

如何提升研究者发起的临床研究质量?

●黄紫嫣

近日,国家卫生健康委同国家中医药局、国家疾控局根据相关法律法规,制定了《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》(以下简称《管理办法》)。

《管理办法》指出,研究者发起的临床研究(IIT)是指医疗卫生机构开展的,以人(个体或群体)为研究对

象,不以药品、医疗器械(含体外诊断试剂)等产品注册为目的,研究疾病的病因、诊断、治疗、康复、预后、预防、控制及健康维护等的活动。《管理办法》第二章分类细化了研究性干预措施的适用情况,明确了医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究使用已上市药品、医

疗器械的基本要求。

据悉,《管理办法》共八章四十九条,确定了适用范围,坚持机构主责,明确了临床研究科学性审查、伦理审查、机构立项、研究信息上传公开等4项基本制度,将分类管理、禁止无意义重复研究、提高临床研究整体效能3个管理理念贯穿

全文,确立了行政监督、技术监督相互协同的监管机制。

此外,《管理办法》还明确了干细胞临床研究、体细胞临床研究等的管理要求,同时明确中医临床研究的管理规范另行规定。

那么,在实际临床研究工作中,IIT如何能做得更好?



图片来源:摄图网

1 IIT的具体实施步骤

在谈到IIT的具体实施阶段,上海市肺科医院临床研究中心主任医师周璞总结了以下几点。

第一个阶段是研究立项阶段。在项目立项阶段,采取立项评审制,定期邀请临床专家、项目管理专家等,对本院拟立项项目的科学性及其可行性进行严格审查,提出审查意见并给予审评结论。成功立项的项目才可按流程进行伦理审查。在项目通过伦理审查后,负责人需按要求及时将伦理批件递交至医院管理部门存档。

第二个阶段是研究启动阶段。在项目向管理部门申请启动前,负责人按要求完成伦理审批、研究注册、人类遗传资源申报。同时启动会需对参与人员进行方案培训,并记录该过程,包括会议记录、签到表、培训材料、现场照片。

第三个阶段是过程质控。质量控制应贯穿自研究启动至结题,建

立二级质控模式,明确各级质控要求及职责。一级质控由项目组自查为主,在科主任及项目的主要研究者(PI)的主导下,成立质控小组,PI负责全程实施的合规性,质控小组则负责把控各环节的质量,定期开展自查,指导跟踪问题的解决。二级质控由医院管理部门组织,包括部门专职质控团队质控、第三方稽查或上级部门对临床研究项目的核查。在设定质控频率的基础上,基于研究风险对项目进行分类质控,以指导质控工作的具体开展。建立质控反馈机制,对于质控中发现的问题或不确定内容,可通过邮件或面对面与研究者沟通确认,在完成现场质控后,质控员记录质控结果,并针对研究发现的质控问题提出整改意见形成质控报告,持续跟进质控发现问题的解决及预防措施的实施。

第四个阶段是总结结题阶段。IIT的结题流程首先是资料的完善与质控。项目负责人需完善IIT相关资料,并提交至临床研究中心进行质控。质控员会反馈质控结果,项目负责人需根据反馈进行整改。其次是财务与伦理审查。项目组需与财务部门合作,完成费用结算和绩效核算(如适用)。同时,主要研究者需向伦理委员会提交伦理结题审查资料,并接受审查。

接下来是撰写与提交总结报告。主要研究者撰写临床研究总结报告,并经过审核后提交至药物临床试验机构(GCP)办公室。GCP办公室会对总结报告进行审查,并在通过后盖章确认。

最后进行资料归档与线上公开。研究者整理所有资料并归档保存,同时通过医学研究登记备案信息系统提请结题,并上传总结报告。GCP办公室对总结报告进行线上审核后公开。

3 IIT常见的误区

除去执行和实施过程中常见的共性问题,黄樱硕还对“研究者对IIT认知存在的常见误区”进行了总结。研究者在认知层面常见的误区主要包括:

第一,以临床诊疗的思维执行研究方案,例如对随访时间和随访内容难以按照方案执行,不能根据实际情况及时进行方案修正导致失访和方案违背较多或者因未设计科学合理的时间窗导致大量访视超窗。

第二,人排标准、访视内

容、主要观察终点或关键指标的评价标准制定虽然参考指南、文献或有充分依据,但可执行性较差,而导致大量方案违背或不可溯源。

第三,干预性研究中发生的SAE如果不是由于干预措施导致,不需要进行报告。

第四,不是由研究者原因导致的方案违背,不需要上报。

“不论是在执行和实施过程中的问题还是研究者认知上的误区都会对项目产生不良影响。”黄樱硕说。

4 IIT的管理体系问题

此外,机构IIT的管理体系建设也存在不完善情况,相关管理制度及质量控制缺乏。

北京大学临床研究所副所长吉萍提出了几个IIT的管理体系中常见的问题:一是

机构内未设立临床研究管理委员会及管理部门。目前,IIT管理隶属科研管理部门或GCP部门,无专门的部门进行统筹规划与管理;由临床研究管理部门设立的机构,无法与科研管理部门清楚划分职责。二是缺乏临床研究辅助专业人员,如临床研究协调员、质控员;三是为研究者提供支撑服务不足,无法提供方案设计、质量控制、数据管理、统计分析等技术服务。

此外,吉萍还指出,机构的投入不足,支撑体系薄弱。一是医院科研管理信息化支撑不足,未建立临床研究源数据管理体系,信息化平台正在建设中或还未启动,无法高效实行临床研究管理;二是缺乏临床

研究辅助专业人员,如临床研究协调员、质控员;三是为研究者提供支撑服务不足,无法提供方案设计、质量控制、数据管理、统计分析等技术服务。

5 IIT管理原则路径

提升IIT管理的质量,要有基本原则的指导。同济大学附属同济医院临床研究中心主任张力提出了建设IIT管理体系时应遵循的几项基本原则:

第一,始终以受试者为关注焦点。医疗卫生机构质量管理者在确定IIT质量管理目标、策划和实施质量管理、进行质量管理决策时,须始终以受试者的需求作为首要关注焦点。以“受试者为中心”设计、实施的临床研究,应首先关注受试者权益和安全,后者优先于

对科学和社会获益的考虑。

第二,充分发挥领导的作用。IIT的最高质量管理者通常为医疗卫生机构负责人。根据受试者、国家法律法规、机构的目标和环境等要求,机构负责人应统筹规划、科学设置IIT质量管理组织架构,明确IIT质量管理相关岗位的职责和权限,建立绩效考核激励机制以充分调动质量管理人员的工作积极性,合理调配各方资源。

第三,激励全员积极参与IIT质量管理。IIT质量管理既需要发

挥领导的作用,又依赖全员的参与和投入。保障受试者的权益和安全,确保研究数据真实、可靠,需要具备一定专业能力和工作积极性的人员来实现。医疗卫生机构应通过相关培训如药物临床试验质量管理规范培训、临床研究方法学培训等,不断提高IIT参与人员的质量管理意识和胜任岗位工作的能力,建立相关专业发展规划和晋升通道,将承担或参与IIT项目的数量、质量、受试者满意度等作为绩效考核指标。

第四,将基于风险的思维贯穿IIT项目全生命周期。医疗卫生机构实施主动的、前瞻性的风险管理能够最大限度地降低风险的不利影响。基于风险的质量管理策略包括确定关键流程和关键数据,对项目进行风险识别,制订监察计划时根据风险级别采用相应的监察方式和方法,并在临床研究实施阶段定期评估研究风险和

2 IIT常见的共性问题

那么,IIT在执行和实施过程中有哪些常见共性问题?对此,北京友谊医院科技处副处长黄樱硕告诉《医学科学报》,主要包括以下几点。

第一,规范化问题。有些IIT停留在仅需进行伦理审查的层面,对需要进行科学性审查、人类遗传资源管理、国家系统备案、临床研究注册的认识不够充分,缺少经验,完成度不足。

第二,团队资质问题。IIT相关负责人资格及执业资质、GCP资质或培训经历不完善或被授权分工人员缺少相应资质;缺少授权分工或新增研究成员后未进行补充授权。

第三,实施过程问题。IIT负责人对伦理管理要求的定期跟踪审查、修正案审查、疾病进展(PD)报告、药物临床试验过程中出现的严重不良事件(SAE)报告、结题报告的认识不足,不能及时主动上报;

知情同意书签署不规范。

第四,受试者保护问题。少数研究者未经过伦理修正案审查即按照修正后内容执行;方案修正后在未获取再次知情同意的情况下对受试者开展修正后的干预措施和访视;知情同意和病例报告表未以当时通过伦理审查的最新版本执行;研究相关的费用未按照方案描述免费提供,由受试者自行承担。

6 IIT质量管理路径

针对IIT目前所存在的问题,多位专家学者参考了试点工作以来IIT监督检查和质控要点,结合现阶段IIT管理工作中的常见问题,在总结实践经验的基础上,对IIT质量管理提出了对策。

黄樱硕提出,各地要设置科学统一的质控标准,建立三级质控制度。院内审查要遵循“三小一大”原则,此外要建立全面有效的培训体系。

对于质控标准,黄樱硕主要参考北京市卫生健康委员会对IIT监督检查的维度和指标提出了两种管理模式:一、按照项目类型调整评价指标对应的严重程度。不同资金来源和资助力度、不同干预类型和风险等级的项目,同一评价指标的权重和严重程度不同,应进行差

异化质控。二、通过赋分或调整系数实施差异化管理。将各维度所有指标进行赋分,按照满分百分制进行评价打分,对于经费资助程度、经费来源、风险等级等指标,在赋分的基础上增加调整系数。

在确定质控标准的前提下,建立三级质控制度。第一级质控由项目组完成,且每个项目组内均需设置1名独立的质控人员,按照院内IIT监督检查指标体系进行评价;第二级质控由有资质的质控团队实施评价,质控员需要有相关理论知识、实践培训经历和质控经验,并且应避免利益冲突;第三级质控由管理部门对质控人员进行定期考核,团队组成可根据人员资质、质控质量、进度和满意度等情况进行动态更新或增补调整。

此外,临床研究在设计阶段可遵循“三小一大”原则,“三小”即样本量最小化、检测项目和样本采集最小化、访视数量和频率最小化,“一大”即可实施程度最大化,例如在访视节点和时间窗以及访视内容的设置上尽可能贴近临床诊疗,既可以提高受试者依从性,又能有效减少方案违背。

当前,国际化的规范操作是IIT的四大基石之一。黄樱硕提出,关于临床研究相关培训主要聚焦伦理学培训、临床研究选题培训、研究方法学培训。

由此,她提出了覆盖3个维度即培训对象、培训内容和培训计划的培训体系。培训对象不仅包括研究者,还应包括各种审查专家,如科学性审查专家、伦理专家等。

培训内容不仅包括选题标书撰写、方法学和伦理培训,还应对规范性要求、政策法规解读、注册和申请流程、研究者实施过程中的常见问题和认识误区、监督检查要点和制度要求等进行全面讲解。培训计划应有普适性培训,也应有针对重点人群和重点问题、突出需求、难点堵点、更新政策法规的专题培训;培训设置应基于政策要求、人员需求以及实际调查、考核和反馈情况及时调整。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2024.16.010>
<https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1533.2024.05.004>
<https://doi.org/10.16690/j.cnki.1007-9203.2024.02.064>