

淺談共享式癌症真實世界數據庫—mCODE

台灣亞太產業分析專業協進會 107 年認證產業分析師 蔡維原

一、真實世界數據的運用漸受重視

在臨床試驗中為了能有效的評估醫療有效性，隨機對照試驗（Randomized Controlled Trials, RCTs）是目前臨床試驗實行的準則，藉由隨機分配使得組間個別受試者差異變小，使得試驗結果具有不偏估的高度內部有效性，試驗的結果可反應出療效所在。不過在 RCTs 的規劃上，通常為了取得較一致的試驗結果，會對受試者在用藥上進行嚴格的控管、盡力排除不可掌握的變數，讓受試者可完全反應出試驗藥物的效果，另藉由排除外在的變數，提高臨床試驗的成功率。但在現實生活中，病患常會同時使用一種以上的藥物，也因藥物間的交互作用，而造成無法產生與 RCTs 相同的治療效果，另外藥物的長期療效以及安全性也無法由 RCTs 的短期試驗中得知，無法完全轉換為現實療效也是 RCTs 試驗最被人所詬病之處。

真實世界數據（Real World Data, RWD）指的是由非 RCTs 而來的臨床數據，主要的來源為電子病歷（Electronic Health Record, EHR 或是 Electronic Medical Record, EMR），此外由居家監控系統、穿戴式裝置等而來的電子資料亦可被視為 RWD 的一部分，因此 RWD 可反映出一般病人的用藥治療效果，與 RCTs 嚴格管控下所得的資訊不同。而在嚴謹的分析、研究下，可由 RWD 進一步獲得能反應出該藥物療效、風險的真實世界證據（Real World Evidence, RWE）。Pfizer 藉由 RWD 跟 RWE 的運用，於 2019 年 4 月，取得 Ibrance 在男性乳癌的新適應症，是第一個利用 RWE 取得新適應症的案例，也證明了 RWD 跟 RWE 在新藥開發上的可行性及潛力。而除了藥廠著力於 RWD 及 RWE 來推動新藥及新適應症的發展外，也有非營利單位嘗試建構 RWD 的平台，希望藉此協助醫療從事人員在訂立病人的治療計畫時，可藉由 RWD 資料來增加治療效果、降低無效醫療，美國臨床腫瘤學會（American Society of Clinical Oncology, ASCO）便是一例。

二、ASCO 建置非營利、共享式癌症 RWD 平台

根據 ASCO 的統計，美國目前有將近 1,500 萬名癌症患者，其中有 97% 患者的病歷已經是電子病歷，但其中僅有 3% 的患者因有機會進入臨床試驗，而得以將其疾病治療過程資訊保存下來，成為結構化的 RWD 而可供作進一步的臨床運用。為了讓更多患者的疾病治療過程能以 RWD 形式保存，不致使得這些治療經驗淪為

沒有用途的紀錄，且更希望這些治療過程中所獲得的經驗可提供給臨床腫瘤醫生做為日後治療病患的參考，甚至作為研究單位跟藥廠開發新藥、新療法的依據，ASCO 著手規劃並建構一個適合、並可匯整全美國癌症病患的 RWD 平台，希望最終可藉此達到提升癌症病患治療品質之目的。

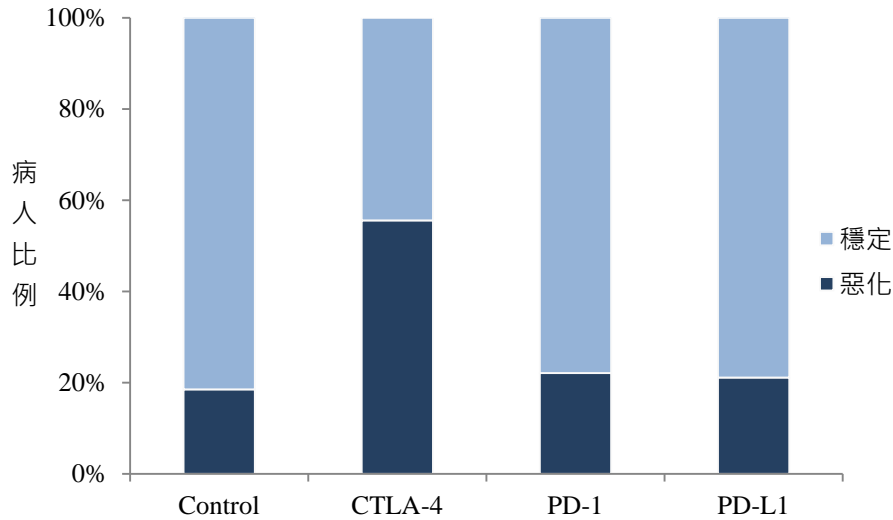
臨床數據資料所包含的項目繁多，包含由病患外表的理學檢查、生理生化數值、影像資料到患者的基因檢測結果及序列，若是要全部收集將會是一個龐大工程，且並非所有的數據都需要保留，因此 ASCO 思考建構一個具有可代表病患生理特性、基因特徵及疾病進展，但又不至於過於龐大的結構化 RWD 數據庫，2018 年 ASCO 邀請 20 位臨床專家，藉由專家多年的臨床經驗，訂定一個可代表癌症患者疾病進展、生理及基因特徵、治療流程及治療反應的數據格式。ASCO 與非營利資安公司 MITRE，依照前一年專家所訂定的數據需求，共同發表了 Minimal Common Oncology Data Elements (mCODE) 平台，藉此成立一個共享、可為一般醫療從事人員使用的 RWD 資料庫。

mCODE 是一個基於快捷式健康照護互通資源 (Fast Healthcare Interoperability Resources, FHIR) 的 EHR 系統，且根據 FHIR 資料交換架構，mCODE 可相容於美國現在常用的 EHR 系統，藉此讓腫瘤科醫師可在經過病人同意後，可將病人的病歷及檢驗報告上傳至 mCODE 系統中，目前已經有超過百萬名的病患同意將病歷上傳至 mCODE 平台中。從 mCODE 的名稱可知該平台所包含的並非是所有的病歷資料，而是經過挑選可代表病人狀況的數據，其中包含病患特徵、生理生化檢驗數值、所患癌症的細節、基因體資料、治療史及治療結果等六大項，六大項之下又可細分為 260 多個細項，藉此成為具一致性且結構化的 RWD 資料庫。

mCODE 於 2019 年在 ASCO 年會被發表後，對於其是否能達到預期效果、並在癌症病患的治療上產生助益也引起關注。免疫檢查點藥物是目前癌症免疫療法中最受矚目的一環，目前主要的做法是利用抗體來拮抗可對免疫系統進行抑制的因子，而常見的免疫檢查點標的有 CTLA-4、PD-1 及 PD-L1 等，其中 PD-1 跟 PD-L1 具有相同的免疫抑制機制。在自體免疫疾病患者中，其疾病產生的原因通常是因為體內免疫系統過強、攻擊自己的細胞所導致，因此其治療方式通常為抑制免疫系統，以此降低免疫系統對自身細胞的攻擊，因此在同時患有自體免疫疾病及癌症的患者身上，如何使用免疫檢查點抑制劑便深深的困擾了腫瘤科醫生。

在 2019 年的 ASCO 年度會議中，美國 FDA 的研究人員發表了利用 mCODE 去分析同時具有自體免疫疾病及癌症之患者的免疫檢查點療法結果，發現了 55.6%

的這類病患使用抑制 CTLA-4 藥物後，會使得自體免疫疾病明顯惡化，但抑制 PD-1 及 PD-L1 的藥物則不會使自體免疫疾病更加惡化(圖 1)，這個試驗顯示了 mCODE 可協助腫瘤醫生給予病患更好的治療。



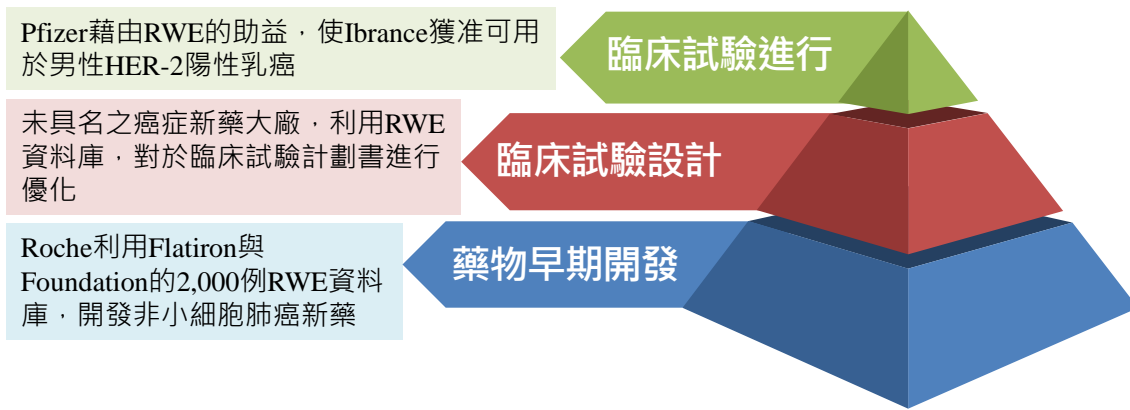
資料來源：ASCO；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理 (2019.12)

圖 1 不同免疫檢查點藥物用於自體免疫疾病的癌症患者時所造成的影響

在 mCODE 的網頁中宣告，除了臨床醫生可利用這個共享資料庫來做為臨床治療參考外，藥廠亦可下載這些資料來做為日後新藥、新療法開發時的依據，希望可藉此開發出更好、更有效的藥物。另外他們也歡迎 EHR 廠商可以參考 mCODE 的架構，開發出相容性更高、臨床運用更便利的 EHR 系統。ASCO 期待藉由開放的 mCODE 平台，讓癌症 RWD 的累積更加快速、運用上也更加的多元，往更好的癌症治療邁進。

三、小結

McKinsey 於 2018 年，曾發表一篇名為 Real-world evidence：Driving a new drug-development paradigm in oncology 的報告，裡面提到 RWE 將會對於目前的藥物開發產生顯著的影響，不管是在藥物的早期開發、臨床試驗設計或是臨床試驗的進行皆會因此而產生改變，藉由這些 RWE 的幫助可以加快整個藥物開發的速度且提高藥物開發的成功率，且目前已有醫藥廠商投入資源，用以增加自身在藥物開發上的競爭力(圖 2)，而 RWD 的資料庫則是這些 RWE 運用的基礎。



資料來源：McKinsey & Company；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2019.12）

圖 2 藥廠應用 RWE 於藥物開發的不同階段

目前擁有 RWD 資料庫的公司，通常為臨床試驗公司、或是進行藥物開發的藥廠，其 RWD 的來源多為其執行臨床試驗或是藥物上市後監控所產生的資料，因此多屬於私人廠商，且通常僅有規模夠大的藥廠或是臨床試驗公司才有能力建構 RWD 資料庫，一般中小型公司通常不具備建構這類數據資料庫的能力，因此要運用 RWD 來進行新藥開發並非易事。但 mCODE 的出現扭轉了此一現象，其公開、共享的機制提供小公司跨入新形態藥物開發的機會，對這些擁有資源較少、但通常更具有創意的新藥公司來說，可以藉此縮短其藥物開發的時間，也可依此開發更多新形態、新運用的藥物。

臺灣藥廠的規模通常為中小型，通常不具有建構自有的 RWD 數據資料庫的資源，因此 mCODE 這類共享平台的出現，對國內的廠商來說也是好事一樁，可提供我國以政府力量思考如何建構自有 RWD 資料庫，或是藉由這類共享的資料庫，做為國內企業發展由 RWD 來開發新藥的第一步。

然而，需考量的重點之一在於就算有 RWD 資料，產業仍須具備有整理、分析 RWD 資料之能力，才可由 RWD 歸納、整理出 RWE 並進一步運用於臨床上，目前國內藥廠在這類資料的演算分析應用仍很陌生，也多不具有這類資料的分析及演算能力，未來若是能培養出同時具備醫藥開發且資料分析的跨域人才，或可藉由分析這些共享 RWD 資料庫加快藥物開發的腳步，促進國內醫藥產業邁向以數據分析進行升級轉型。

（本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師）

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>