2022-07-25

**譯者**．**陳如月**

真實世界的數據到底有多「真實」？

幾年前，生命科學行業的許多人質疑真實世界數據（Real World Data，RWD）在藥物開發中是否會有任何應用。由於醫療保健日益數位化，現在可以肯定的是它具有巨大的潛力，特別是鑒於美國FDA發佈了關於使用電子健康記錄和醫療數據進行藥物和生物製劑法規決策的指引。隨著RWD的蒐集和使用在疫情期間自然發展，以及分散式臨床試驗的興起，很明顯，產業在該領域還處於初步階段，RWD在世界各地的藥物開發中發揮著越來越大的作用。

然而，真實世界的數據對不同的人有不同的意義。一般來說，這ㄧ術語適用於在常規臨床照護環境中蒐集的觀察數據，而不是在更結構化的環境中獲得的數據，例如在環境受控制的第三期臨床試驗。在被認為是「真實」的世界中，治療是在病人的自然環境中進行和監測的，考慮到相關藥物、醫療干預或併發疾病的影響，以及生活中的現實情況，例如意外錯過用藥等。這些外部因素將嚴重影響治療結果，因此，也會影響作為輸出的數據。因此，有理由質疑在這種情況下數據有多「真實」，以及它是否比臨床試驗環境中的數據更「真實」。

在這些環境中蒐集的數據的差異實際上與它的「真實性」無關；臨床試驗發起人設計的病例報告表上的數據與從病人的床頭病歷上獲得的臨床記錄一樣「真實」，以記錄他們在常規照護中對治療的反應。為了更好地說明使用「真實」一詞可能造成的混亂，我們現在將研究五個變數，它們是更「自然」和更「人工」數據之間緊張關係的根源。

1. **研究的類型：**RWD（安全性）是在獲得第一個核准的適應症後，只要藥物上市，就會在藥物安全監測（pharmacovigilance，PV）計劃中系統地蒐集，以補充登記試驗的第三期臨床試驗安全性證據，並提供有關新療法上市後不斷變化的風險效益概況的累積資訊。還可以蒐集RWD（安全性和有效性），以支援已核准產品的標籤變更，例如，在新的人群中使用（不同的年齡組、不同的疾病嚴重程度、劑量或給藥途徑的變化，或增加新的適應症『舊藥新用』）。最後，還可以蒐集RWD，以了解新藥x適應症對醫療經濟學和結果的影響。因此，儘管RWD是常規臨床照護中更常用的術語，但這些都是一些明顯的例子，說明它是如何被蒐集和組合使用，並用於法規決策的。
2. **數據源類型：**臨床報告表（clinical report form，CRF）及其電子版本（eCRF）通常不被視為RWD，因為它們不是由（美國）當責醫療照護機構 （accountable care organization，ACO) 和一般醫院常規蒐集的。出於相反的原因，由ACO管理的電子健康記錄被視為RWD。從物聯網網路優勢的穿戴式裝置捕獲的數據與實驗協定還不能被視為常規，即使監管機構已經核准穿戴式裝置用於研究，但由於它們在常規健康照護中的應用越來越多，情況正在發生變化。所以，接受數據是否被視為RWD或「真實」，其實與它的「真實」程度無關，而是與它的常規程度有關。這兩個術語之間有很大的區別。
3. **數據採集的地點：**疫情加速分散式臨床試驗（decentralized clinical trial，DCT）的採用，它以遠距診療或行動醫療專業人員（health care professional，HCP）家訪取代傳統的診間就診。在這裡，「真實性」方面與減少參與者負擔和盡可能保持個人的日常活動有關。因此，這種類型的數據蒐集可以被視為更「自然」，但也有一個限制，因為行動應用程式和互聯網能力的培訓可能會增加參與者的負擔，或者將目標人群限制為科技通的參與者，使數據不那麼「真實」，或者換句話說，不那麼反應整個病人群體。
4. **偏離常規臨床照護：**儘管前瞻性真實世界證據（Real World Evidence，RWE）研究在醫療保健決策中發揮越來越大的作用，但它們完全且嚴格基於常規臨床照護仍不常見。通常，需要蒐集額外的數據，這增加參與者和HCP的負擔，但與傳統的隨機對照臨床試驗（Randomized clinical trial，RCT）相比，程度要小一些。在最小化病人和HCP的負擔和利用病人提供資訊數據的意願之間有著良好的平衡。在常規臨床照護中，從來沒有對治療方案進行隨機分配，因此可以再次認為這些數據代表性較差，而不是真實或不真實。
5. **數據使用者的類型：**對於監管機構來說，RWE研究的數據品質和保證要求應該與常規RCT的標準期望一致。隨機治療分配仍然是他們的首選設計，因為它避免醫師的治療分配偏差。然而，行銷和銷售團體是健康經濟與效果研究 (Health Economics and Outcomes Research，HEOR)的最大使用者，不必遵守這些標準。因此，數據的「真實性」可能會受到這兩個受眾的質疑。

總之，現實情況是，幾乎所有生成的數據都可以被稱為「真實」 — 尤其是是當你考慮到真實的對立面是假的 — 無論是在隨機臨床試驗中還是在常規健康照護環境中蒐集的。然而，它通常會位於一個「真實性」的尺度上，這取決於它的起源、用途和這裡討論的五個變數。因此，在RWD和RWE這兩個術語中，「真實」這個詞有點誤導，正如目前對其常用的時間限制一樣。所有的數據都是真實的，究竟有多真實取決於情境和個人的解讀。

在最小化偏差來源和引入偏離常規臨床照護的設計特徵之間存在不可避免的權衡，從而影響「真實」數據可能被感知的程度。結果是，RWE很少基於RWD，因為RWD沒有受到某種程度的科學「摻假」，以便於解釋結果。

譯註：利用RWD產出適當之RWE，作為藥品療效或安全性資料之依據或補充，已為近年來之法規科學之重要課題。TFDA在2021年3月17日公告「真實世界數據—關聯性與可靠性之評估考量」指引。另外，健保署越來越多利用RWE作為藥品給付參考。

<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637515744399823471>

https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/2022%20(第140期)%20法規論文\_真實世界數據與真實世界證據：國際法規觀點及案例\_新藥科技組\_陳紀勳.pdf

(資料來源：Pharmaceutical Executive)