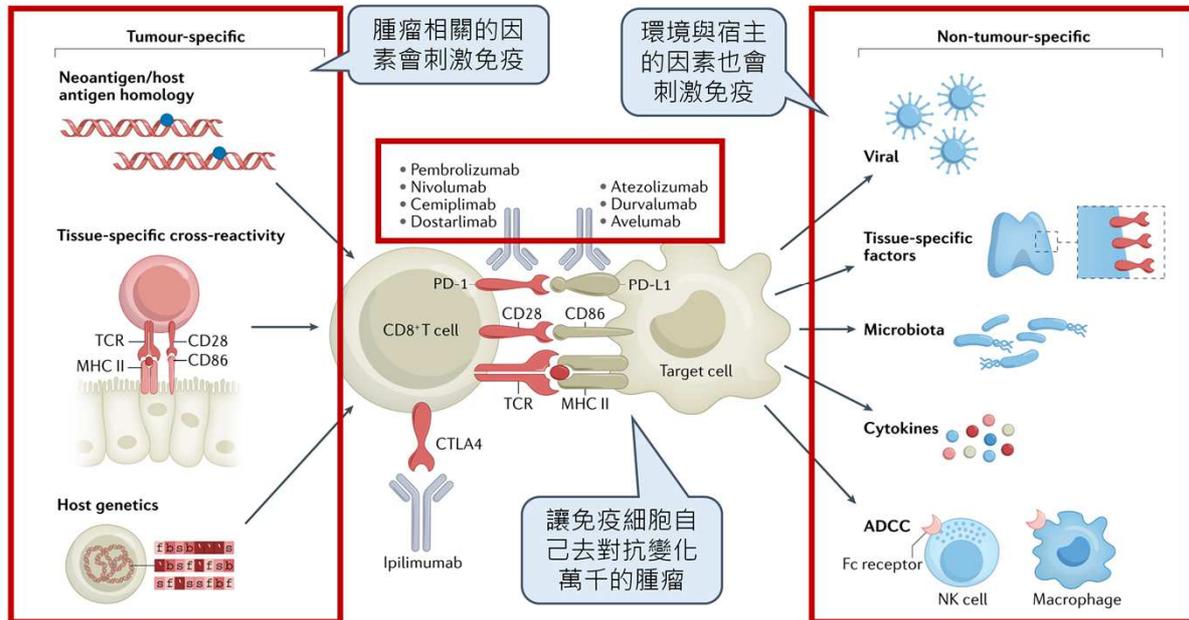
再來第三個，如果我們想要用一種real world evidence，這個東西可能我都還沒有介紹，大家一定有人很熟悉，這個東西到底他有什麼優缺點？再來我介紹一點困境跟未來，尤其是免疫治療，今天不是一個藥，是一類藥，那最後做一個結論。



## **Background: Immune checkpoint Inhibit**

因此第一個部分，我從background開始講。

## Dreams for Fighting Cancer: ONE Effective Immunity



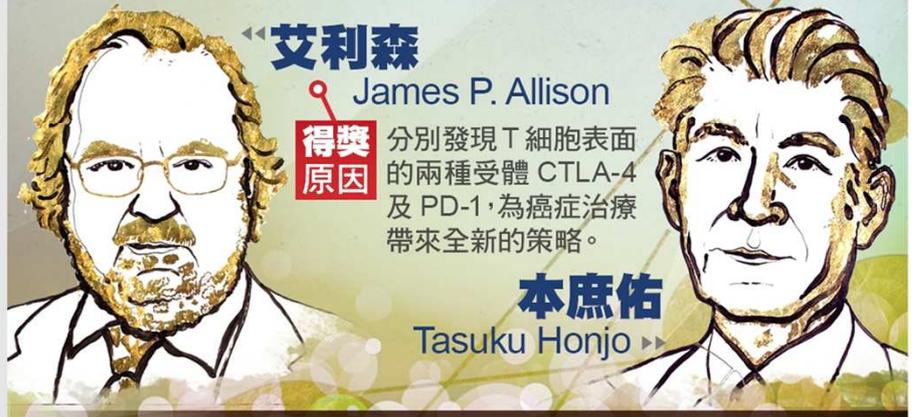
Johnson, Douglas B., et al. *Nature Reviews Clinical Oncology* (2022): 1-14.

這個是一類藥，不是一個藥，那這一類藥是什麼？這張圖看起來有點硬，但是這張圖其實是要告訴我們說，上面的這個字就是第一張的title，在免疫治療出現前200年來，大家都想要做夢，夢說可不可以靠人類免疫力就把癌症打贏，結果200年來都失敗。那這200年來，大家一直不斷努力，一直到大家開始設計一些實驗，開始想一些事情，會不會環境刺激我們的免疫力？會不會腫瘤刺激我們的免疫力？最後他自己去殺癌症？如果有這些蛛絲馬跡湊起來，會不會真的變成一種藥物？結果最後還真的有一類的藥物出來，這一類的藥物呢？叫做免疫抑制劑，PD-1、PD-L1的抑制劑，這很有名，但很有名在哪裡？

# Milestone

## 2018年諾貝爾生醫獎得主

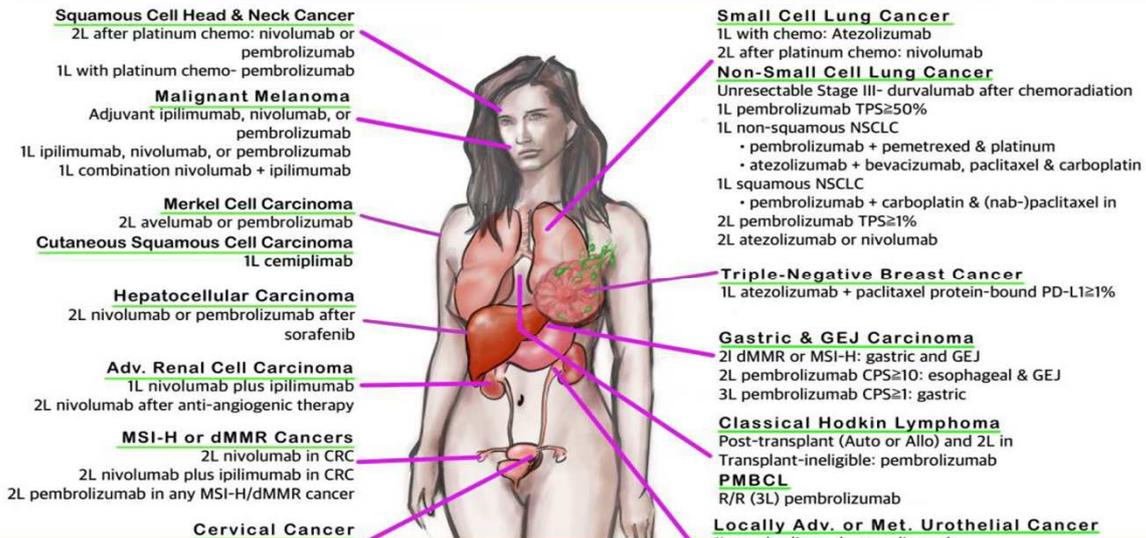
2018 Nobel Prize In Physiology or Medicine



[https://www.upmedia.mg/news\\_info.php?Type=3&SerialNo=49095](https://www.upmedia.mg/news_info.php?Type=3&SerialNo=49095)

這就是建立一個milestone，在癌症的治療裡面，他就是得了諾貝爾獎，這個諾貝爾獎他主要的原因就是回到剛剛第一張的夢想，我們終於可以利用人類的免疫力自己去打癌症，因胃癌太複雜了，不管用什麼藥殺它，它就是會跑，就是會復發。

## U.S. FDA APPROVED IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS



It seems to be true to **apply One Mechanism** for Treating Most Cancers

因此剛剛那個邏輯，就產生了這麼多個臨床上的用途，這麼多個癌症，他用一個mechanism去對打，居然有機會成功，回想一下現在所有的病裡面，有沒有一個mechanism對打所有都成功？很少，就連化療都不是，化療都沒有辦法都殺，所以免疫治療在這個年代是相當重要。

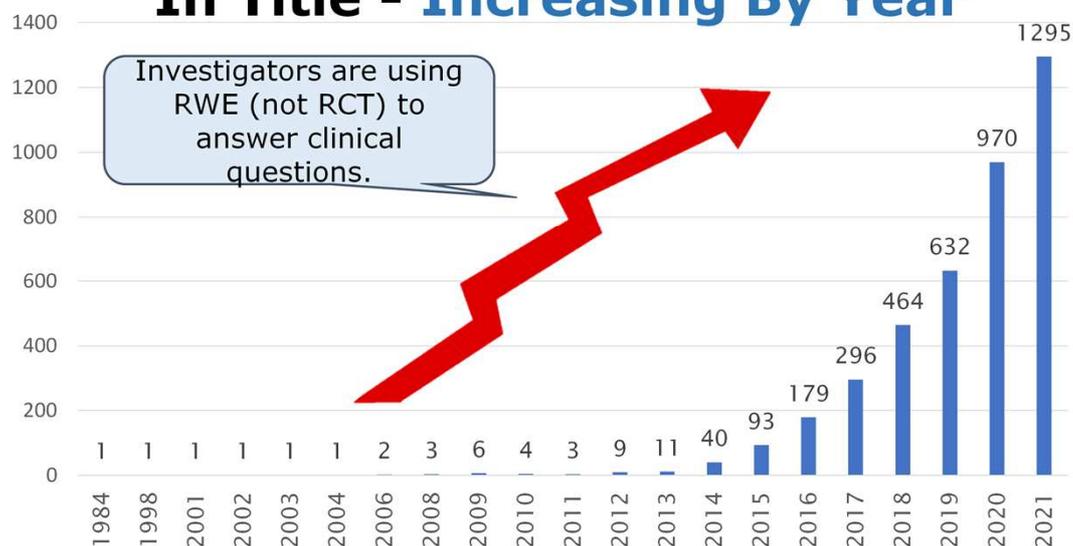


## How to Assess the Real Benefits from Immunotherapies?

Design an ICT-RCT in

再來呢？這是background，如果我們想要回頭來看，臨床試驗可能只有200個，可是台灣那麼多人，或者是日本那麼多人、美國那麼多人、歐洲那麼多人，我們怎麼知道到底我用起來會不會真的有那麼有效？所以過去的研究裡面，有一些是post marketing的survey，他到上市之後再繼續蒐集資料，這個也可以，但是很慢，很慢的狀況下要怎麼樣才可以知道到底有沒有效？那這就有趣了，到底我是設計一個這樣子的免疫試驗來做個RCT，control傳統治療，一個是我使用新藥，可以這樣嗎？可以，但是就很慢，而且 case number可能要幾萬個，這不切實際。

## PUBMED Citations with "Real-world Evidence" In Title - Increasing By Year



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22real-world+evidence%22+>

那不切實際要怎麼辦？有一些方法。這個在real world裡面，這在臨床醫師裡面，不斷看到這種paper，我就會開始想他到底為什麼要這樣做？為什麼他可以這麼做？過去都很少，這幾年來的paper數大量上升，這是real world evidence，real world evidence隨著年限上升，到底為什麼？因為研究者開始慢慢運用我們的健康資料庫，開始使用我們的database，去開始assess說，可不可能利用已經存在的資料庫去回答這類問題，那你手上拿的是300個，你要收3年，我手上拿了三萬人了，三萬人的data可能很快就可以回答那一個問題，雖然我跟你不一樣，你是postdictive，我可能是restrictive，這個design上天生的不一樣，會不會帶來資料使用的限制？

## 21st Century Cures Act



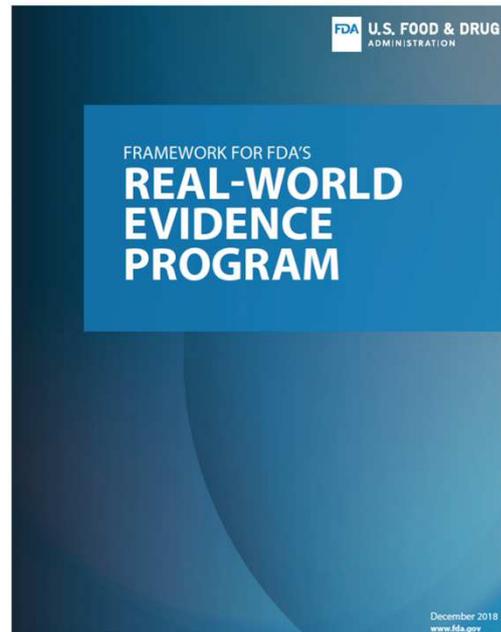
**Other short titles** Helping Families in Mental Health Crisis Reform Act of 2016  
Increasing Choice, Access, and Quality in Health Care for Americans Act

**Long title** An Act to accelerate the discovery, development, and delivery of 21st century cures, and for other purposes.

**Enacted by** the 114th United States Congress

### Citations

**Public law** [Pub.L. 114–255 \(text\)](#) [\(PDF\)](#) [PDF](#)



[https://en.wikipedia.org/wiki/21st\\_Century\\_Cures\\_Act#Electronic\\_health\\_records\\_information\\_blocking](https://en.wikipedia.org/wiki/21st_Century_Cures_Act#Electronic_health_records_information_blocking)  
<https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf>

9

其實不會，你看paper發表這麼多你就知道，可是paper是paper，到底是不是有用？到底有沒有人這麼用？這個故事就要說到這個，這個很多專家一定都知道。

這是21世紀的cure act，就是美國立法，國家來固定補助的一個政府單位NHI，他可以有固定的funding去做這件事，他去做這什麼事？他去做real world evidence的研究，他要把它用到各個地方去，不管是結合新藥發展，還是快速的知道他的efficacy還是知道毒性，他通通想要利用這個計畫來做，這個是非常好的。

那或許未來還可以有一個穿戴式裝置的資料可以一起分析，這就是可能未來世界的database會比我們想像的還要更加的豐富。

## Definitions from FDA's RWE Framework

RWE可以來自於多個管道，如電子病歷、健康保險(claims and billings)資料，手機健康資訊，問卷調查等。就是不來自於隨機分派試驗(RCT)。

### Real-world data (RWD)

- Data relating to patient health status and/or the delivery of health care **routinely collected from a variety of sources**

### Real-world evidence (RWE)

- Clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a **medical product** derived from analysis of RWD

剛剛講那麼多次，這個RWE是什麼？這個有定義。這個定義是什麼呢？先從RED開始，這個是data，data就raw data，raw data就是你存進去一筆一筆但不知道它要幹嘛，可是分析完就變evidence了，我們分析完他就是有證據的，所以很簡單，可是這裡藏著一個定義上有趣的地方。

他告訴你，這是routinely collected from a variety of sources，這是什麼意思？就是他根本不是從一個固定的位置，他可能可以很多地方來的data，而且是routine去collected，不是我現在要collected，現在在才collected，是已經collected一段時間，所以這是一個database的概念，那他可以從電子病歷來，可以從健康保險的資料庫來，可以從手機的健康資料庫來，甚至可以從問卷調查來，但是他就是不是RCT來的，RCT就是我們講的，一組A、一組B，兩個要比較，兩組都要一樣才可以比，這就是傳統的試驗，但它就是不走這條路，這跟我們認知完全不一樣，所以各位專家在這裡，我們大家注意一下，接下來講的都不是這個傳統的隨機分派的試驗。

## RWE Case Examples to Help US National Actions

### Smoking

- Death certificate & hospital data
- Rate of lung cancer deaths among heavy smokers (men) was 20 times higher than for non-smokers.

*Use of real-world data led to national stop-smoking efforts*

### Reyes Syndrome

- Registry data
- Over 90% of children afflicted with Reye's syndrome had recently used aspirin

*Successful reduction/elimination of baby aspirin use and dramatic reduction in frequency of Reye's syndrome provided convincing evidence aspirin was a cause*

花很少前有很大  
貢獻的RWE

### Beta Blockers & Heart Attacks

- Electronic medical records
- Beta Blockers use linked to 40% reduction in death after a heart attack

*Led to the use of beta blockers in heart attack patients as standard practice*



<https://nationalhealthcouncil.org/events/real-world-data-real-world-evidence-101/>

11

到底它有什麼真實的用處？為什麼美國人在國家立法做這件事？我們先舉幾個例子好了，這個是我上這個網頁去聽了一下他們的演講，他們做了很多program去education。

第一個是做抽菸的研究，抽菸到底會不會跟死亡有關係？他拿什麼？拿不用錢的，拿死亡證明跟醫院的資料，發現原來有抽菸跟沒有抽菸真的死亡率大增，這個感覺真的不用很多錢，就是找人助理我們就做完了。

再來呢？這個Reyes syndrome最早也是，小孩吃阿斯匹靈，跟沒有吃阿斯匹靈，發現他發生嚴重的併發症，那就代表RWE在這裡好像發揮了很大的用處，這就跟我們傳統去分析醫院的資料故事很像，我們就把這病人收下來，然後就分析，可是對不起，我現在講的都是幾十萬人、幾百萬人的database，不是像我們醫院分析200個、100個，那個scale差太多了。

第三個他又發現beta blocker跟心臟病的一個關係，這些研究他都是由資料庫發起，從real world evidence，絕對不是我給他一組抽菸、一組不抽菸，一組小孩給他吃阿斯匹靈、一組小孩不給他吃阿斯匹靈，這完全不合理嘛，這是不可能做臨床試驗的，所以他就運用database來解決這問題。

我要講的這就是美國政府認為，這個東西對他們的國民健康有幫忙，所以他改變他國家政策。

## Why is RWE or RWD so Important?



- 因為傳統研究的資料庫中，缺少了在健康照護系統(醫院)以外的真實因子，那些會影響感受、滿意度、經驗與治療結果的因子。

**RCTs**嚴謹控制條件，但真實世界無法控制

<https://nationalhealthcouncil.org/events/patient-centered-real-world-evidence-consensus-recommendations-use-cases/>

12

我用簡單的圖介紹這兩個差異，RCT就是這樣，每個受試者都一模一樣，RWD就是有人站著、有人躺著、有人老、有人小、有人生病，都是不一樣的，這些data某種程度上，只要個案夠多，他的隨機分派就可以把bias忽略，所以在這麼大database下，你是可以得到一個科學的證據的，理論基礎就在這裡，那非常好，那我們台灣有沒有這個？有，我們有很多，那等一下我們再來講，那為什麼美國人現在從國家開始發起做這件事？除了臨床上需求，還有研究需求之外，他們發現，我們以前做試驗的時候，常常control ABCD，EFGH就沒有control，對不對？他沒有control的東西難道不重要嗎？當時的科學認為不重要，可是未來才發現重要，因為他做出來兩個臨床試驗結果相反，很多時候都是這樣，phase 3 study、A跟B study，竟然相反的多的是，遇到這種狀況，你就會發現，原來你們都忽略重要的因素，重要的因素是什麼？後面這些，那甚至跟醫師有關係，醫師的經驗、醫師的掌控，開刀的那隻手，這個東西都不是臨床實驗可以control的。

因此越來越多人發現，我們不能用RCT去解決事情，可能要大data，要real world去解決，那因此簡單說，嚴格控制條件跟真實世界是無法控制的，這個是完全不一樣的概念，所以今天講的東西完全不一樣。

## RWD Characteristics (1) : Include Key Stakeholders



“Include key stakeholders (patients, caregivers, clinicians, clinical administrators, HTA/payers, regulators, manufacturers) in designing, conducting, and disseminating Hypothesis Evaluating Treatment Effectiveness studies”

- Berger ML, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. doi:10.1002/pds.4297

有好的**Key Stakeholders**可以促進相當好的研究

How can researchers apply insights gathered through patient engagement to enhance real-world data studies?

<https://nationalhealthcouncil.org/events/patient-centered-real-world-evidence-consensus-recommendations-use-cases/>

13

那到底這個東西，很多研究學者對他非常有興趣，所以他們也對健保這部份非常有興趣，這些資料庫呢？他需要你有很多的key stakeholders，也就是說，你必須有很多的 data 輸入點了，你有很多單位把data送進來，比如說我們資料庫，有藥品的資料，有這個lab data、住院資料、死亡資料，這就是有不同的data input，但是我們當然沒有手機的資料庫，沒有他平常消費的資料庫，但是這些東西在 real world研究學者來說都是重要的寶貝，所以他們不斷的想要去收集這些東西，所以他們會找這個手機公司、google、apple、facebook，所以這個年代 data 就是力量，你有越多data，你就可以玩RWE。

## Traditional RCTs

- **Randomization** supports strong causal inference
- **Blinding** supports strong causal inference
- **Appropriate enrollment criteria** assures patients have the target condition
- A **well-constructed endpoint** that allow RCTs to determine if the purported effect of the drug is observed, and that effect is meaningful to patients
- **Reliable data** is collected and transferred into the analysis datasets

## Utilizing RWD to Generate RWE

- **Data infrastructure** that collect and analyze RWD
- **Randomization methods** adapted to investigational sites
- **If blinding needed** – adapted to practices, such as central dispensing to patients
- **Simpler monitoring** focused on endpoints that matter, but collected reliably
- **Endpoints utilizing digital tools**, in-home collection
- **Decentralized** study sites that bring in patients across a broader spectrum

### RWD Characteristics (2) : Essential Structures

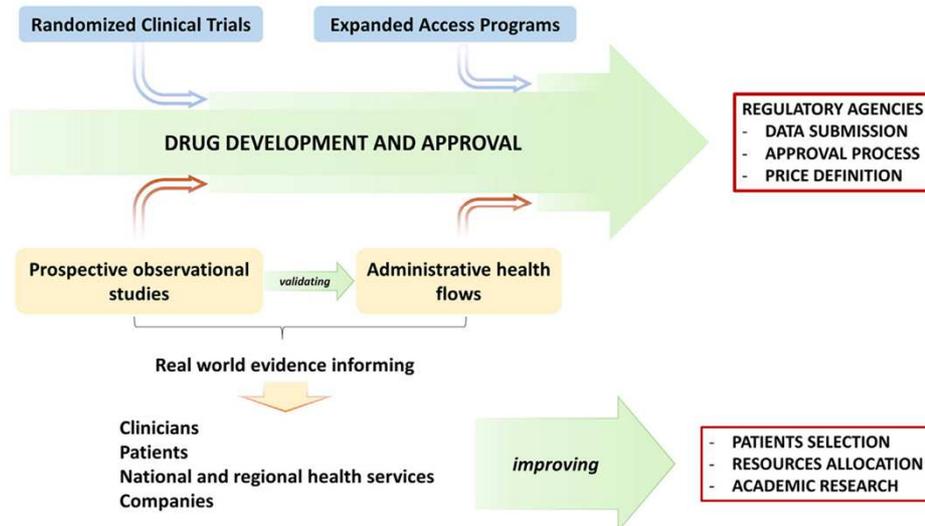
14

但是我們現在，我只講臨床，我只講癌症，那臨床、癌症到底RWD有那麼簡單嗎？有講的那麼簡單就是data收一收就可以分析了嗎？沒有那麼簡單，因為RWD其實有一些嚴格的做法。

第一個，你不是隨便的data都可以做，你也要有一個 data 的 infrastructure 要存在的，這個structure不是說收三年我就可以分析了，你還是有一個routine、固定、有一個criteria。

第二個，你這個方法也是可以randomization，這裡面也可以做randomization，也可以做propensity score matching，也可以做，然後blinding，就是你在組別裡面要分類的時候，你還是可以作組內分類，simpler monitoring，就是你後面要追蹤很多人、很多事情的時候，你必須要自己原來就要追蹤的一個節點，死亡或者是疾病惡化什麼的，你要追蹤。然後重點是decentralized，這個database並不是一個center出來，所以如果這個database來自一家醫院，是不會被接受的，所以我們健保資料庫有來自一家醫院嗎？不是。來自一個體系嗎？不是。所以它超級符合decentralized。

## RWE Can help Improve Patient Selection and Resource Allocation

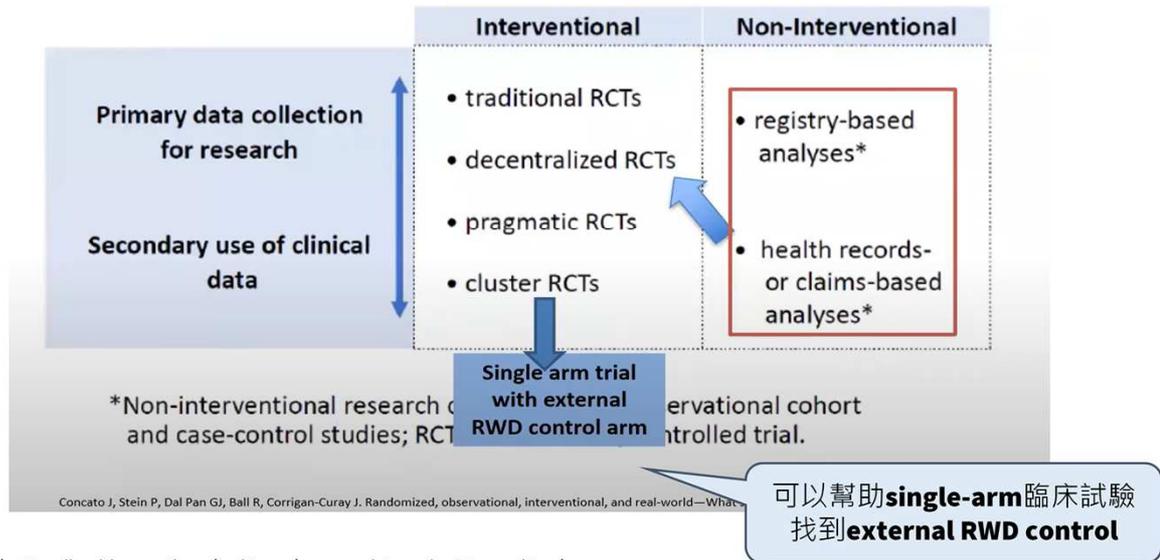


Pasello, Giulia, et al. *Cancer treatment reviews* 87 (2020): 102031.

15

在這樣的狀況下，美國人想，我要怎麼把這個東西用到極致。第一個，如果我把這個patient selection未來，我要選對哪些人，要給他什麼治療，這是醫師思維，A病人給他A治療，B病人給他B治療，可是他們都是同一個C這個病，那我怎麼把它分開？我要data，所以這個data告訴我怎麼選，就要靠這樣的data，除了臨床試驗去回答我之外，如果沒有的，我也許就應該利用real world evidence去回答，然後選到最好的病人給他precision medicine，所以其實美國人想要把它用到precision medicine，講白一點是這樣。

# Broadening The Utility of RWE



再往深一點的延伸，RWE真的只能做這樣嗎？只能 data 分析？只能幫病人說，找factor，可是我還是要驗證，我還是要做一組看做完會不會好。果然他們就真的想到怎麼做了，把RWE做出來之後，也許某些臨床試驗就不用像以前那樣子做了，以前那樣做是要control組，可是現在如果你在FDA他可以接受有一個叫cluster的RCT design，這個RCT design像RCT，可是他control根本就是RWE，他是RWD data，就來prove control組了，這個是一個很破天荒的设计，因為過去不能接受，過去沒辦法接受這樣做，所以他可不可以做前瞻性試驗？可以的，所以RWE其實用處很大，所以未來我們的database可不可以propose出一個給國際藥廠，你要這個條件，我有這樣子的data給你當control，可以的，這個東西甚至可以變成一個postdictive的一個角色。

# 目錄

- 01** 背景: 免疫治療
- 02** 新治療的真實效益驗證方法 RCT vs RWE
- 03** 使用RWE分析的優缺點
- 04** 困境與未來
- 05** 摘要與結論

講遠了，講到這裡RWE的用處已經很多了，可是到底怎麼用？



## **Examples of Immune checkpoints inhibitors from RWE?**

我們來講一講例子好了。

**ELECTRONIC HEALTH RECORDS**

**Real-World Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors in the Veterans Affairs System**

Jennifer La, PhD<sup>1</sup>; David Cheng, PhD<sup>2,3</sup>; Mary T. Brophy, MD, MPH<sup>1,4</sup>; Nhan V. Do, MD<sup>1,4</sup>; Jerry Nathanael R. Fillmore, PhD<sup>1,3,5</sup>

**13,276人使用過ICI**

使用有五百萬人資料的榮民醫療系統 (但並非美國全民)

**11,888人使用過ICI且有串連死亡追蹤時間**

**7 cancers with different combinations + scenarios**

**PURPOSE** Increasingly broad patient groups are being treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in clinical practice, but few studies have assessed their usage and outcomes in large, comprehensive real-world cohorts. We identified patients who received ICIs in the Veterans Affairs (VA) health care system and described patient characteristics and survival outcomes across multiple indications.

**METHODS** We conducted a retrospective analysis using electronic health record data from nationwide. Overall survival (OS) from time of ICI initiation for key indications was estimated by Kaplan-Meier method. We also stratified OS by frailty status, as defined by a surrogate index developed in VA data. For select indications, we further compared outcomes to historic and concurrent control patients treated with standard-of-care regimens at the VA.

**RESULTS** We identified 11,888 patients who were treated with ICIs and determined the cancer type and indication for which they were treated. The cohort is enriched for patient groups that are under-represented in pivotal clinical trials (PCTs), including older, non-White, and/or higher disease burdened patients. Generally, OS observed in the VA cohort is lower than that reported in PCTs. After stratifying VA patients by frailty status, OS among nonfrail patients is more similar to OS reported in PCTs for some indications. Compared with internal VA control cohorts, patients treated with ICIs generally exhibited longer OS for all indications considered.

**CONCLUSION** This study describes ICI outcomes across multiple tumor types in a real-world population at the VA. For most indications, real-world survival outcomes are observed to be lower than those reported in PCTs, but patients receiving ICIs still achieve longer survival.

JCO Clin Cancer Inform 4:918-928. © 2020 by American Society of Clinical Oncology

La, Jennifer, et al. JCO clinical cancer informatics 4 (2020): 918-928

Cancer Type	n	Treatment Combination	n
NSCLC	6,070	Pembro 1L	1,046
		Pembro + platinum	472
		Pembro post-platinum	2,941
		Other indication	1,611
Melanoma	1,706	Nivo 1L	577
		Other indication	1,129
RCC	961	Ipi + nivolumab	70
		Post-TKI	728
		Other indication	163
SCCHN	810	Post-chemotherapy	668
		Other indication	142
Urothelial	763	Pembro 1L	144
		Post-chemotherapy	442
		Other indication	177
HCC	533	Post-TKI	420
		Other indication	113
Other	1,045		

第一個我先舉個例子，這個例子是來自於這個JCO clinical cancer informatics，2020年發表的，字太多了，大家不用認真看。簡單說，它有五百萬人，題目就告訴你，它是來自於榮民的醫院系統，美國榮民的醫院系統很大，他有五百萬人的 database，可是不是全美，五百萬跟我們資料庫比還是少，但是他有五百萬也不錯囉，可是絕對不是全美國人，所以它題目就告訴你，我是這個system，不是American，不是united state，它是這個系統，很好，它有限制，有宣稱自己的system，就是這個system而已，我沒辦法講別的事，為什麼？等一下我要講它一個缺點。

那它總共有11,888人使用過免疫治療，很多，超級多，2020年發表他們就用過那麼多了，而且他有追蹤時間，這個對健保資料庫來說很難嗎？不會，一點都不難，然後他有7種癌症，我們有嗎？有，我們超過。然後他有不同的combinations加scenario，對，有的是開刀前用的，有的是開刀後用的，有的是當第一線用，有的當第二線用，不同的節點就對了。

## Results 1- 呈現Real-world basic characteristics

La, Jennifer, et al. *JCO clinical cancer informatics* 4 (2020): 918-928.

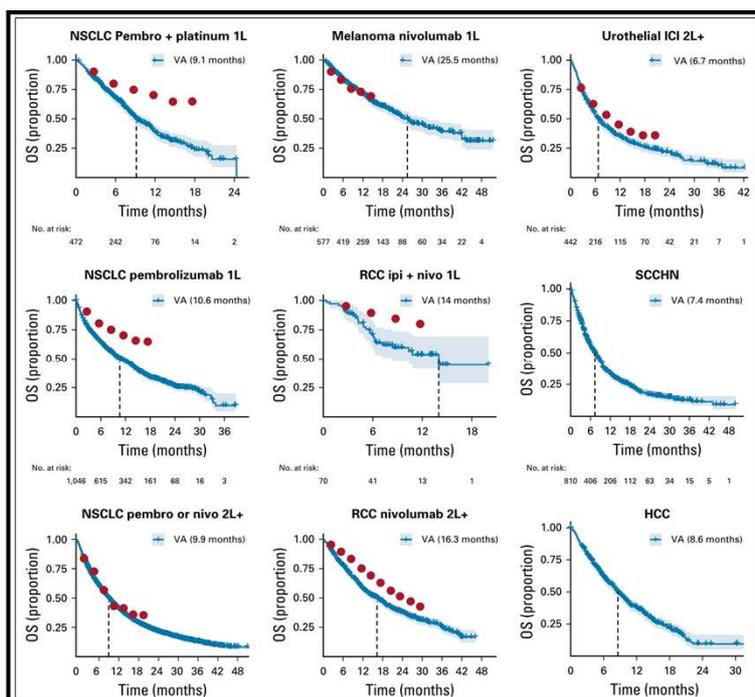
Characteristic	Overall	NSCLC	Melanoma	RCC	SCCHN	Urothelial	HCC	Other
No.	11,888	6,070	1,706	961	810	763	533	1,045
Age, years								
<50	230 (1.9)	52 (0.9)	99 (5.8)	18 (1.9)	17 (2.1)	8 (1.0)	1 (0.2)	35 (3.3)
50-59	1,151 (9.7)	569 (9.4)	186 (10.9)	106 (11.0)	97 (12.0)	40 (5.2)	45 (8.4)	108 (10.3)
60-64	1,866 (15.7)	954 (15.7)	216 (12.7)	146 (15.2)	146 (18.0)	106 (13.9)	146 (27.4)	152 (14.5)
65-69	3,430 (28.9)	1,829 (30.1)	423 (24.8)	279 (29.0)	256 (31.6)	189 (24.8)	186 (34.9)	268 (25.6)
70-79	4,098 (34.5)	2,167 (35.7)	534 (31.3)	331 (34.4)	251 (31.0)	303 (39.7)	125 (23.5)	387 (37.0)
≥ 80	1,113 (9.4)	499 (8.2)	248 (14.5)	81 (8.4)	43 (5.3)	117 (15.3)	30 (5.6)	95 (9.1)
Treatment start year								
< 2015	378 (3.2)	4 (0.1)	358 (21.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	15 (1.4)
2015	816 (6.9)	500 (8.2)	230 (13.5)	43 (4.5)	17 (2.1)	7 (0.9)	3 (0.6)	16 (1.5)
2016	2,011 (16.9)	1,102 (18.2)	274 (16.1)	269 (28.0)	160 (19.8)	114 (14.9)	16 (3.0)	76 (7.3)
2017	2,888 (24.3)	1,527 (25.2)	306 (17.9)	234 (24.3)	246 (30.4)	257 (33.7)	98 (18.4)	220 (21.1)
2018	4,311 (36.3)	2,224 (36.6)	408 (23.9)	320 (33.3)	278 (34.3)	288 (37.7)	311 (58.3)	482 (46.1)
2019	1,484 (12.5)	713 (11.7)	130 (7.6)	95 (9.9)	109 (13.5)	96 (12.6)	105 (19.7)	236 (22.6)
Male	11,552 (97.2)	5,866 (96.6)	1,657 (97.1)	948 (98.6)	798 (98.5)	753 (98.7)	530 (99.4)	1,000 (95.7)
Frail	7,574 (63.7)	3,990 (65.7)	760 (44.5)	656 (68.3)	588 (68.9)	531 (69.6)	363 (68.1)	716 (68.5)
Charlson score								
0	106 (0.9)	53 (0.9)	26 (1.5)	7 (0.7)	6 (0.7)	9 (1.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
1-2	3,577 (30.2)	1,623 (26.8)	731 (43.1)	260 (27.1)	316 (39.3)	215 (28.4)	106 (20.0)	326 (31.3)
3-4	5,537 (46.8)	3,029 (50.0)	692 (40.8)	430 (44.9)	345 (42.9)	315 (41.6)	251 (47.3)	475 (45.6)
≥ 5	2,623 (22.1)	1,352 (22.3)	246 (14.5)	261 (27.2)	137 (17.0)	218 (28.8)	172 (32.4)	237 (22.8)
Race								
White	9,154 (77.0)	4,433 (73.0)	1,564 (91.7)	770 (80.1)	619 (76.4)	645 (84.5)	336 (63.0)	787 (75.3)
Black or AA	1,994 (16.8)	1,279 (21.1)	32 (1.9)	115 (12.0)	132 (16.3)	82 (10.7)	162 (30.4)	192 (18.4)
NH or PI	72 (0.6)	35 (0.6)	10 (0.6)	9 (0.9)	2 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.9)	10 (1.0)
AI or AN	59 (0.5)	30 (0.5)	7 (0.4)	6 (0.6)	7 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.5)
Asian	40 (0.3)	24 (0.4)	5 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.6)	1 (0.1)
Unknown	569 (4.8)	269 (4.4)	88 (5.2)	58 (6.0)	47 (5.8)	31 (4.1)	26 (4.9)	50 (4.8)
Ethnicity								
Not Hispanic or Latino	11,114 (93.5)	5,745 (94.6)	1,603 (94.0)	863 (89.8)	753 (93.0)	720 (94.4)	465 (87.2)	965 (92.3)
Hispanic or Latino	439 (3.7)	162 (2.7)	43 (2.5)	72 (7.5)	34 (4.2)	25 (3.3)	57 (10.7)	46 (4.4)
Unknown	335 (2.8)	163 (2.7)	60 (3.5)	26 (2.7)	23 (2.8)	18 (2.4)	11 (2.1)	34 (3.3)

20

沒關係，我們看懂這個就好，我知道你要怎麼分析了。這一張字也很多人我們不用看，簡單說，他這個 database 很自然用膝蓋就可以產出一個 table 1，這個 table 1 是什麼？就是 basic 的 characteristic，所以有夠簡單，幾歲、男生、女生、有沒有結婚、有沒有抽煙，這用膝蓋就產出的 table，而且一定要，這個很重要，而且絕對是最容易拿到的。

## Results 2- 呈現不同 癌、不同 線、不同組 合的PFS (疾 病惡化期)

La, Jennifer, et al. *JCO clinical cancer informatics* 4 (2020): 918-928.

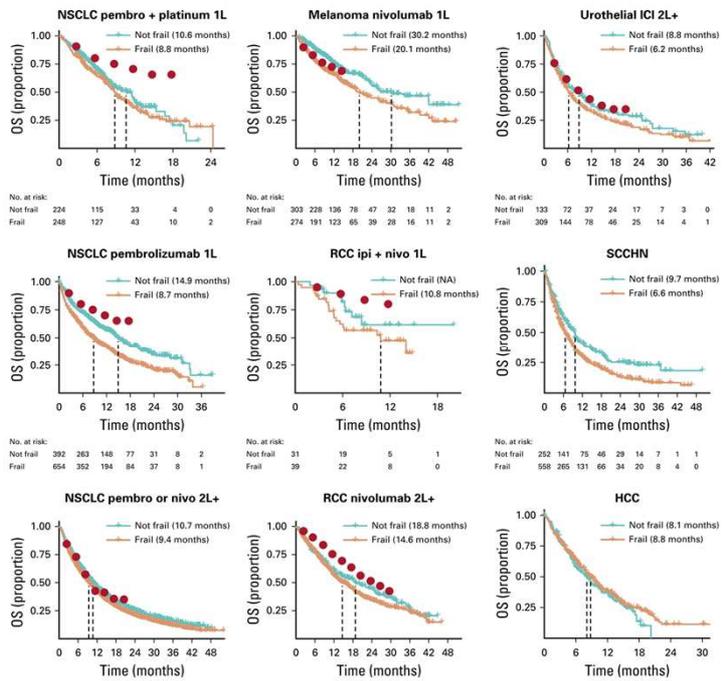


21

第二個就難了，因為第二個跑這個data，你除了分組清楚之外、治療清楚之外，你還有存活的data，你還有節點的data，這個對臨床醫生來說很簡單，因為我就是這樣收，可是這對大data來說，你的data怎麼收的就有困難，我們的癌登資料庫有這個嗎？有缺，其實有缺，一線、二線只有第一次惡化時間，沒有這個data，所以我們運用data的時候要知道我們data的限制，所以如果在real world data，它反而做得不錯，對不對？它一線、二線、惡化全部記錄了，這個蠻厲害的。

### Results 3- 呈現不同癌、 不同線、不同 組合的OS (整 體存活期)

La, Jennifer, et al. *JCO clinical cancer informatics* 4 (2020): 918-928.



最後死亡的時間記錄了，所以它可以告訴我，它這個table是要回答我什麼，大家都不用看細節，它只要講一個結論，免疫治療，就是PD-1，我剛剛破題的這類藥物，它對於這七種癌，到底有沒有影響它的存活？

## Multivariate and Univariate Cox Model Relative to Historic Controls

Indication	Treatment	Historic Reference	Univariate		Multivariate	
			HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
NSCLC 1L	Pembrolizumab	Platinum doublet	0.641 (0.561 to 0.732)	< .001	0.625 (0.546 to 0.715)	< .001
	Pembrolizumab + platinum	Platinum doublet	0.635 (0.503 to 0.801)	< .001	0.619 (0.489 to 0.782)	< .001
NSCLC 2L+	Pembrolizumab or nivolumab	Docetaxel	0.671 (0.623 to 0.722)	< .001	0.639 (0.592 to 0.69)	< .001
RCC 1L	Ipilimumab + nivolumab	Targeted therapy	0.507 (0.252 to 1.017)	.056	0.507 (0.252 to 1.019)	.057
RCC 2L+	Nivolumab	Everolimus	0.641 (0.524 to 0.784)	< .001	0.61 (0.497 to 0.75)	< .001
Urothelial 2L+	ICI	Chemotherapy	0.801 (0.646 to 0.993)	.043	0.722 (0.573 to 0.909)	.006
Melanoma 1L	Nivolumab	Chemotherapy	0.263 (0.195 to 0.355)	< .001	0.278 (0.204 to 0.379)	< .001

**It has limitations to guide or prove indications because of database limitations (predominantly male, frailty to receive chemo, etc..)**

他要講這個結論，那結論完之後，你還是要做multivariate的驗證，才不會說，很多factor你只跑一張給我看，不合理，他一定要把所有factor都納進來，那我才可以告訴你說，這是不是independent factor。

這個table告訴我們一個很簡單的結論，如果我把不同的癌症，第幾線這麼簡單的分類就好了，這個字是肺癌，這個是腎細胞癌，這是泌尿道癌，這是黑色素瘤，1L就是第一線，2L就是二線。

第一線、第二線看起來，在治療上面p-value小於0.05的比例蠻高的，也就是說，他把其他都挑掉了，把有意義的列出來，代表他講一句話是什麼？免疫治療，在我們剛剛講前面那個概念，它是跨時代的發明，它在這些癌症真的跨癌別的證明它的效果，而且是RWE證明，而不是prospective study，prospective study我們不缺，可是它一萬個人的data很少，我不會有一個RCT是一萬人的，不可能，所以RWE的角色重不重要？非常重要。

ORIGINAL RESEARCH

## IFCT-1502 CLINIVO: real-world evidence of long-term survival with nivolumab in a nationwide cohort of patients with advanced non-small-cell lung cancer<sup>☆</sup>

O. Molinier<sup>1</sup>, B. Besse<sup>2,3</sup>, F. Barlesi<sup>4,5</sup>, C. Audigier-Valette<sup>6</sup>, S. Friard<sup>7</sup>, I. Monnet<sup>8</sup>, G. Jeannin<sup>9</sup>, J. Mazières<sup>10</sup>, J. Cadranet<sup>11,12</sup>, J. Hureauux<sup>13</sup>, W. Hilgers<sup>14</sup>, E. Quoix<sup>15</sup>, B. Coudert<sup>16</sup>, D. Moro-Sibilot<sup>17</sup>, E. Fauchon<sup>18</sup>, V. Westeel<sup>19</sup>, P. Brun<sup>20</sup>, A. Langlais<sup>21</sup>, F. Morin<sup>22</sup>, P. J. Souquet<sup>23</sup> & N. Girard<sup>3,24\*</sup>

<sup>1</sup>Pneumology, Centre Hospitalier Du Mans, Le Mans; <sup>2</sup>Cancer Medicine Department, Gustave Roussy, Villejuif; <sup>3</sup>Paris-Saclay University, Orsay; <sup>4</sup>Aix Marseille University, CNRS, INSERM, CRCM, Marseille; <sup>5</sup>Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif; <sup>6</sup>Pneumology Department, Centre Hospitalier Toulon Sainte-Musse, Toulon; <sup>7</sup>Hopital Foch, Chest Department, Suresnes; <sup>8</sup>Pneumology Service, CHI Créteil, Créteil; <sup>9</sup>Pneumology Service, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand; <sup>10</sup>Pneumology Service, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Hôpital Larrey, Pôle Voies Respiratoires, Toulouse; <sup>11</sup>Pneumology Service, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon, Paris; <sup>12</sup>Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, GRC n04, Theranoscan, Paris; <sup>13</sup>Pôle Hippocrate, CHU d'Angers, Angers; <sup>14</sup>Medical Oncology, Sainte Catherine Cancer Institute, Avignon Provence; <sup>15</sup>Pneumology Service, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg-Unistra, Strasbourg; <sup>16</sup>Medical Oncology Department, Centre Georges-François Leclerc, Dijon; <sup>17</sup>Pneumology and Thoracic Oncology Department, CHU Grenoble-Alpes, La Tronche; <sup>18</sup>Pneumology Service, CHI, Saint-Julien-en-Genevois; <sup>19</sup>Pneumology Service, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Besançon; <sup>20</sup>Pneumology Service, CH de Valence, Valence; <sup>21</sup>Biostatistic Department, French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT), Paris; <sup>22</sup>Clinical Research Unit, French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT), Paris; <sup>23</sup>Pneumology Service, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite; <sup>24</sup>Institut du Thorax Curie-Montsouris, Institut Curie, Paris, France

因此免疫治療在這裡，已經用RWE暴露它的角色。第二個我們再來看，剛剛是美國的，這是法國的。

## FCT 1502-CLINIVO study

- **A retrospective study** of patients who received nivolumab as part of the French expanded access program (Autorisation Temporaire d'Utilisation) that took place from January 2015 for squamous, and June 2015 for non-squamous NSCLC, until August 2015.
- **Nivolumab (3mg/kg every 2 weeks)** was available upon physician request after the failure of at least one prior line of platinum-based chemotherapy.
- A total of 1946 patients were included in this program.
- The study was **approved by the Protocol Assessment Committee of the French Respiratory Medicine Society** on 15 June 2016, the Consulting Committee for Information Technology on Health Data on 12 July 2016, and the National Commission on Informatics and Liberties on 28 December 2016.
- The study was **registered in ClinicalTrials.gov database** under the ID **NCT02933346**.

Molinier, O., et al. *ESMO open* 7.1 (2022): 100353.

25

這個法國的study，它叫FCT 1502，名字太長了，不要念，不要管它，簡單說它是retrospective，也就是說它是一個登記，retrospective就對了，那也很簡單，跟我們免疫治療很像，就是retrospective。

retrospective完了之後，過一陣子，他這個是剛好有一個廠商提供他，不管怎麼樣，反正就是一個trial，是一個可以去申請，有點像n值這樣的trial，你就register我就可以給你藥，那這個藥給了很多人，這裡不是說我要收就收，我要列這兩條是因為它還是有regulation的，你還是要經過正式的protocol報告、審核、同意，之後在clinicaltrials.gov上登錄，這樣才是合格的一個流程，所以這個不是我們平常可以隨便一個資料庫就可以拿來做的。

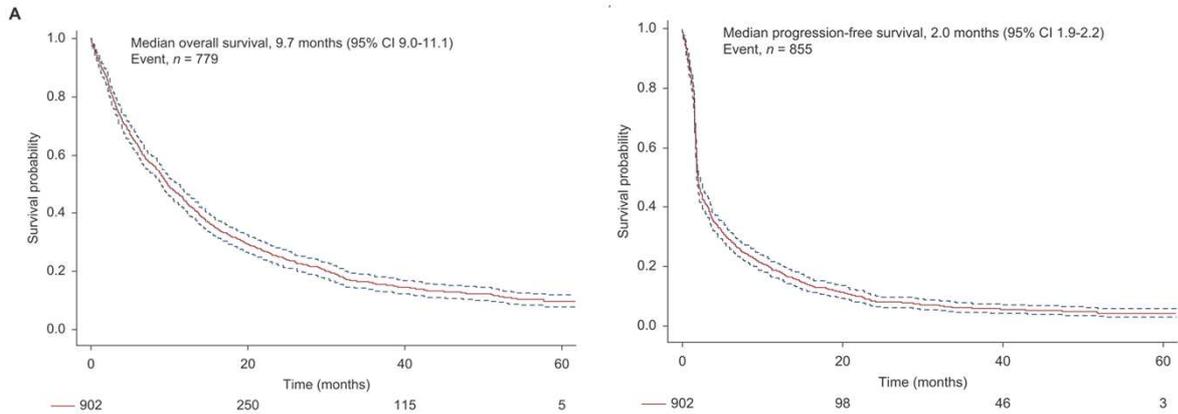
## Characteristics of the 902 patients who received nivolumab enrolled in the IFCT 1502-CLINIVO study

			Squamous (n = 317)	Non-squamous (n = 585)	Total (N = 902)
Sex	F	n (%)	58 (18.3)	214 (36.6)	272 (30.2)
Age (years)		Median	66	63	64
		Range	(36.4-86.6)	(34.1-88.2)	(34.1-88.2)
Smoking	Never smoker	n (%)	18 (5.7)	88 (15.1)	795 (88.2)
	Smoker	n (%)	299 (94.3)	496 (84.9)	106 (11.8)
Number of pack-years		Median	40	35	40
		Range	(1-130)	(0.3-132)	(0.3-132)
Number of prior lines	1	n (%)	80 (25.2)	163 (27.9)	243 (26.9)
	2	n (%)	115 (36.3)	170 (29.1)	285 (31.6)
	3	n (%)	64 (20.2)	113 (19.3)	177 (19.6)
	4	n (%)	44 (13.9)	71 (12.1)	115 (12.7)
	>4	n (%)	14 (4.4)	68 (11.6)	82 (9.1)
Brain metastasis (at initiation of nivolumab)	No	n (%)	277 (87.4)	428 (73.2)	705 (78.2)
	Yes	n (%)	40 (12.6)	157 (26.8)	197 (21.8)
PD-L1 (IHC)	Negative	n (%)	18 (85.7)	32 (57.1)	50 (64.9)
	Positive	n (%)	3 (14.3)	21 (37.5)	24 (31.2)
Performance status (initiation of nivolumab)	0	n (%)	63 (20)	134 (23.2)	197 (22.1)
	1	n (%)	195 (61.9)	331 (57.3)	526 (58.9)
	2	n (%)	49 (15.6)	99 (17.1)	148 (16.6)
	3	n (%)	6 (1.9)	13 (2.2)	19 (2.1)
	4	n (%)	2 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.3)
	Missing	n	2	7	9

IFCT, French Cooperative Thoracic Intergroup; IHC, immunohistochemistry; PD-L1, programmed death-ligand 1.

嚴謹的做法，後面就會有嚴謹的data，那你嚴謹的data是什麼？它有902個，也沒有很多，我們健保資料庫比它多，這902個看到什麼data？

## OS/PFS Of The 902 Patients Enrolled In The French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) 1502-CLINIVO Study After Initiation Of Nivolumab.



看到他的survival，有一個single on，其實他應該要比，可是他沒有比，因為他這個on只有一種藥，就是給一個免疫治療，就這樣而已，那這個免疫治療就只能報告這個免疫治療的存活時間，存活時間好不好？沒有比我們不知道，但是看起來好像跟clinical trial的data很像。

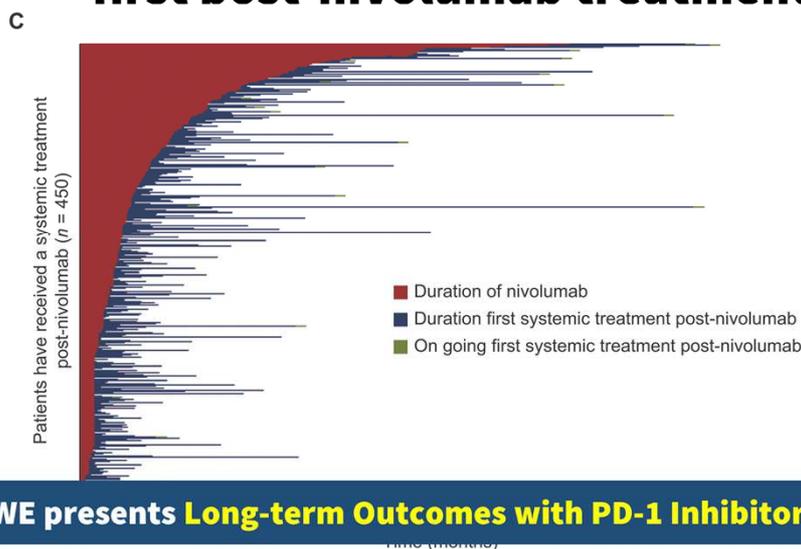
## Predictors of OS in the 902 patients who received nivolumab enrolled in the IFCT 1502-CLINIVO study

Factors		n	Cox model for OS					
			Univariate model			Multivariate model		
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Gender	Female	272	1.000					
	Male	630	0.919	(0.79-1.07)	0.2780			
Age class I	LT70y	670	1.000					
	GTE70y	232	0.993	(0.85-1.17)	0.9347			
Smoking	No	106	1.000					
	Yes	795	0.909	(0.73-1.13)	0.3972			
PS class	LT2	723	1.000			1.000		
	GTE2	170	2.165	(1.81-2.59)	<0.0001	2.048	(1.69-2.47)	<0.0001
Histology	NSCC	585	1.000			1.000		
	SCC	317	1.124	(0.97-1.30)	0.1187	1.234	(1.05-1.45)	0.0120
Brain metastasis	No	705	1.000			1.000		
	Yes	197	1.216	(1.03-1.44)	0.0243	1.229	(1.02-1.48)	0.0278
Liver metastasis	No	600	1.000			1.000		
	Yes	212	1.640	(1.39-1.94)	<0.0001	1.585	(1.34-1.88)	<0.0001
Bone metastasis	No	508	1.000			1.000		
	Yes	305	1.292	(1.11-1.51)	0.0010	1.257	(1.07-1.47)	0.0044
Steroid administration	No	817	1.000			1.000		
	Yes	81	1.519	(1.19-1.93)	0.0006	1.175	(0.91-1.52)	0.2135

CI, confidence interval; GTE, greater than or equal; HR, hazard ratio; IFCT, French Cooperative Thoracic Intergroup; LT, lower than; NSCC, non-squamous cell carcinoma; OS, overall survival; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma.

我們就不講這細節。

## Duration of nivolumab treatment (red line) and first post-nivolumab treatment (blue line)



RWE presents **Long-term Outcomes with PD-1 Inhibitors** in A Real-world Setting

Molinier, O., et al. *ESMO open* 7.1 (2022): 100353.

29

簡單說，他從這個study，可以體現出RWE跟prospective study做一模一樣的事情，它可以列出這個病人，這些 data 的存活時間、使用藥物的時間，甚至現在還沒有在用，這就叫swimmer plot，就是RCT裡面會用的一個圖，可是RWE就用了這個圖，那就代表它已經把RWE的data promote到一個出神入化的境界。

我們的 database 可不可以做這個呢？當然可以，可是我們少了一些東西，我們現在健保少了一些東西，那因此在這個prospective收集的 data 裡面也許可以增加，未來就可以有這樣的結果產出，那這裡要講什麼？這一個data要告訴我們，RWE又再次的promote，這是法國的data，不是台灣的data，法國的data告訴你，免疫治療好像的確有些人可以活很久，活很久從哪裡看？這條線越長就是活越久，下面是追蹤的時間，那活越久就告訴我們什麼事？原來癌症治療在免疫的出現之後，有一些已經轉移末期的病人，可以透過這樣的治療活的非常的久，甚至痊癒，那這是過去不管什麼方法都辦不到的，在十年前是沒有這種東西的，所以以前跟學生上課，根本不能講說轉移的癌症是不會好的，現在knowledge已經變了。

## Real-world results of immune checkpoint inhibitors from the Taiwan National Health Insurance Registration System

S.-T. HSIEH<sup>1</sup>, H.-F. HO<sup>2</sup>, H.-Y. TAI<sup>2</sup>, L.-C. CHIEN<sup>1</sup>, H.-R. CHANG<sup>1</sup>, H.-P. CHANG<sup>2</sup>, Y.-W. HUANG<sup>2</sup>, J.-J. HUANG<sup>2</sup>, H.-J. LIEN<sup>2</sup>, L.-Y. HUANG<sup>1</sup>, P.-C. LEE<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Division of Health Technology Assessment Center for Drug Evaluation, Taipei, Taiwan

<sup>2</sup>National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan

<sup>3</sup>National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan

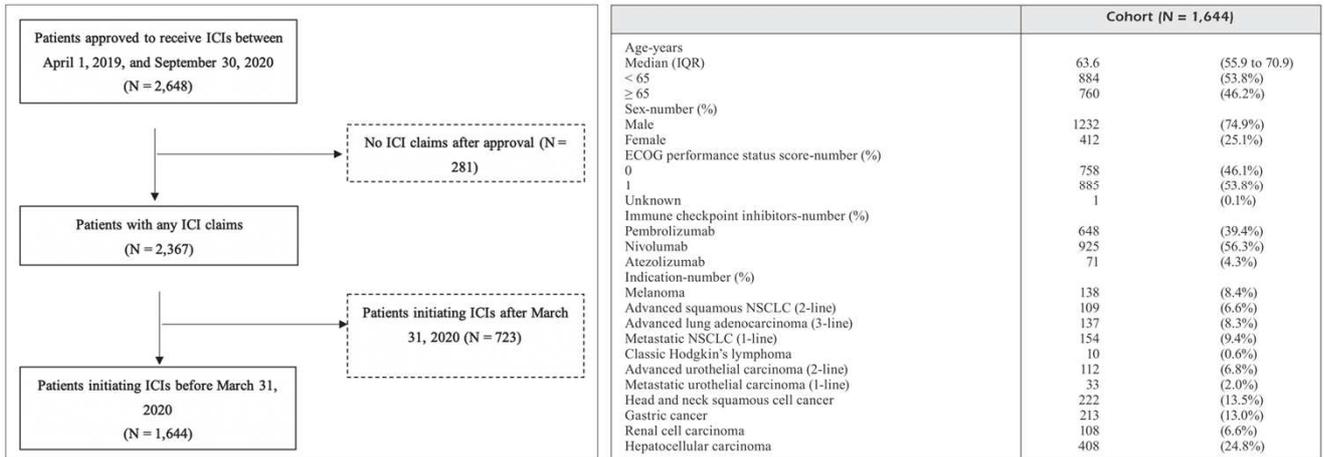
<sup>4</sup>College of Medicine, National Cheng Kung University, Taipei, Taiwan

*Szu-Ting Hsieh and Hsiao-Feng Ho are co-first authors*

*Li-Ying Huang and Po-Chang Lee are co-respondents*

這一篇是署長的作品，這個就是我們在台灣資料庫裡面看到的，也是一個RWE運用，我覺得這是一個非常好的運用，但是我們可能要知道接下來它的限制是什麼。

## Cohort selection diagram



因為我們的 data 其實很多，兩千多人，遠比剛剛前面的法國還多，法國收那麼久，那我們很快就有這些 data。

## Adverse Events

Indications	irAEs		Discontinuation due to AEs	
	Patients registered for discontinuation (n)	Patients n (%)	Patients n (%)	Patients n (%)
Melanoma	119	6 (5.0%)	138	0 (0%)
NSCLC_SQ (2-line)	89	10 (11.2%)	109	5 (4.6%)
NSCLC_Adeno (3-line)	111	13 (11.7%)	137	6 (4.4%)
NSCLC (1-line)	122	16 (13.1%)	154	12 (7.8%)
CHL	6	0 (0%)	10	0 (0%)
UC (2-line)	80	7 (8.8%)	112	1 (0.9%)
UC (1-line)	26	3 (11.5%)	33	0 (0%)
HNSCC	175	9 (5.1%)	222	1 (0.5%)
GC	203	9 (4.4%)	213	2 (0.9%)
RCC	81	5 (6.2%)	08	2 (1.9%)
HCC	353	41 (11.6%)	408	17 (4.2%)
Total	1,365	119 (8.7%)	1,644	46 (2.8%)

AE, adverse event; irAE, immune-related adverse event; NSCLC, non-small-cell lung cancer; CHL, classic Hodgkin's lymphoma; UC, urothelial carcinoma; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; GC, gastric adenocarcinoma; RCC, renal cell carcinoma; HCC, hepatocellular carcinoma.

在癌別上面也勝他，他們只有一個癌，我們有這麼多癌，那這麼多癌別的狀況下呢？你看他的反應率，這個是adverse events，對不起，後面才是反應率，這是副作用我先不講，副作用也是RWE一個重點，但是收法有點不一樣。

## Best response and PFS

Indications	Patients (n)	Best response					Progression-free survival	
		CR	PR	Stable disease	ORR	DCR	Median (95% CI)	Event rate
Melanoma	138	4	35	25	28.3%	46.4%	3.5 (2.8 to 4.7)	73.2%
NSCLC_SQ (2-line)	109	1	34	19	32.1%	49.5%	3.1 (2.6 to 4.7)	70.6%
NSCLC_Adeno (3-line)	137	0	49	15	35.8%	46.7%	3.2 (2.4 to 4.9)	73.0%
NSCLC (1-line)	154	2	58	15	39.0%	48.7%	3.3 (2.5 to 5.7)	64.9%
CHL	10	0	4	3	40.0%	70.0%	NR (2.1 to NR)	30.0%
UC (2-line)	112	11	34	14	40.2%	52.7%	3.8 (2.9 to 5.7)	59.8%
UC (1-line)	33	4	10	3	42.4%	51.5%	2.7 (2.1 to 8.3)	72.7%
HNSCC	222	13	55	19	30.6%	39.2%	2.5 (2.2 to 3)	75.2%
GC	213	5	19	11	11.3%	16.4%		
RCC	108	9	34	13	39.8%	51.9%		
HCC	408	20	78	58	24.0%	38.2%		
Total	1644	69	410	195	29.1%	41.0%		

ICIs approved in 2L melanoma and monotherapy in 1L NSCLC

### Curative Effects and Responses Involving 1L Melanoma and NSCLC were Poorer than RCTs

best response就是我們在看癌症的時候，到底我們這個病人經過這個治療有沒有變好的一個重點，就ORR，ORR在末期癌症，或是二線之後癌症病人，其實很難有這樣的反應率，所以從台灣的data看起來，雖然我們覺得有些反應率好像不是夠好，但是我們可能要跟那個癌症比，因為乳癌的第一線治療反應率跟肺癌第一線治療反應率，跟黑色素流治療反應率不一樣，差很多，因為不同癌就不一樣，那為什麼？因為我們現在的regulation也是有點辛苦的，因為regulation沒有辦法像evidence變那麼快，所以我們regulation用在這個第一線的黑色，其實是二線的免疫治療，不是一線，其實是二線，然後在肺癌，我們一線其實是mono，其實我們不是像法國那樣combo，或者是說美國那樣combo，我們不是，所以這個data可能跟他比的時候，我們需要小心，有些誤區。



## **Strengths and Limitations of RWE Analysis**

但是誤區沒關係，我們只要說明我們條件不一樣就好，那講到這裡，剛剛我們已經講了三個例子是RWE，專門把這個題目放在免疫治療，因為免疫治療不是我們有興趣而已，全世界的癌症醫師都有興趣，那這個興趣就有人寫了一篇很重要的Strengths and Limitations of RWE，所以各位專家這裡一定比我熟。

## Real-World Evidence in Oncology: Opportunities and Limitations

MASSIMO DI MAIO,<sup>a</sup> FRANCESCO PERRONE,<sup>b</sup> PIERFRANCO CONTE<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Oncology, University of Turin; Ordine Mauriziano Hospital, Torino, Italy; <sup>b</sup>Clinical Trial Unit, National Cancer Institute, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Italy; <sup>c</sup>Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padova and Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto, I.R.C.C.S., Padova, Italy

*Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.*

**Key Words.** Real-world evidence • Clinical trials • Cancer treatments

這個在腫瘤學的專家裡面，大家對這個也有興趣，寫了一篇文章，這個叫做real world evidence in oncology，opportunity就是好處嘛，limitation就是缺點嘛。

**Strengths and limitations of RWE about treatment efficacy**

Strengths of RWE		Limitations of RWE
Description of treatment efficacy in "clinical practice" heterogeneous population	Lower selection bias in study population compared with RCTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>The absence of a control group does not allow the accurate estimation of the efficacy compared with previous/alternative standard</li> <li>Quality of data sources, collection, and verification could be lower compared with clinical trials</li> </ul>
Description of treatment efficacy in special patient populations	Potential focus on efficacy in special patient populations, often under-represented in (or excluded from) RCTs	
Evaluation of efficacy in settings where an RCT has not been performed (e.g., rare subpopulations)	Production of evidence in a setting suffering from the absence of an RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selection bias is inherent in nonrandomized groups and cannot be avoided even with statistical techniques (e.g., propensity score, multivariate analysis)</li> <li>Quality of data sources, collection, and verification could be lower compared with clinical trials</li> </ul>
Nonrandomized comparison of patients receiving different treatments for the same condition	Production of evidence in a setting suffering from the absence of a direct comparison	
Use of treatments within specific geographic and/or economic contexts	<ul style="list-style-type: none"> <li>Production of evidence in patients with different characteristics compared with RCTs (due to ethnicity, characteristics of disease, other treatments)</li> <li>Production of pharmaco-economic data within a specific country or a specific health system</li> </ul>	Results produced within a specific geographic and/or economic context cannot be applied to different contexts

1. 優點是可以呈現出RCT不會進行的族群

2. 資料的收集品質、方法，驗證會影響比RCT差

3. 縱使使用propensity, multivariate分析都無法避免bias

4. 不能外推到另外的地區

Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; RWE, real-world evidence.

到底好處跟缺點是什麼？這很多，我幫大家節錄重點。優點是什麼？你可以呈現RCT沒有的結果，絕對比它多，但是也有缺點，缺點是你的品質收的好嗎？會不會有人亂key？會不會有人為了某些條件，就key了某些data？這也有可能發生，就是dirty data的可能性在，那這個dirty data會大大影響後面的outcome，那一開始我不知道，因為我不是為了要做某些研究才設這欄位，可是未來分析的時候就遇到挫折，這是一個困境，你怎麼clean data。

再來這些 data 它也很明確的告訴你，這real world data不是一個正式的prospective study，或者它不是一個control條件那麼好的study，它一定會遇到bias，bias就bias，你有20萬個人的bias跟100個人的bias，100個人bias肯定比較大，它會被放大的比較嚴重，那20萬個人至少會被dilute掉，那再來它有個缺點，它不能外推，所以剛剛那個data，前面有一篇美國是說榮民醫院，我可以說我是適用海軍醫院嗎？不行，我可能只能適用榮民，因為我只能用我的 data 說我的故事，那台灣健保資料庫可以說台灣嗎？可以啊，因為你就是台灣的data，但我可以說是福建省、大陸嗎？不行，因為人不一樣、環境不一樣、經濟制度完全不一樣，那你就不能外推，你外推上面就有問題。

**Strengths and limitations of RWE about tolerability and adverse events**

1. 患者數會比RCT更多，追蹤更久

	Strengths of RWE	Limitations of RWE
Description of rare toxicities	Potentially larger number of patients compared with those enrolled in RCTs	Lack of experience of doctors in clinical practice in appreciating rare drug-related toxicity
Description of tolerability in "clinical practice" heterogeneous population	Lower selection bias in study population compared with RCTs.	Description of adverse events could be less accurate compared with the close monitoring and prospective collection within RCTs
Description of tolerability in special patient populations	Potential focus on tolerability in special patient populations, often under-represented in (or excluded from) RCTs	
Description of long-term toxicities	Longer follow-up compared with primary analysis of RCTs: useful for description of long-term toxicities	
Accuracy of results	If designed as prospective collection of safety data in the "real-world" setting, good accuracy of results	If designed as retrospective collection of safety data in the "real-world" setting, lower accuracy of results and risk of "falsely reassuring" data. Establishment of a causal relationship between the drug and the adverse events can be more difficult compared with prospective clinical trials.
Incorporation of PROs into description of toxicity	If designed as prospective collection of safety data in the "real-world" setting, possibility of inclusion of PROs in the description of AEs	If designed as retrospective collection of safety data in the "real-world" setting, no possibility of inclusion of patient-reported outcomes in the description of AEs

2. 若設計為prospective collection會很準確

3. 醫師的缺乏臨床經驗可能導致紀錄的差異

4. 大多數的real-world都是retrospective紀錄副作用，缺乏精準度

Abbreviations: AEs, adverse events; PROs, patient-reported outcomes; RCT, randomized controlled trial; RWE, real-world evidence.

第二個，如果你要報告這個tolerability跟adverse，我剛剛沒講那張，副作用依然有一些 regulation。第一個，你要看副作用不能只看100個，100個發生副作用的可能只有一個，可是我有十萬個，我就會看到100個發生、1,000個發生，那我這樣的case肯定比prospective study來的好。

那如果你設計成prospective collection會更好，這什麼意思？就是如果我們從現在開始，我就是要收某個 database，那我把欄位都設計好，我請大家幫我收集，然後這個data有明確的嚴格定義，就跟我們免疫資料庫一樣，所以免疫資料庫可以回答這問題嗎？可以，他有點像是prospective的設計，是可以的。那醫師的缺，我剛剛有講，有些bias會存在，你不可避免的，RWE一定有這個缺點，因為參與你這個 data 收集的太多了，你不知道A跟B認真程度一不一樣，A是不是亂key，B是不是睡著，反正這data有問題的話，你根本分別不出來，那這些 data會造成你後面分析的困擾，大部分的real world data都是retrospective，坦白說都是這樣，所以這個 data 你在分析上是要知道的。

# 目錄

- 01** 背景: 免疫治療
- 02** 新治療的真實效益驗證方法 RCT vs RWE
- 03** 使用RWE分析的優缺點
- 04** 困境與未來
- 05** 摘要與結論

再來我要做點困境的討論。



## **Challenges in Immunotherapy and Future Perspectives**

困境跟民意未來，因為我知道我們現在國家的經濟在給付上面一定會有壓力，這是站在一個醫師角度是可以理解的。

# (1) Cost-effectiveness of ICIs



## ICER to Reflect the Value of New Drugs

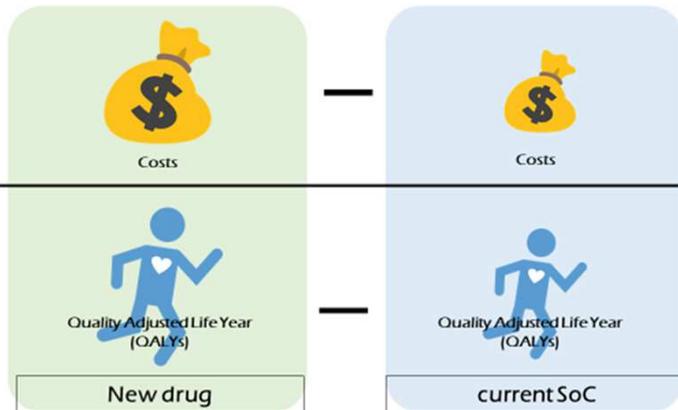
$$ICER = \frac{Costs_{New} - Costs_{Old}}{Effects_{New} - Effects_{Old}}$$

Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER\*)

\*ICER is expressed as how much we need to spend to gain one life year (or quality adjusted life year)

According to the WHO, costs less than three times the national annual GDP per capita is considered cost-effective

Pay for value



Source:

1. Drummond MF, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford university press; 2015.
2. 財團法人醫藥品查驗中心·當代醫藥法規月刊·伴隨臨床試驗同步進行藥物經濟研究·楊忠霖· 2017-03-10. 77

這個一定要考慮到我們第一個方式，你怎麼去解決困境，同時知道好處，那我要怎麼樣給他東西。這個當然要考慮CEA，cost effectiveness，可是我今天不是要講這個，這個各位可能比我更專業。我要講的就是說，在討論一個藥物有沒有效，我不可以只說它有效，我可能要知道它到底多有效？多有經濟效益？這是QALY跟ICER的概念。

## Cost-effectiveness of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy versus EXTREME regimen for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan

C.H. Wang<sup>1</sup>; H.L. Lei<sup>2</sup>; R. Borse<sup>3</sup>; D. Chirovsky<sup>3</sup>; L. Chien<sup>2</sup>; S.C. Tan<sup>4</sup>; C. Spiteri<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hematology/Oncology, Chang Gung Memorial Hospital, Keelung, Taiwan; <sup>2</sup>MSD LLC Taiwan Branch, Taipei, Taiwan; <sup>3</sup>Center for Observational and Real-World Evidence, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; <sup>4</sup>Market Access Oncology, MSD International GmbH, Singapore, Singapore; <sup>5</sup>COBRE Asia Pacific, NSW, Australia

	P	E	Incremental P vs E
<b>CPS ≥1</b>			
LYs	2.07	1.24	0.83
QALYs	1.22	0.73	0.49
Costs (NTD)	\$ 1,964,859	\$ 1,200,788	\$ 764,072
Disease management	\$ 482,095	\$ 289,069	\$ 193,026
Drug acquisition	\$ 1,423,174	\$ 769,513	\$ 653,661
PD-L1 test cost	\$ 1,934	NT\$ 0	\$ 1,934
Drug administration	\$ 3,333	\$ 63,308	\$ -59,975
Subsequent treatment	\$ 52,752	\$ 28,190	\$ 24,562
AE management	\$ 1,572	\$ 50,708	\$ -49,136
ICER (Cost / LY)			\$ 920,231
ICER (Cost / QALY)			\$ 1,571,914
<b>CPS ≥20</b>			
LYs	2.47	1.32	1.15
QALYs	1.46	0.78	0.68
Costs (NTD)	\$ 2,253,284	\$ 1,224,925	\$ 1,028,359
Disease management	\$ 564, 836	\$ 310,197	\$ 254,639
Drug acquisition	\$ 1,625,334	\$ 770,812	\$ 854,522
PD-L1 test cost	\$ 3,193	\$ 0	\$ 3,193
Drug administration	\$ 2,806	\$ 61,570	\$ -60,764

**CPS≥1**，的QALYs: Pembrolizumab alone比EXTREME好(1.22>0.73)，雖然費用增加了NT764,072

**CPS≥20**，的QALYs: Pembrolizumab alone比EXTREME好(1.46>0.78)，雖然費用增加了NT1,028,359

### CONCLUSION

At a willingness-to-pay threshold of 3 times Taiwan GDP per capita (NTS 2,531,886), the resultant incremental cost/QALY for both P+C and P are considered as cost-effective options compared with the current standard of care for the 1L treatment of R/M HNSCC patients.

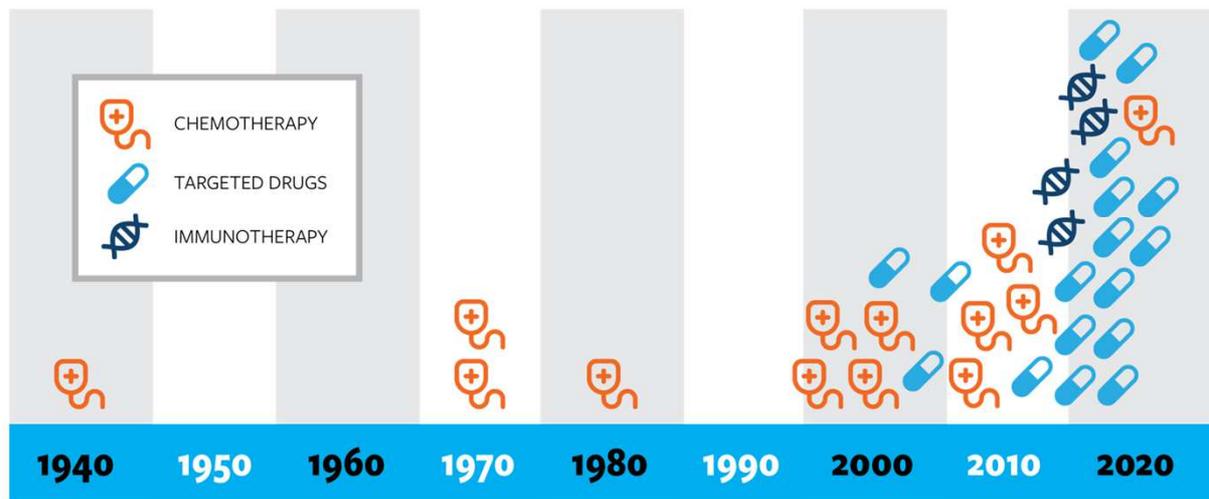
### CEA should be calculated based on RCTs, not RWE. (Fit-for-purpose design)

ICER (Cost / LY)			\$ 896,951
ICER (Costs / QALY)			\$ 1,516,713

demonstrating greater cost-effectiveness value.

這裡我隨便舉一篇台灣的data，這是有人去拿頭頸癌的一線治療去分析，我就講結論就好，簡單說，他如果拿了一個prospective study，用我們的資料庫去套data，他可以算出在台灣用這個錢划不划算，因為那個study是國外做的，不是台灣做的，那如果我這個real world data 可以做這個嗎？答案是不行，為什麼？因為你的CEA應該要架構在 RCT上面，兩組才是可以比較的，否則你的cost會有問題，那最好是什麼？你可不可以fit for purpose？如果我要設計分析這件事，那我的 database要有這樣的欄位，我最好是設計符合他的一個 control，這在RWE是有可能會發生的。

## (2) Evolving Guidelines in Cancers

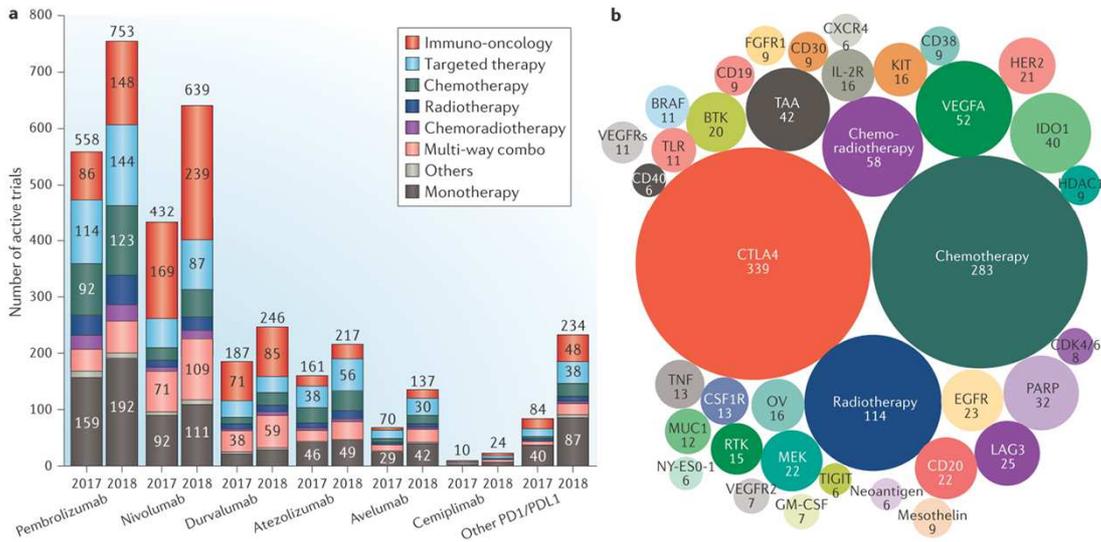


<https://www.lungcancerresearchfoundation.org/research/why-research/treatment-advances/>

42

這就是prospective design，再來第二個問題是什麼？challenge，醫師也覺得是challenge，因為每天guideline都在變，我們要念的書越來越多，每天都要變一下，這個癌增加，那個癌增加，guideline的增加變得非常的誇張，我昨天晚上上網隨便看一下，那個肺癌的guideline已經改了第3版，今年才3月改第3版，那改第3版我們怎麼念？每一版都有加新的guideline，都有新的藥把它放上去，面對這樣的challenge，我們更需要經濟的一個考慮，你不能每個都給吧，對不對？那對醫師來說，當然每個都給最好，那但是這個有困難，我知道。

### (3) The Clinical Trial Landscape for PD1/PDL1 Immune Checkpoint Inhibitors



Tang, Jun, et al. *Nature reviews Drug discovery* 17.12 (2018): 854-856.

43

第三個可能的challenge是什麼？你看這麼多藥物都是臨床試驗，這臨床試驗不是設計在治療的，也就是說，免疫治療他越來越多的實驗拿它來當這個設計的一個概念，簡單說，醫師越來越喜歡拿免疫治療的組合來治療病人，講白話是這樣，那怎麼辦？接下來病人每個人都有免疫治療嗎？還真的有可能，那遇到這樣的是個challenge嗎？是啊，我們總不可能有永遠無止盡的資源吧，那這一定是challenge。

### (3) Emerging IO combination (HNSCC as example)

Study	Indication	Arms	Endpoints	Institution
NCT02764593 (Phase 1)	LA SCCHN	Nivolumab + cisplatin Nivolumab + high-dose cisplatin Nivolumab + cetuximab Nivolumab + IMRT	Dose-limiting toxicity	Radiation Therapy Oncology Group
NCT02124850 (Phase 1)	LA SCCHN (stage II-IVA)	Motolimod + cetuximab Motolimod + cetuximab + nivolumab	Change in immune biomarkers Antitumor response	University of Pittsburgh Medical Center
NCT01860430 (Phase 1b)	LA SCCHN (stage III-IVB)	Cetuximab/IMRT + ipilimumab	Determining starting dose Clinical response, PFS, potential biomarkers	University of Pittsburgh Cancer Center
NCT01935921 (Phase 1)	High-risk LA SCCHN (stage III-IVB)	Cetuximab/IMRT + ipilimumab	Determining starting dose Clinical response, PFS, potential biomarkers, dose response	National Cancer Institute
NCT02938273 (Phase 1)	LA SCCHN (stage III-IV)	Cetuximab/RT + avelumab	Safety ORR, changes in tumor microenvironment	The Netherlands Cancer Institute
NCT02999087 (Phase 3 REACH trial)	LA SCCHN (stage III-IVb)	Cetuximab/RT + avelumab vs Cisplatin/RT (fit patients) OR cetuximab/RT (unfit patients)	PFS OS, safety	Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
NCT03051906 (Phase 1b DUCRO HN)	LA SCCHN	Cetuximab/RT + durvalumab	PFS Safety	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
NCT02643550 (Phase 1, 2)	Pretreated R/M SCCHN	Cetuximab + monalizumab	Safety ORR	University of Pennsylvania
NCT02318901 (Phase 2)	Advanced SCCHN Advanced mCRC (KRAS/BRAF/NRAS wt)	Pembrolizumab + cetuximab	Determining recommended dose Safety, ORR, OS, PFS, changes in circulating DNA	Western Regional Medical Center/ Cancer Treatment Center of America
NCT02713373 (Phase 1/2)	Unresectable mCRC	Pembrolizumab + cetuximab	Safety, PFS, tumor response rate ORR, OS, changes in blood biomarkers → tumor-immune cell populations	Roswell Park Cancer Institute
NCT03174405 (Phase 2 AVETUX-AIO KKK 0216)	Untreated mCRC (RAS/BRAF wt)	Avelumab + cetuximab + FOLFOX		AIO-Studien-gmbH

目前我們的規範是僅能擇一

Ferris, Robert L., et al. *Cancer treatment reviews* 63 (2018): 48-60.

還有什麼challenge？同樣一個challenge，就是guideline在變，evidence在演進，在所有的臨床試驗都在設計某個方向，我舉個例，就是免疫治療它會combine，它會combine某個藥物，不要講哪個藥，免疫治療combine某個藥物，我們現在是不給付的，可是我們會每個月改regulation嗎？不會，所以對於這件事來說，醫師就會有challenge，我要怎麼用藥，才可以符合對病人最大的益處，還有我們支出的一個考慮。



## **Summary and Conclusion**

最後做一個結論。

# Summary and Conclusion

- 免疫治療已經成為癌症治療的重要手段之一，雖然少數，但能以一種對抗幾乎所有癌症，甚至痊癒，故**免疫治療已成重要的里程碑(2018 Nobel prize)**。
- 對於單一治療，在正規臨床試驗(RCT)之外，**可協助評估真實世界益處的方法，就是RWD/RWE (21<sup>st</sup> century cures act, signed in 2016)**。
- 使用RWE可以發揮**健保資料庫與電子病歷內大數據的優勢**，但必須小心期限制：**RWE並沒有真正的control (都是historic control)**，且若是retrospective其精確度較差(若prospective, fit-for-purpose design更好)。
- 目前已經有**多國RWE顯示免疫治療的確可以改善癌症患者的存活期(NSCLC, UC, melanoma 2020 JCO precision informatics)**，且經濟效益也高於傳統化療。但此效益分析須注意在各國(藥價、診斷費用等)不同下應會不同；另**RWE不能外推到證據未明之種癌種**。(2020 the oncologist)
- **藥物的價值、多種新藥物的組合使用、臨床指引的頻繁更新**也牽動健保制度的連動，不斷上升的藥價，不斷地挑戰現有規範。也許應由不斷累積的RWE與CEA與AI結合，辨識最適族群與因子，調整給付的制度。

這個結論就說免疫治療，確實在過去的 data 裡面，在2018年得到諾貝爾獎之後，我們就知道他是一個重要的方案，大概不用懷疑，不然他不會得諾貝爾獎。

第二個在正規的試驗之外，我要知道真實世界這個藥物到底有沒有達到那個作用，最好的方式RWE，那這是來自於哪裡？就是21st century cures act，美國的法案。

再來，如果使用real world可以發揮我們的資料庫的優勢嗎？其實可以，因為我們可能比國外的人有更好的優勢，因為我們電子病歷的資料其實很完整，那用這個東西去當你的control是非常好的design。

那目前已經有很多國家顯示我講的這個癌症治療，確實可以改善這個存活率，這是來自於2020年JCO precision informatics這個部分，那經濟效益比傳統化療好，但是效益比，你如果用在別的地方是不能用的，台灣有台灣自己的 data 分析，因為你所有的東西都不一樣，再來你的 database 丟進去的數字都不一樣，你的cost、你的檢查都不同，那癌種也不同，所以這都是困境。

最後一個conclusion，就是藥物的價值還有多種新藥合在一起這種未來，還有指引的一直更新，對於我們、對於醫師來說，對於臨床大家都會去challenge說，我們的政府要不要給我這個組合，要不要給我這個藥物，都是來自於這裡，因為 evidence 不斷的演進，我們就會跟日本比，就會跟韓國比，比完之後就會覺得怎麼辦，我們難道位置不一樣，就會想不一樣的事，我正要分錢的時候，我就會考慮錢不夠多怎麼辦？那如果錢不夠多，我要怎麼做？是不是應該用RWE去找到最適的一個臨床治療流程，如果找到最好的流程、找到最好的族群，

那我給他，也許才是最好的precision medicine的流程，這是我今天的報告。

## Acknowledgements: 新北市立土城醫院、林口長庚醫院

**My Frontiers**

OVERVIEW MY EDITOR ROLE MY SUBMISSIONS MY EDITING

**Jason Chia-Hsun Hsieh**  
New Taipei Municipal Taicheng Hospital, New Taipei City, Taiwan  
Frontiers member since: 28 Sep 2019

Available (in the office)

**My Editor Roles** [Learn More](#) [Request Guidelines](#)

- Associate Editor in Head and Neck Cancer
- Review Editor in Cancer Imaging and Image-directed Interventions



謝謝大家。