

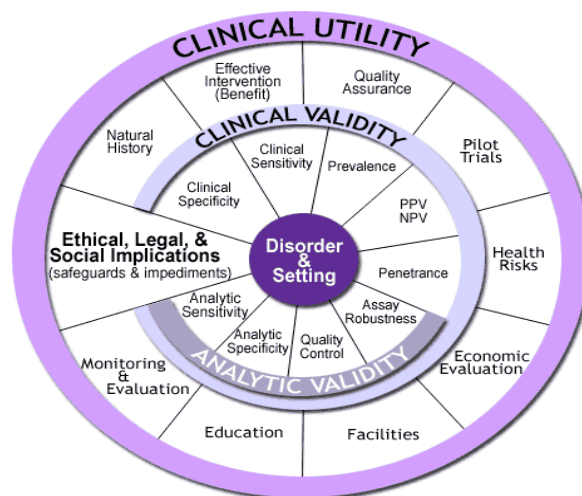
基因檢測評估工具-ACCE model

游雅言主任 衛生福利部彰化醫院

2015 年美國歐巴馬總統宣布精準醫療啟動(Precision Medicine Initiative)計畫，之後各大國紛紛群起響應，台灣在生技醫療產業一向是資優生，當然也不能落於人後，在 2016 年 11 月就啟動「利基型精準醫療」的全面性整體規劃，在 2017 年開始落實執行¹。緊接著產官學界腳步加快，衛生福利部食品藥物管理署於 2018 年 12 月 17 日公告「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引」²與 2019 年 5 月 31 日公告「精準醫療分子檢測實驗室列冊登錄管理要點」³，鼓勵執行精準醫療分子檢測的實驗室藉由列冊登錄查核，自主管理這些尚無法取得體外診斷醫療器材(In Vitro Diagnostic Device, IVD)查驗登記的實驗室開發檢測(Laboratory Developed Tests, LDTs)方法。2021 年 2 月衛生福利部修正公告之「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(簡稱特管法)⁴，則明白宣告，未來實驗室為診察、診斷或治療特定病人或疾病之目的，自行建立及使用之檢測方法(即 LDTs)都要納管。

在特管法正面表列的七項檢測標的，有六項明確指定為基因檢測，可見基因檢測為 LDTs 與 Precision Medicine 的主流。基因的開發檢測最終需能應用在臨床上，才能發揮其投入大量資源開發的效益，故在開發啟用之前的評估工作相當重要。早在 2000~2004 年間，美國 CDC 的 Office of Public Health Genomics (OPHG)即建立 ACCE model⁵，目前已為全球普遍使用於新興基因檢測方法的開發評估工具。

如圖一所示，ACCE 是由開發評估的四個重要條件名稱的第一個英文字所組成，分別是 Analytic validity(分析效度)、Clinical validity(臨床效度)、Clinical utility(臨床效用)及 Ethical, legal and social implications(相關的倫理、法律和社會影響)。在這個模型中，藉由 44 個問題的提問，提醒實驗室開發檢測所需要評估的要項。藉由這 44 問題的回答，也可以協助開發檢測者找出對於此項檢測的知識落差，藉以補足之外，這些將也是未來此項開發檢測繼續研究重要的議題。



圖一、美國 CDC 建立用於評估基因檢測方法之 ACCE model

ACCE 不僅是基因檢測開發者自行評估的工具，也是協助眾多對基因檢測有興趣者，如何檢視所要引用的 LDTs 是否已經有足夠準備可以應用於臨床的重要資訊。

以下即介紹 ACCE model 的 44 個問題。

一、首先提出的七個問題是在附圖的 ACCE wheel 中心，要先針對所要偵測的疾病與檢測設定回答：

| | | |
|---|--|---|
| 1 | What is the specific clinical disorder to be studied? | 要開發檢測的特定疾病是什麼？ |
| 2 | What are the clinical findings defining this disorder? | 這個疾病的臨床發現定義為何？ |
| 3 | What is the clinical setting in which the test is to be performed? | 在何種情境下，臨床需要執行這個檢測？ |
| 4 | What DNA test(s) are associated with this disorder? | 那些去氧核糖核酸檢測跟這個疾病有關？ |
| 5 | Are preliminary screening questions employed? | 有使用初步篩選問題嗎？ |
| 6 | Is it a stand-alone test or is it one of a series of tests? | 這個檢測是單一檢測還是系列檢測之一？ |
| 7 | If it is part of a series of screening tests, are all tests performed in all instances (parallel) or are only some tests performed on the basis of other results (series)? | 如果它是系列篩選檢測的一部分，所有檢測是平行測試？還是根據其他結果再執行部分檢測？ |

二、第二個部分是有關於 Analytic validity(分析效度)的問題：

| | | |
|----|---|-----------------------------|
| 8 | Is the test qualitative or quantitative? | 定性還是定量檢測？ |
| 9 | How often is the test positive when a mutation is present? (Sensitivity) | 當有基因變異時，多常被檢測出陽性結果？(敏感度) |
| 10 | How often is the test negative when a mutation is not present? (Specificity) | 當沒有基因變異時，多常被檢測出陰性結果？(特異性) |
| 11 | Is an internal QC program defined and externally monitored? | 有內部品管及外部品管可以監控嗎？ |
| 12 | Have repeated measurements been made on specimens? | 對樣本/檢體是不是有重複檢測？ |
| 13 | What is the within- and between-laboratory precision? | 實驗室內及實驗室間的精密度如何？ |
| 14 | If appropriate, how is confirmatory testing performed to resolve false positive results in a timely manner? | 如果可行，如何及時以確認試驗解決偽陽性問題？ |
| 15 | What range of patient specimens have been tested? | 病人樣本/檢體已經被測試的範圍有多少？ |
| 16 | How often does the test fail to give a useable result? | 這個檢測失敗無法給予可用報告的頻率？ |
| 17 | How similar are results obtained in multiple laboratories using the same, or different technology? | 多個實驗室間採用相同或不同技術檢測，會得到相似的結果？ |

三、第三個部分是有關於 Clinical validity(臨床效度)的問題：

| | | |
|----|--|------------------------|
| 18 | How often is the test positive when the disorder is present? (Sensitivity) | 有疾病時，多常被檢測出陽性結果？(敏感度) |
| 19 | How often is the test negative when a disorder is not present? (Specificity) | 沒有疾病時，多常被檢測出陰性結果？(特異性) |

| | | |
|----|---|----------------------------|
| 20 | Are there methods to resolve clinical false positive results in a timely manner? | 是不是有方法可以及時解決臨床上偽陽性問題？ |
| 21 | What is the prevalence of the disorder in this setting? (Prevalence) | 現行疾病的盛行率？(盛行率) |
| 22 | Has the test been adequately validated on all populations to which it may be offered? | 此檢測是否已在可能可以提供的所有族群中得到充分確認？ |
| 23 | What are the positive and negative predictive values? | 陽性與陰性預測值為何？ |
| 24 | What are the genotype/phenotype relationships? | 基因型與表現型的關係？ |
| 25 | What are the genetic, environmental or other modifiers? | 與此疾病相關的基因,環境或其他修飾基因為何？ |

四、第四個部分是有關於 Clinical utility(臨床效用)的問題：

| | | |
|----|--|--------------------------------|
| 26 | What is the natural history of the disorder? (Intervention) | 這種疾病的自然史為何？(介入) |
| 27 | What is the impact of a positive (or negative) test on patient care? (Intervention) | 陽性結果或陰性結果對於病人照護的好處是什麼？(介入) |
| 28 | If applicable, are diagnostic tests available? (Intervention) | 如果可行的話，是否可為診斷檢測？(介入) |
| 29 | Is there an effective remedy, acceptable action, or other measurable benefit? (Intervention) | 是否有有效的治療、可接受的行動或是其他可衡量的好處？(介入) |
| 30 | Is there general access to that remedy or action? (Intervention) | 這治療或行動是否可普遍獲得？(介入) |
| 31 | Is the test being offered to a socially vulnerable population? | 此檢測是否提供給社會弱勢群體？ |
| 32 | What quality assurance measures are in place? (Quality Assurance) | 有哪些品質保證措施？ |
| 33 | What are the results of pilot trials? (Pilot Trials) | 前導試驗的結果為何？(前導試驗) |
| 34 | What health risks can be identified for follow-up testing and/or intervention? (Health Risks) | 後續檢測和/或介入可以鑑別出哪些健康風險？(健康風險) |
| 35 | What are the financial costs associated with testing? | 這檢測的財物成本是多少？ |
| 36 | What are the economic benefits associated with actions resulting from testing? (Economic) | 與檢測產生的行動相關的經濟利益是什麼？(經濟) |
| 37 | What facilities/personnel are available or easily put in place? (Facilities) | 有哪些設施/人員可用或很容易就位？(設施) |
| 38 | What educational materials have been developed and validated and which of these are available? (Education) | 已經開發和驗證了哪些教育材料，哪些是可用的？(教育) |
| 39 | Are there informed consent requirements? | 需要同意書嗎？ |
| 40 | What methods exist for long term monitoring? (Monitoring) | 有哪些長期監測方法？(監控) |
| 41 | What guidelines have been developed for evaluating program performance? | 已經發展出哪些指引來評估此檢測項目的表現？ |

五、第五個部分是有關於 Ethical, legal and social implications(相關的倫理、法律和社會影響)的問題：

| | | |
|----|---|--|
| 42 | What is known about stigmatization, discrimination, privacy/confidentiality and personal/family social issues? (Impediments) | 已經知道與污名化、歧視、隱私/保密和個人/家庭社會問題相關的了解為何？(障礙) |
| 43 | Are there legal issues regarding consent, ownership of data and/or samples, patents, licensing, proprietary testing, obligation to disclose, or reporting requirements? | 是否存在關於同意、數據和/或樣本所有權、專利、許可、專有測試、揭露義務或報告要求的法律問題？ |
| 44 | What safeguards have been described and are these safeguards in place and effective? (Safeguards) | 哪些保障措施已經被提及？這些保障措施是否到位且有效？(保障措施) |

參考文獻

1. 李英雄、林克亮。精準醫學之未來展望。台中市醫師公會台中醫林。2018；98：36-39。
2. 食品藥物管理署。台北市：衛生福利部。精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引。[2022年02月01日下載]。取自：
<https://mohwlaw.mohw.gov.tw/FLAW/FLAWDAT0202.aspx?lsid=FL090162>
3. 食品藥物管理署。台北市：衛生福利部。精準醫療分子檢測實驗室列冊登錄管理要點。[2022年02月01日下載]。取自：
<https://mohwlaw.mohw.gov.tw/FLAW/FLAWDAT0202.aspx?lsid=FL091229>
4. 食品藥物管理署。台北市：衛生福利部。特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法。[2022年02月01日下載]。取自：
<https://mohwlaw.mohw.gov.tw/FLAW/FLAWDAT01.aspx?lsid=FL027890>
5. ACCE model process for evaluating genetic tests [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2010 Dec [Accessed 2022 Feb 01].
<https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/index.htm>