

[文章编号] 1007-7669(2024)04-0263-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.04.05

高质量发展视角下对研究者发起的临床研究全过程管理的问题探讨

尹 妍

(首都医科大学宣武医院 科研处, 北京 100053)

[关键词] 临床研究; 质量控制; 全面质量管理; 组织和管理

[摘要] 研究者发起的临床研究(IIT)是临床研究的重要组成部分。本文结合北京某三甲医院IIT管理的工作实践,从临床研究组织管理架构设计、科学性审查和伦理审查要点、系统备案、IIT合同审核重点和项目质量控制等方面与国家卫生健康委员会出台的IIT管理办法逐一比照分析,并针对上述方面提出相应的优化对策,旨在为建立健全医疗机构内部组织管理体系,促进临床研究高质量发展。

[中图分类号] R197.3

[文献标志码] A

Discussion on whole process management of IIT clinical research from perspective of high quality development

YIN Yan

(Scientific Research Office, Xuanwu Hospital Capital Medical University, BEIJING 100053, China)

[KEY WORDS] clinical study; quality control; total quality management; organization and administration

[ABSTRACT] Investigator-initiated-trial (IIT) is the most important part of clinical researches. Based on the IIT management practice of one 3A grade hospital in Beijing, this paper analyzed the organizational structure of clinical research, the key points of scientific review and ethical review, recordation filling, contract verification and quality control, which were compared with the IIT management measures issued by the NHC one by one. According to the above, this paper puts forward some corresponding countermeasures, aiming at improving the management level and promoting high-quality development of clinical research.

我国拥有丰富的临床资源,近几年随着临床研究数量的快速增长,研究者发起的临床研究(IIT)成为医疗机构和社会关注的热点。所谓IIT,是指在医疗卫生机构内开展的、以人个体或群体(包括医疗健康信息)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,研究疾病的诊断、治疗、康复、预后、病因、预防及健康维护等研究活动。

不同于企业发起的、以注册上市为目的的临床试验(IST),IIT项目的主要研究者承担了IST申办方

的角色与责任。IIT与IST两者相辅相成,互为补充,都是医学临床研究的重要组成部分,共同为获取高质量的临床研究数据、改善临床实践和制定临床规范指南等方面提供重要循证医学的支撑^[1]。

值得注意的是,国际临床诊疗指南中较少引用我国的数据证据,我国制定诊疗指南的基本依据也多是采用国外的研究与数据。不同国家间疾病谱系存在一定差异,如果仅仅沿用外国标准或研究数据来指导国内临床,难以形成真正适合我国自身疾病特点的防治

[收稿日期] 2022-12-29

[接受日期] 2023-07-26

[作者简介] 尹妍,女,助理研究员,硕士,主要从事临床研究项目管理、学科建设评估、研究型病房管理等的研究, E-mail: graceyinyan@163.com

模式。因此,探究我国临床疾病规律,探索自身的新技术新方法,制定更符合我国实际的规范和指南成为当前医学研究的重要任务。基于此,国家卫生健康委员会 2021 年 9 月发布了《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法(试行)》(以下简称《管理办法》),旨在规范我国 IIT 管理,在执行层面上确立统一的管理和实施标准,提高临床研究质量,以期为制定适合我国国情的临床诊疗规范和指南奠定基础。

《管理办法》对规范各医疗机构 IIT 项目管理起到了积极的指导作用,但在某些方面仍缺乏一些明确的、有针对性的措施或细则。本文结合北京某三甲医院 IIT 管理的工作实践,从组织管理、立项、过程管理和结项等方面对照《管理办法》逐一进行分析,梳理 IIT 实践管理不足并提出优化建议,为完善医疗机构内部管理,进一步优化管理实施细则,促进临床研究高质量发展提出建议。

组织管理 目前,大多数医院对于 IIT 项目的管理并未设置独立管理部门。曹晔等^[2]对 231 家国内医疗机构的调查显示:有明确 IIT 项目管理部门的医疗机构只有 225 家,其中归属医务部门(或机构办)的占 44%,归属科研部门的占 34.4%,归属其他管理部门的占 3.1%,设置独立管理部门的仅占 5.4%。

《管理办法》规定:“开展临床研究的医疗卫生机构应当设有临床研究管理委员会,并明确专门部门负责临床研究”,“应当为临床研究管理配备必要的管理人员和条件保障”。但该办法并未强制要求医疗机构必须“独立设置临床研究管理委员会”,也未规定必须独立设置临床研究管理办公室,只是要求明确“专门部门”负责管理。在笔者看来,由于临床研究管理工作的复杂性和专业性,应独立设置临床研究管理委员会,其地位应与伦理委员会并列,所设下属部门或工作人员也应当是独立、专门地从事临床研究管理,而不是与医疗或科研部门混在一起。

或许是由于部门利益关系或其他原因,有部分医疗机构未设置临床研究管理委员会或专门部门,或虽设置了临床研究管理委员会,但没有实体的管理部门

和工作人员,仍挂靠医务、科研等部门,由相应部门的干事兼任科学性审查或伦理审查。这种非独立的组织架构模式割裂了临床研究管理的统一性与连贯性,导致业务链条易中断或出现真空地带。且不同管理部门的理念与工作标准不一致也容易引起部分工作职责的缺失或重叠,工作衔接不畅,降低了管理工作质量与效率。

一些欧美国家和国内临床研究管理做得较好的医疗机构均设立专门的临床研究管理部门,这样往往更有利于促进 IIT 项目的高质量开展。国内也有将 IST 项目和 IIT 项目并为一个部门管理,从而达到了整合医院临床研究资源和提升部门协调性的目的(图 1)。

美国哈佛医学院丹娜法伯/哈佛癌症中心(DF/HCC)对所有 IIT 临床研究项目进行集中管理,DF/HCC 设有主任 1 名,副主任 3 名分管临床研究,行政主任 1 名负责机构日常运作。机构下设 7 个部门,临床研究部有 6 个办公室,其中 4 个是中心化管理办公室,涉人研究保护办公室主要负责项目方案设计以及科学性和伦理评审、规章制定;临床研究质量保证办公室主要负责数据收集和质量控制、稽查;临床研究培训办公室主要负责研究者的培训和注册登记;临床研究合同管理办公室主要负责试验协议谈判和签署。

DF/HCC 通过这种组织设计把临床研究管理贯穿设计、审评、启动、实施到结题全过程,并在项目设计、伦理评审、质量控制、数据管理和风险控制等环节设置专业管理部门,配备专门办公室和专职人员,运用专业信息管理系统,为所有临床研究(特别是 IIT 项目)搭建了一个良好的平台和支持体系,能够为研究者提供高效率、高水平的专业管理服务,助力研究者获得高质量研究结果(图 2)^[3]。虽然 DF/HCC 与国内的临床研究组织架构相比有所差异,但胜在功能完备且独立运行,由此可见,科学合理的组织架构是保证开展高质量临床研究的必要条件。

立项管理 一项临床研究从设计开始,在审查、启动、实施与质控、结项的各个阶段,临床研究管理应贯穿

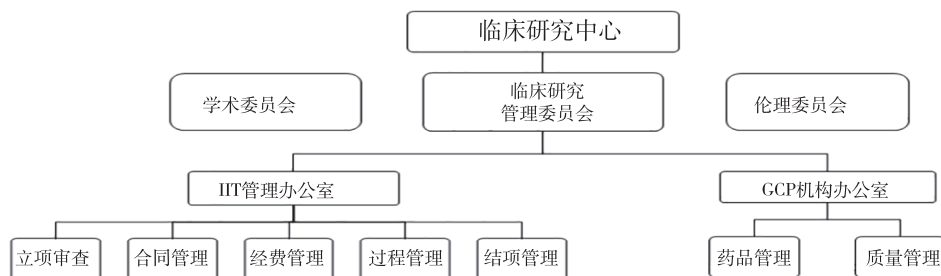


图 1 临床研究管理委员会组织架构的理想模式 IIT: 研究者发起的临床研究, GCP: 药物临床试验管理规范

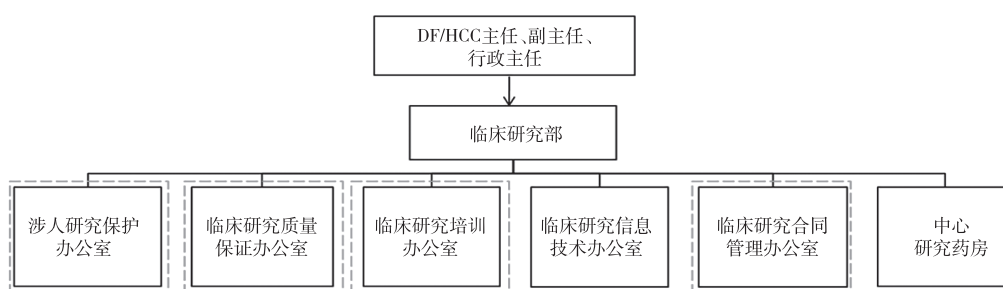


图 2 哈佛医学院丹娜法伯 / 哈佛癌症中心的临床研究管理模式化管理办公室

DF/HCC: 美国哈佛医学院丹娜法伯 / 哈佛癌症中心, 虚线框: 中心化管理办公室

全过程, 且在每一个环节关注的重点问题都不相同 (图 3)。

立项管理是 IIT 临床研究启动前的首要环节, 是筛选出高质量研究项目、权衡风险因素、保证临床研究顺利实施的基础。总体来说, 立项管理主要包括科学性审查、伦理审查和系统备案 3 个主要环节。

1 科学性审查 临床问题的日益复杂化对管理部门科学性审查能力提出了挑战。《管理办法》中首次明确提出“所有临床研究均应通过科学性审查和伦理审查”、“独立开展科学性审查”等条款。不同于 IST 项目, IIT 项目存在数量众多, 规模较小、研究者水平不一、缺乏充足经费支持、质量参差不齐等问题, 因此科学性审查的关键就是要看 IIT 项目的顶层设计是否科学、合理。科学性审查不同于伦理审查, 也不是伦理审查的重复。有一些研究者在开展 IIT 项目时并没有明确的研究目的、甚至没有临床问题, 只是为了收集数据, 更有甚者连最基本的文献查阅掌握度都不够、不会选用合适的研究设计方法。在这个意义上, 设置科学性审查环节能较好地保证 IIT 项目提交伦理审查前的方案设计质量。

以北京某三甲医院为例, 2020 年 1 月科研处牵头组建科学性审查专家小组, 负责对全院 IIT 项目开展科学性审查。2021 年 6 月制定出台了《IIT 临床研究项目科学性审查管理办法》, 对科学性审查流程做出了较为明确要求, 包括审查频次、评审专家遴选标

准和审查流程等。目前, 该医院每月定期组织 1 次科学性审查 (可视项目数量临时增加评审次数), 至少 5 位副高级职称以上, 涵盖相关学科领域临床专家、循证医学专家或方法学等方面的专家参加评审工作。科学性审查的重点是: 是否有明确的科学问题、研究的必要性和可行性、研究假设与合适研究方法的选择、样本量计算、研究终点、研究安全性、是否存在利益冲突以及知识产权保护等方面。科学性审查工作结束后, 科学审查秘书会形成书面审查记录、审查专家签字确认后归档保存, 并将审查意见和评审结果尽快反馈给项目申请人。

对于 IIT 项目来说, 只有研究目的明确, 方案设计科学、合理、规范, 才能够保证研究结果具有说服力, 避免开展无意义的、重复性临床研究, 不会让受试者权益受到损害, 也不会浪费研究者的智力和精力。因此, 科学性审查是对研究项目科学性和合理性的把握, 也是综合考虑其可操作性和伦理合理性等因素上的科学有效, 而不仅仅是追求科学设计上的完美。

2 伦理审查 国家卫生健康委员会 2016 年出台了《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》和 2019 年的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法 (修订)》, 对各级各类医疗卫生机构伦理委员会的组建要求、职责、备案等方面均做出具体要求, 并规定了伦理审查的原则、规程、标准和跟踪审查的相关内容。按照 2021 年 9 月出台的《管理办法》要求, 只有通过科学性审

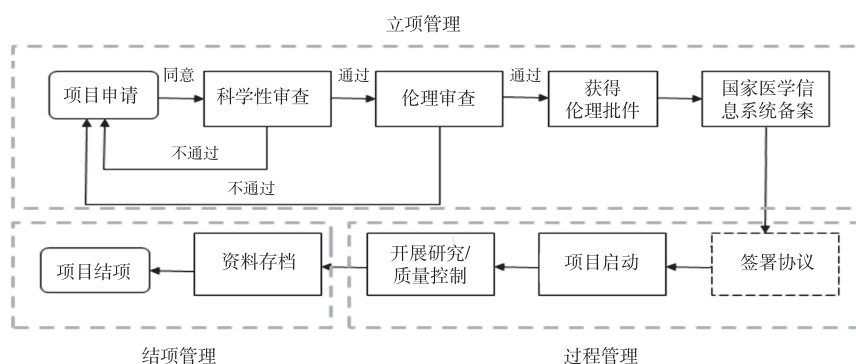


图 3 临床研究全过程管理示意图

查的项目,才有资格进入到伦理审查。

但值得注意的是,随着 IIT 研究项目内容和类型的日益复杂,对伦理委员会的审查能力也提出了更高的要求。因此,各医疗机构应进一步加强伦理委员会的能力和内涵建设,完善科室建制,重视专业人才培养,加强规范化管理是提高伦理审查能力的关键要素^[4]。

此外,可能由于未设置专门管理部门等原因,与伦理初始审查相比,医疗机构的 IIT 的伦理跟踪审查仍存在不规范甚至缺失的现象。不良事件的处理、受试者隐私保护和损害补偿等问题也未得到伦理委员会的严格监管。目前,临床研究中不良事件的处理和受试者损害补偿事宜分别划归医疗机构医务部门或社会工作部管理,且多是参照一般临床事件来处理而未设置专门受试者争议处理部门或制定专门的管理制度。因此,未来在跟踪伦理审查时应重点关注这些情况是否严格落实。

3 系统备案 通过了科学性审查和伦理审查,并获得了伦理批件和立项通知书才意味着该 IIT 项目通过了医疗机构的全部审核流程。之后,项目主要研究者应当按照《管理办法》要求在“国家医学研究登记备案信息系统”上传项目相关资料,并随着研究的推进随时补充内容。需要注意的是,上一级行政管理机构不再对“国家医学研究登记备案信息系统”登记 IIT 临床研究进行审核(干细胞项目除外),其登记和审查权限下放到医疗机构,因此各医疗机构要严格履行审查责任。系统备案的目的在于建立一个临床研究信息汇聚和共享平台,有利于研究者避免开展重复无意义的研究,同时也为推动审查协作、优化备案管理和上级审查监管、促进医学研究健康发展提供基础条件。

此外,按照国家卫生健康委员会的最新要求,在中国临床试验注册中心或 ClinicalTrials 网站注册的 IIT 项目,也必须在“国家医学研究登记备案信息系统”完成登记备案,否则将视为违反科研诚信的行为。这里提醒所有涉及采集、保藏、利用和对外提供我国人类遗传资源的临床研究都应该遵守我国人类遗传资源管理相关规定,在科技部官网进行申请审批,获得科技部批复后方可启动项目。

过程管理 过程管理主要包括合同审核、项目进程管理与质量控制。

1 合同审核管理 IIT 合同审查是过程管理的重要环节。IIT 合同类型和经费资助来源呈现多元化,主要有:(1)各级政府指定的科研行政管理单位代表政府立项的临床研究项目(即纵向课题);(2)由企业或

其他组织机构(其他高校等科研机构、基金会等)委托医疗机构开展的项目(即横向课题);(3)研究者自筹经费。其中需重点关注的是以医药企业(或基金会)资助为主的 IIT 合同。这一类合同不同于 IST 合同,出资方(医药企业或基金会)不再作为项目申办方,而仅是提供研究所需经费、药品或医疗器械物资等的一方。因此,这一类合同应重点审核对出资方(医药企业或基金会)和医疗机构(研究者)双方的权责约定,包括知识产权归属、论文发表权利、受试者保险或损害赔偿、研究用药质量安全责任、研究费用等方面。在一些医药企业或基金会资助 IIT 合同中,也存在资助方要求分享相关研究的知识产权利益、数据使用或论文发表审核权等条款。

另外,由于在 IIT 项目中,主要研究者(医疗机构)实际上承担了研究责任与风险,因此在合同订立过程中,管理部门务必要帮助研究者明确自身权责,划明确风险分界线,保证受试者权益,维护医疗机构和研究者合理权益,避免不必要的合同纠纷。

2 项目质控管理 一般来说,完成合同签订、召开项目启动会后,IIT 项目即可开展相应研究。与贯穿整个 IST 项目研究过程中的质控要求不同,《管理办法》对 IIT 项目的质控规定“医疗卫生机构应当对临床研究定期组织开展核查”、“主要研究者应当对负责的临床研究定期自查”。目前由于缺乏对 IIT 项目的统一质控要求细则,从而导致因医疗机构管理标准的不同而出现管理差异。

实践中,医疗机构伦理委员会会对 IIT 项目进行跟踪审查,跟踪审查主要是围绕受试者权益展开的,包括但不限于:是否按期启动、受试者入组情况、知情同意书是否发生变更、是否出现受试者权益受损和安全问题等。

IIT 临床研究的核心是数据。《管理办法》中提到的质控核查应由临床研究管理委员会来执行,而且核查的重点应该是对数据的质控,包括数据是否真实、完整,数据采集标准是否统一、数据间的逻辑关系是否合理,数据是否具有可追溯性、数据的传输与对接是否安全等。只有遏制虚假、错误数据,才能保证 IIT 数据的真实性和完整性,从而保证临床研究的可靠性。因此,建议伦理委员会的跟踪审查和临床研究管理委员会的质控两者应有机融合,既能查缺补漏又不重复劳动,上级主管部门和医疗机构应共同探索制定符合 IIT 特点的质控细则。除此之外,研究药品和生物样本管理等易出现问题的环节也是质控管理部门需要注意的。

总之, 质控的目的在于精准把控项目进度、提升项目研究质量、发挥管理部门的有效监督作用, 为改善临床实践提供高质量证据。

结项管理 《管理办法》要求对 IIT 临床研究实行结项报告制度, “临床研究终止或完成时, 研究者应及时分析研究结果, 形成全面、客观、准确的研究报告”, “临床研究管理部门应对研究报告进行审核”。在实践中, 研究者应向临床研究管理部门提交结项报告, 同时要求研究者把所有临床研究资料 (包括原始数据资料) 存放在某一固定位置以备核查, 且存放时间不少于 10 年。医疗机构应考虑开辟临床研究档案 (包括纸质和电子资料) 公共存放空间, 以免研究资料因科室或研究者存放不当丢失而无法溯源。同时, 还应考虑资料如何通过院内信息网络实现共享利用, 充分使用既往研究资源, 挖掘和提升数据价值。

结语 对 IIT 项目的全过程管理是一项系统工程。开展高质量的 IIT 临床研究, 除了在组织架构、立项管理、过程管理和结项管理加强规范外, 管理信息系统、数据库和生物样本库平台建设、专职研究型医生、研究型护士、合同研究组织 (CRO) 团队等人员队伍建设也同等重要。对 IIT 的管理不同于 IST 项目, 既要在关键环节全面规范管理, 又不能太过繁琐, 以免丧失 IIT 研究的灵活性和研究者的积极性。

IIT 临床研究是医学研究的重要组成部分, 以临床问题为导向, 源于临床, 并最终服务和指导临床工作为宗旨。IIT 项目数量大、研究内容复杂、涉及管理环节多, 需要临床研究管理人员在实践中不断摸索与总结, 更需要上级主管部门、医疗机构、管理部门和研究者共同对 IIT 项目从严、明确、规范管理。在国家尚未有明确管理制度或规范细则的情况下, 医疗

机构 IIT 管理部门可从发展相对较成熟的药物临床试验相关政策法规和欧美国家 IIT 管理中借鉴一些做法, 并结合自身实践经验, 在保证 IIT 项目符合科学性和伦理道德的前提下, 不断提高管理能力, 切实保护受试者权益, 注重研究数据质量与安全, 以获得高质量研究结果, 更好地满足临床需求, 为下一步临床研究转化奠定坚实基础。总体来看, 在法律监管部门指导意见下, 我国 IIT 研究质量必将会得到极大提升, IIT 研究未来定会有更多、更大的应用场景。

[参考文献]

- [1] 杨志敏, 耿莹, 高晨燕. 对研究者发起的临床研究的认识和思考 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 23 (4): 387-390. YANG ZM, GEN Y, GAO CY. Understanding and thinking about investigator-initiated clinical trials [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2014, 23 (4): 387-390.
- [2] 曹晔, 王欣, 曹玉, 等. 我国研究者发起的临床研究管理现状调查与分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37 (7): 395-400. CAO Y, WANG X, CAO Y, et al. Investigation and analysis on current status of clinical research management in investigator initiated trials in China [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2018, 37 (7): 395-400.
- [3] 曹晔. 哈佛医学院 DF/HCC 临床研究管理介绍——临床研究的中心化管理 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24 (18): 2128-2133. CAO Y. Systematic introduction of DF/HCC-centralized management of clinical research in the Harvard Medical School [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24 (18): 2128-2133.
- [4] 李永昌, 江春燕, 罗冰, 等. 医院医学伦理审查的规范化管理探析 [J]. 医学与社会, 2014, 27 (2): 15-17. LI YC, JIANG CY, LUO B, et al. Discussion of the standardized management on medical ethics review in hospital [J]. Med Soc, 2014, 27 (2): 15-17.