

临床研究远程数据采集中数字技术应用管理探讨

刘 川¹, 孙华龙¹, 沈林娟², 汤依群²

(1 科林利康医学研究有限公司, 北京 100024; 2 中国药科大学, 南京 210009)

[摘要] 借助于数字技术的远程数据采集方法无论在传统集中式临床研究, 还是现代分散式临床研究中, 对试验药物的临床效益评估发挥着巨大的作用。作为电子源数据的组成部分, 新型数字技术应用于临床数据流管理的合规性操作亦是临床研究中面临的挑战。从《药品临床试验管理规范》(GCP) 标准和全球药政监管要求的发展趋势分析, 应用于临床研究中的数字技术应当满足电子临床系统的验证标准, 相关数据流管理需要符合全球临床研究数据的“ALCOA”原则, 申办方、研究者和受试者在其中的资质标准与角色职责也不尽相同。本文针对数字技术如何在临床研究中规范应用, 从项目管理角度对数据流的合规性管理和利益相关者的职责要求进行探讨, 使得依据数字技术的临床数据在临床研究结果申报中得到药政监管认可成为可能。

[关键词] 临床试验; 远程数据采集; 数字健康技术; 临床研究; 数据管理; 分散式临床研究; 集中式临床研究

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0255-09

Methodology elucidation of digital technology applications in direct data capture managements of clinical trials

LIU Chuan¹, SUN Hua-long¹, SHEN Lin-juan², TANG Yi-qun²

(1 Clinical Service Center, Beijing 100024, China; 2 China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Direct data capture (DDC) by means of digital health technology (DHT) has been played a significant role in the evaluation of clinical benefits in either traditional centralized clinical trials or novel decentralized clinical trials of medicinal products. As a part of e-source data, a trial execution with the regulatory compliance of the DHT is one of the challenges in clinical data flow managements. In the views of developmental trends in GCP and global regulatory and supervisory requirements, DHT applications in clinical trials should meet the validation standards of an e-clinical system, conforming to the ALCOA principle regarding the trial data flow managements with roles and qualifications of relevant stakeholders, such as sponsors, investigators and subjects. In the standpoints of project management views, this paper discusses how the DHT application is complied with regulations, rational monitoring and supervisions on the DHT data flow, and responsibilities of relevant stakeholders, ensuring the approvability of clinical outcomes on DHT-based clinical data by regulatory authorities.

[Key words] clinical trial; direct data capture; digital health technology; clinical study; data management; decentralized clinical trial; centralized clinical trial

临床研究的远程数据采集(direct data capture, DDC)主要有 2 种途径, 即直接从医院管理信息系统

(HIS)或电子病历(EMR)系统中经通用计算平台(computing platform, CP)处理, 提取临床研究所需数据, 这种数据采集不经过人工输入数据至电子数据采集(electronic data capture, EDC)系统中或记录在纸质病例报告表(case report form, CRF)中, 而是直

[作者简介] 刘川, 男, 博士, 主要从事医药产品临床试验方法学研究。E-mail: danieliu@clinicalservice.cn。

接将医院系统的数据作为电子资源(eSource)直接导入临床数据库(如eCRF)中;或从远离研究者所在的研究机构和/或居家受试者处,经过数字技术工具收集临床数据,如ePRO、穿戴设备等。经过这一类采集的临床数据可传输至研究机构的数据系统中,也可直接传输至临床研究数据库(如EDC)中。前者属于传统集中式临床研究运营模式,即受试者需要到访研究机构完成数据采集,后者视为新型分散式临床运营模式,即受试者无需在研究机构完成数据采集。后一种远程数据采集形式可以在集中式临床研究中应用,更是分散式临床研究中的主要数据收集形式。移动技术在临床研究中应用早已获得药政监管的认可^[1],使直接采集临床研究数据有了法规支持的基础。依照美国FDA最近发布的DDC数字健康技术(digital health technology, DHT)监管指南定义^[2],实现远程数据采集应依据一种数字化健康技术才能实现,即将CP、网络连接、应用软件和/或传感器用于医疗实践及其相关医疗产品评估的数字化系统技术。DHT可以采用硬件(如穿戴设备)和应用软件相结合的形式。在许多情况下,DHT软件可以在CP上运行,如手机、平板电脑或智能手表等。临床研究可以使用多个DHT收集一系列信息,包括但不限于临床、生理、心理、行为或功能等数据。一旦临床研究的目的是为了研究药物的上市申请(此种情况又可视为临床试验),则DHT本身及其应用环境和管理规程不严格遵循《药品临床试验管理规范》(GCP)的原则和标准,其研究结果有较大的被药政审批部门拒绝的风险。本研究拟从新药上市申请(NDA)为目的GCP临床研究运营管理和电子系统规范要求的角度,就应用于集中式和分散式临床研究DDC领域的DHT技术的应用与监管要求的临床项目管理,以及发展趋势予以探讨。

1 DHT用于临床研究前需考虑的验证要素

依据GCP^[3]和“ALCOA”原则^[4],临床研究源数据采集器和数据流的合规、数据链的追溯轨迹和符合资质的人员被授权是研究结果审核和药政检查关注的关键要素。DHT用于临床研究前需要注意的验证要素主要包括以下3个方面。

1.1 DHT资质认证的药政监管要求

从全球药政监管要求的发展趋势看,针对DHT制造商或开发者的资质认证程序有可能会成为药政监管认可DHT用于临床研究的前提条件之一。例如,美国FDA指出,只要用于临床研究的DHT符合

《FD&C法案》第201(h)节规定的装置定义和21CFR第812部分的描述标准,则这些拟用于临床研究的DHT工具可免除常规医疗器械要求的监管,包括上市前许可或批准。这些监管新政的宗旨在于通过培养负责任的高质量数字健康创新,授权DHT制造商、申办方和其他应用利益相关者承担相应的DHT资源监管责任,以利于推进医疗保健技术的多元化和创新性。为了达到这一目的,美国FDA制定了评估DHT作为药物开发工具(drug development tool, DDT)或医疗器械开发工具(medical device development tool, MDDT)的DHT开发商资质认证程序^[5],并且只要制造商的资质未被撤销或修改,这种资质认证无需重复进行。任何DHT开发者或制造商都可以按照美国FDA药品评估与研究中心/生物制品评估与研究中心(CDER/CBER)的DDT认证计划,提出相关资质认证申请。例如,根据动物规则用于产品开发的动物模型认证计划、临床结果评估(clinical observation assessment, COA)认证计划、生物标志物鉴定计划和/或MDDT鉴定计划^[6]等。所谓动物规则是指当DHT人体功效研究不符合伦理或不可行时,根据美国FDA药政监管规程的相关要求,可以认可某种动物模型结果用于某些产品的批准途径的法规。此外,也鼓励申办方应尽早与拟参与临床研究的研究中心,针对DHT医疗产品在特定临床研究中的使用计划及其可行性进行充分交流。

1.2 创新性DHT与新药临床研究关联性认可

如同试验药物适应证设计应与获批上市产品适应证要求相似,用于未来特定人群的DHT工具(DDT或MDDT),在以上市为目的的临床研究中,若结合试验药物或医疗器械一起使用,则其使用环境和前提条件,以及受试群体目标需与未来上市后的产品申述相同,即数据来源和测量结果均适用于特定疾病人群。任何创新性的DHT应用于临床研究的计划应作为新药创新科学和方法,申办方和其他利益相关者需要和新药开发设计方案申报资料一起,就DHT收集临床研究数据科学性和可行性与药政部门进行充分交流。

1.3 DHT工具和系统验证要点

DHT作为DDC的数据抓手,用于临床研究前的验证程序和结果应符合药政监管要求,以确保用于DHT采集到的远程临床数据满足数据质量和可信性的要求。DHT验证参数主要涉及2个基本要素,即:查验(verification),通过检查和提供客观证

据确认 DHT 测量的物理参数(如加速度、温度、压力)不会随时间变化而影响其测量的准确性;验证(validation),通过检查和提供客观证据确认 DHT 测量评估的受试者群体中的临床事件或特征数据满足 DHT 设备或计算平台的设计要求。

查验通常被视为验证过程的一部分。对 DHT 设备和计算平台的应用查验/验证和适用性评价可以先在健康志愿者中进行试验,再在临床研究受试者群体中继续开展。必要时,还需要对病症严重程度不同的受试者进行测试。验证测试参数的设计,取决于 DHT 设计要求或目标患者群体测量结果与医疗产品应用要求的关联性,可以在受控实验室环境、模拟生活环境或自然生活环境中进行。验证测试的宗旨是要证实 DHT 在临床研究中待评估的临床事件或特征(如步数或心率)在所有相关群体中得到的测量结果不仅一致而且适宜合理。要注意的是临床研究中受试者病症的差异可能需要设置的临床评估参数和算法公式也应不同。例如,DHT 用于捕捉健康受试者步态的算法可能不适用于患有帕金森病且步态混乱的受试者。

申办方在采用 DHT 用于临床研究前,应当确认 DHT 开发商或第三方服务商在 DHT 投入正式使用前已经完成了 DHT 工具所含电子系统开发生命周期的相关验证程序^[7],并可以在需要时提供所需的检验和验证数据结果报告。申办方在临床研究中使用时,需要建立 DHT 系统应用管理的规程要求,针对 DHT 设置完成用户接受测试(UAT),并确保在临床研究使用过程中维持好 DHT 系统的验证状态。DHT 工具的电子系统只有满足 GCP 要求的电子系统验证质量规范的标准,其采集和处理的临床数据才可能在 NDA 审评中符合临床质量和数据可信性的要求而被接受。一般来说,开发一种依据 DHT 新方法去采集临床终点数据的设计和应用原则应与临床实践中其他常规医学方法采集的相同终点数据原则相同。在采用 DHT 和计算平台时,可能需要确认的 DHT 主要验证数据包括:① 涉及传感器的 DHT-需验证确认的是 DHT 符合设计性能规范,包括相应的国际性能一致标准(如国际电工委员会 60601-1)和/或识别 DHT 潜在故障模式及其原因和影响的分析结果。若 DHT 涉及一些特殊运行要求,还可能需确认 DHT 可靠工作范围参数,如温度控制范围等。如果临床研究可能涉及使用不同品牌或型号的 DHT 传

感器时,需要确认各品牌或型号 DHT 测量结果的一致性,以确保用于临床研究时远程采集数据结果满足可比性的要求。② DHT 配备的应用软件-DHT 的应用软件直接涉及从受试者处采集远程数据,并通过各种 CP 传输到后台数据库存储,以供临床研究结果分析应用。因此,按照 GCP 电子化计算机系统的监管要求,DHT 应用软件应当与 EDC 应用系统要求及其验证标准相似,如具备权限控制、数据追踪、编辑/核查轨迹和时间印戳等功能,并按照 GCP 要求程序进行预期用途的验证评价。尤其涉及一些视觉、听觉或认知功能临床评价的 DHT 工具或研究者/受试者互动临床评估场景(如 eCOA)时,还可能需考虑 DHT 应用软件特定功能要素的验证程序,包括但不限于内容验证、结构验证和规范性测试等。③ 通用计算平台-如果 DHT 软件在 CP 上运行,需要评估使用的 CP 运行环境对 DHT 应用软件在临床研究中功能执行的影响,如网速参数或限制、断网或网络不畅时采集数据的留存或应急方案、网络安全保障等,以确保在临床研究中远程数据采集的可靠性和完整性。④ 网络系统与 DHT 工具的互动性-临床研究中如何确保系统连接能有效和安全地交换信息至关重要。DHT 设计的数据标准设置是否符合公共数据交换标准,包括与数据源识别相关的标准、对于 DHT 应用的可行性和满足 ALCOA 数据标准关系密切。因此,在 DHT 投入应用前,申办方应评估 DHT 的数据传输协议满足互动性要求,以证明电子系统接口上的交互可以如期进行,确保由此产生的 DHT 测量数据结果的可溯源性、原始性和准确性。⑤ DHT 适用性评价-其目的是评估临床研究的目标受试者人群是否能够按照方案中指导的方法使用 DHT,其对于确认 DHT 和/或 CP 是否适用于拟开展的临床研究方案设计起着非常重要的作用。这一评价应作为 DHT 验证程序的组成部分予以重视。在进行适用性评价时,有些 DHT 测试需要考虑并解决受试者的学习能力曲线和在使用 DHT 时可能遇到的操作或控制不当而造成的潜在错误或问题。这些潜在错误和问题需要在实际用于临床研究时,在方案设计和制定临床运营管理计划中予以关注。如同临床研究的受试者入排标准评价,DHT 适用性评价应对拟招募的受试者是否能遵循方案设计要求使用 DHT 及其使用能力作出预判。

适用性研究的结果有助于改善 DHT 的设计和 功能适应性,提高其在临床研究中的使用满意度及

其应用延展性。由此总结出的数据结果及其使用经验,可供新的临床研究方案借鉴,并写入受试者 DHT 使用说明书中,也有助于改善受试者和研究者 DHT 学习和培训的便利性。

2 DHT 在临床研究中使用的考虑要素

一旦申办方计划将 DHT 用于某项临床研究,首先应确认 DHT 完成的相关系统验证结果与相应临床研究的使用目的一致,以便后续临床研究结果解析可以被认可。为此,申办方需要在研究方案设计和运营管理计划中考虑的要害如下。

2.1 申办方与研究者在 DHT 使用管理中的角色和职责

作为是否或如何使用 DHT 的决策者,申办方的主要职责包括但不限于:① 制定 DHT 和 CP 应用于临床研究的方案,并明确概述相关应用标准和要求。② 根据方案设计,对研究者和研究机构人员提供相关 DHT 和通用计算机及时 CP 操作的培训。③ 要求和监督 DHT 服务商撰写和提供适用于临床研究方案的用户使用说明书。需要时,应当对研究者提供必要的培训。④ 按照方案设计,与 DHT 和 CP 服务商一起,建立相应技术援助咨询台或呼叫中心,向研究者和研究机构人员在需要时提供必要的技术支持,为受试者提供相关应用操作及其问题解答服务。⑤ 对 DHT 和/或 CP 服务商提供的 DHT 和 CP 服务质量负有确保质量体系运营正常的职责。⑥ 建立和维护 DHT 和 CP 数据流的质量和风险管理计划,以解决研究者和受试者在采用方案规定的 DHT 或 CP 时可能遇到的潜在风险,包括临床运营、隐私安全性和伦理合规性风险、与其他 app 功能间潜在干扰风险、相关物资供应风险(如丢失/更换等)、DHT 应用变更风险等。⑦ 制定医学监察或安全监测计划,主要关注实时审核和管理 DHT 测量核心数据缺失或遗漏,及与安全相关异常值的及时跟踪、医学判断、治疗等临床措施等。⑧ 确保 DHT 采集的数据传输或下载至指定永久电子数据库存储的流畅、稳定、实时和完整。

研究者的主要职责在于确保在临床研究项目中的合规与正确使用,包括对受试者的知情告知、培训和所收集的 DHT 数据的医学评判(如适用)和安全性监控等。

2.2 DHT 选择依据与临床研究中使用的相关性

在选择用于临床研究的 DHT 时,申办方应考虑拟用 DHT 工具或 CP 技术与目标适应证的临床事件

或特征具有强相关性,其涉及受试者目标选择、受试者所用 DHT 工具及相关 CP 的相关数据采集便利性和可靠性、临床评估及其数据流的属性和管理规程的制定等。例如,连续血糖监测器或商业活动跟踪器的使用、手机/平板电脑/智能手表的应用等。

2.2.1 DHT 数据元素的识别符设置 按照 GCP 可溯源性要求,所有 DHT 用于临床研究采集数据时,都必须具备符合 ALCOA 原则的数据追溯体系。若 DHT 采集的数据需先导入 HIS/EHR 系统中,需考虑与受试者病史或诊疗评估记录系统的无缝整合。若 DHT 采集的数据直接传输至临床研究数据库,则还需要考虑在可溯源的基础上如何确保受试者隐私性和数据安全性保护^[8]。此外,当需要直接传输 DHT 数据至临床数据库,并与临床数据整合时,DHT 数据格式标准化设置是数字技术工具必备功能之一。

2.2.2 DHT 技术参数和性能规范描述 申办方在试验方案和 DHT 工具或 CP 使用说明书中,应概述在临床研究中选用某种 DHT 工具或 CP 的原因,及受试者居家使用时应满足的最低技术参数和性能规范,如 DHT 的相关物理特性、使用者应了解或掌握的数据参数、工具或 CP 的操作关键点及操作系统要求(如存储容量大小、传感器要求等)、测量特定临床事件或特征的准确性和精密度标准,以及 DHT 测量临床事件或感兴趣特征信息的原理(如使用加速度计测量步骤、使用光容积描记法计算心跳等)。必要时,还需要规定 DHT 工具品牌、型号和/或版本,以及 DHT 工具运行的最低电信技术要求,如宽带或蜂窝网络,并在临床研究启动前对所规定的最低参数标准和性能规范进行测试和评估。如果无法达到预设技术参数和性能规范,申办方应考虑统一的 DHT 工具和 CP,以确保受试者在临床研究中的使用能满足方案设计的要求,并注意数据基线和采集与传输规程的标准化。当涉及高度专业化或定制化测量要求的临床方案设计时,申办方应该严格限制不符合或不愿满足 DHT 工具或 CP 标准的受试者入组。

2.2.3 临床研究人群 鉴于 DHT 工具或 CP 的技术要求和操作要求的不同,受试者受教育程度、语言沟通和理解力、年龄、对技术学习水平曲线和生理/身体受限程度等都是需要考虑的选择目标受试人群的因素。在一些临床研究中,能否确保受试者可以按照试验方案设计的要求操控相关 DHT 工具和/或 CP 较为重要,其与直接采集数据的质量、真实完整

性和可溯源性密切相关。例如,年龄较大的受试者可能需要具有大文本、按钮或屏幕的 DHT 工具,国际多中心临床研究可能需要不同语言翻译的 DHT 工具或 CP 版本。

2.2.4 DHT 的设计与操作 DHT 配置的硬件/传感器、适宜的应用软件和/或 CP 链接标准化的设计和操作都是需要考虑的因素,如材料注册、使用便利性、电源寿命和参数标准、CP 链接平台容量及传输频率、故障报警、使用环境宽带或通讯要求及敏感性等。

2.2.5 居家受试者使用 DHT 工具或 CP 时的数据传输 在分散式临床研究中,临床研究可能允许受试者居家使用分发的或自己的 DHT 工具采集或传输所需的临床数据。此时,申办方应评估允许使用的这些工具或 CP 的风险。受试者居家使用这些工具或 CP,可以减少受试者往返研究中心访问的费用,自有工具或 CP 使用还可以降低申办方提供额外工具或 CP 的费用,但其稳定性和传输的可靠性对远程数据直接采集的质量有重要影响。受试者用自己的工具采集数据是否能满足方案设计的测量结果标准,及基线标准和后续测量结果的可比性也是需预判的因素之一。显然,当临床研究涉及高度敏感或非常关键的核心数据远程直接采集时,申办方需要充分评估其使用可靠性及其潜在风险,如是否允许受试者使用自己的 DHT 工具来采集所需的临床数据。

2.2.6 DHT 使用状况和变更监控 受试者有无按照方案要求佩戴或定期链接 DHT,并将远程采集的数据通过 CP 传输至后台数据库是临床监查和数据管理应关注的要素之一。申办方需要考虑如何监控和跟踪数据库连线的通畅性,及居家受试者有无按照方案设计的要求定时传输数据及其传输稳定性等。在临床研究准备阶段,项目经理(PM)和数据管理员(DM)应当就此需要建立通过数据库的数据流收集/存储报告的机制,以确保 DHT 数据的及时性和完整性。一旦报告系统发现遗漏或缺失远程数据采集问题,相应的警示、跟踪、提醒、纠正和防范等临床监查和数据管理措施需要配套跟进,其中所涉及的临床协调员、监查员、DM 或中心呼叫服务职责需要在临床研究项目规程管理中的职责分工应予以明确。

在临床研究准备阶段,如有可能出现 DHT 特定型号升级,或方案修改 DHT 数据采集程序或要求时,PM 需要做好相应的变更验证、应急管理计划及

落实应急计划的实施。可能情况下应尽可能延缓 DHT 系统变更。若 DHT 变更涉及应用软件特定算法公式或规则时,还需考虑前后算法应用的衔接时间及前后数据一致性审核等。

2.2.7 DHT 数据规范管理 DHT 数据质量应符合 ALCOA 原则^[9],相关文件记录留存也应满足药政监管的临床试验主文档(TMF)管理规范要求。作为研究机构采用 DHT 在临床研究期间收集数据的质控计划,申办方应培训研究者如何教导受试者使用 DHT 的相关属性(如 DHT 的佩戴、操作和充电方式),向受试者解析如何控制对 DHT 或从 DHT 收集数据的传输和访问权限控制,以确保临床研究数据的隐私性和安全性得到保障。

从本质上看,临床研究中的 DHT 数据应当按照外部源数据管理标准执行^[10]。因此,无论采用何种方式输入或传输 DHT 数据,在实施 DHT 数据传输前,必须依据 GCP 要求建立数据传输协议管理流程,并按照协议对 DHT 工具的传输可靠性和完整性进行测试,为此,DM 需要在 DHT 数据核查计划中。有关 DHT 数据临床研究用途,DHT 相关的受试者环境和活动配合要求,以及数据监管保障管理需要在知情同意书(ICF)中予以阐明。

2.2.8 与 DHT 相关的不良反应及其报告管理 DHT 工具在临床使用中,DHT 物理特征、操作失灵或工具故障可能会导致受试者使用时受伤,进而会产生数据采集不到的风险。例如,腕带过紧或不适宜可能阻塞局部血液供应;腕带过松可能无法测量所需的临床事件或特征数据;皮肤接触成分可能造成皮肤过敏或刺激、局部长久刺激或频繁接触可能导致红肿、皮疹或出血等。申办方需要根据特有的 DHT 适用性评价结果对这些使用潜在安全性风险因素做好防范措施,并在试验方案与安全警戒管理计划中作出相应的监控和报告要求,使受试者使用的安全风险最小化。一旦发生任何与 DHT 使用相关的不良反应,申办方和研究者应当参照医疗器械临床研究不良反应监控管理的药政要求,不仅要及时提供 DHT 使用不当或失灵的操作失误问题报告,还需要递交与 DHT 使用造成的不良反应相关的不良反应报告。

2.2.9 对 DHT 使用的培训 凡涉及相关 DHT 和 CP 使用时都需要对受试者和研究机构项目人员进行适宜的使用培训。涉及的相关培训要求需要根据方案设计进行,并记录在案。

2.2.10 DHT 工具物资管理 对于一些高度专业或定制化监控的 DHT 临床研究而言,对 DHT 工具供应管理应当与试验中心的心电图仪一样,其涉及到每台 DHT 工具的标签编号、出入库、发放、使用跟踪、回收等环节标准规程的建立和维护管理。DHT 的标签编号需要能跟踪到哪家研究机构收到和发放给了哪位受试者,受试者使用时间(按照方案要求、启动和停止使用时间等),以及数据远程采集后 DHT-受试者-数据流关联等信息,以便在数据管理和分析时,若发现 DHT 数据问题可以追踪或查询到数据问题的根源所在,并能及时作出相应的跟踪和应对措施。

申办方在临床研究中必须制定和实施相关监控和应急管理 DHT 问题的应对计划和培训,诸如如何方便监督受试者的错误或报损、及时更换无法正常工作的 DHT 工具、如何追踪或和处理 DHT 工具在错误或损坏期间备用数据收集和记录等应急管理计划等。总体来说,临床研究中使用的每台 DHT 工具都应当能被追踪与溯源,以确保 DHT 工具采集的数据满足 ALCOA 原则。

2.3 利用数字健康技术收集和评价的数据评估临床终点

作为研究终点的一部分,在临床研究期间可以采用 DHT 纵向监测受试者在居家环境中的日常功能和相关生理指标,如持续检测受试者体内生物物质(如葡萄糖水平)、测量受试者在记忆任务上的主动表现、向受试者发送完成记忆任务的提醒等。临床研究方案需要概述这些临床终点数据测量的原理和合理性,以及相关试验访问时评估试验受试者对医疗产品反应的方法符合常规临床观察实践。为了达到这些目的,需要考虑的 DHT 在临床方案终点目标设计及其管理要素包括但不限于以下几方面。

2.3.1 定义明确的临床终点 DHT 用于试验终点评估时,需要在方案或相应技术说明文件中对其应用目标予以精确界定,包括:① 选择相关 DHT 为某临床研究的依据或原因,包括方案设计终点目标的评估目标范围、时间、工具类型、量化指标及其他细节与 DHT 选择的适宜性和相关性,如体力活动水平、平均心率、睡眠时间和质量等。② DHT 的基本参数信息,如物理特征、数据输出、测量方法等在用于试验终点时,其 DHT 工具的测量与拟评估的终点标准需求的一致性。③ DHT 的使用方法,如佩戴方式。④ 操作和充电方式等。⑤ DHT 工具数据隐私

与安全保护的措施和保障。⑥ DHT 工具采集的数据采集方式或统计分析的说明,如用户注释或指南、数据管理流程、应用记录解析描述等。

若涉及多重组合评估,需要明确各组合数据结果用于评价相同或不同的试验终点目标,各自的评价依据和测量方法等。当终点目标涉及大量高频数据时,如临床研究期间采集某段或整个时间序列数据等,需要考虑:① 如何将试验药物与对照品和统计分析方法进行比较的总体水平汇总指标。② 描述缺失数据对结果的潜在风险,以及管理缺失数据对试验结果影响的方法。例如,丢失一天内或一组观察结果、一整天或一整周数据时应该如何处理。

此外,要注意的是 DHT 测量时的临床环境及其相关的临床特征或事件需要在方案中清晰地描述,便于采集的数据标准能尽可能做到一致和准确。例如,血压测量时,左臂/右臂/左手腕/右手腕测量,活动后休息时长要求和不限制可能会有不同的结果。

2.3.2 首次应用的临床终点 在常规临床研究的试验访问时,研究者对受试者生理或体能测量评价通常为瞬间数据结果,并不一定能反映受试者的日常生理或体能水平。DHT 居家使用可以连续性或定时监测受试者的日常生理或体能水平,使进一步了解受试者临床研究全程中功能或体能全面状况成为可能。例如,房室震颤可能在受试者居家时发生并采集到相关数据。在方案设计时,需要对 DHT 测量值与传统方法或工具测量值的比较作出描述。如果存在差异,需要对差异如何影响药物效果予以评估。因此,DHT 首次用于临床研究终点目标采集时,需要对涉及关键终点目标的数据及其测量方法和流程要求作出合理的规划和阐述。必要时,还可能需要提供 DHT 监测终点数据新方法或临床事件或特征相关性的验证证据,以支持其测量结果的可靠性。这些临床方案中 DHT 新方法用于临床事件或特征监测的适用性最好在方案实施前与药政部门进行沟通,以确保 DHT 新方法采集的数据用于支持关键终点目标的数据结果,在新药申报阶段获得药政监管的认可。

如果涉及首次 DHT 用于支持主要终点指标评估时,方案最好还需考虑在次要终点目标中,有其他较为成熟的临床结果评估工具,如患者报告结果(PRO),以了解和支持受试者在临床研究期间感受和功能的主要终点结果的可靠性。

2.3.3 涉及方案中终点目标设计 在涉及 DHT 采

集受试者数据用于临床事件或特征相关的终点目标时,方案设计需要考虑的终点目标应用意义及其相关性管理要素包括:①涉及的终点目标临床上需要以是否能获得受试者感觉、功能或生存方面重要数据结果为优先。②方案预设的受试者终点应有明确的终点数据采集来源和监测范围,如试验治疗期间受试者平均每日行走水平步数,便于统计分析能反映出实际的治疗效益结果。③临床研究效益和安全性判定通常是建立在受试者基线数据的基础上。如何建立 DHT 的基线数据水平或范围,是以早期研究中心现场测量的数据作为基线标准,或居家开始使用时某时间点或时间段作为基线标准,这在方案中应明确。④如果 DHT 使用后出现具有临床意义的终点数据变化,或与既往或验证数据结果不一致的终点数据结果,应当明确要求研究者对数据变化的临床意义作出判断,并确认对结果的解析需要建立在医学判断依据的基础上。⑤如果已有医疗产品在临床证据的基础上获得了上市许可,及该研究的临床证据也表明了已确定的病症与相应临床终点评价指标或方法的关联性,则可以采用已上市医疗产品作为阳性对照药品,对试验药物用 DHT 对临床事件与特征作出终点目标的临床研究。

2.4 DHT 应用于临床研究时的项目运营管理

按照 ICH E8 指导原则^[11],在采用 DHT 或 CP 的临床研究方案运营管理计划中,需要考虑和制定的临床运营管理预案包括但不限于:①有些 DHT 工具可以在不同临床研究中供受试者重复使用。使用前后是否做到按照要求清洁,可能对 DHT 电极传感器与身体部位接触点的生理电流波数据采集的敏锐度有影响。有些 DHT 的重复使用或使用不当,还可能造成局部感染等不良事件。在试验方案和 DHT 使用说明书中,申办方需要清晰描述这些潜在风险因素的防范措施要求,并告知研究者和受试者这些风险因素出现时应如何应对和报告。②有些 DHT 可能用于监测受试者血液活性物质的浓度波动水平(如血糖仪),其远程采集数据结果可能涉及到试验药物给药剂量的调整,或受试者治疗方案的变更(依据方案设计而定)。此种情况下,DHT 监测结果的任何偏倚或错误,都可能导致后续给药剂量或治疗措施的过度、不足或不当。对于这类 DHT 的使用,申办方、研究者和伦理委员会都需要高度审慎和密切监控。③知情同意程序中,除向受试者描述任何常规和合理预见的风险或不适外,必须解释

DHT 将收集的信息类型,以及如何使用和监控这些信息,并对与临床研究使用 DHT 相关的可能和合理预见的风险或不适作出概述,包括有关如何减轻最可能发生的潜在风险的管理措施信息,或对胚胎或胎儿(如果受试者怀孕或可能怀孕)造成目前无法预见的风险等(如适用)。④如果受试者因参与临床研究而可能产生额外费用,如网络平台费用等,ICF 必须解释增加的费用,其中包括临床研究期间使用 DHT 或 CP 可能导致的试验受试者费用,以及谁支付这些费用等。⑤如果试验项目进行过程中出现应用软件版本更新或升级,特别是涉及到系统升级导致的 DHT 应用软件不兼容时,或由于方案的修改而需要对数据收集方式作出调整时需要采取的数据管理应对措施。⑥受试者错误或不遵守 DHT 或 CP 的使用程序有可能造成数据的缺失、偏倚或错误,以及对这些数据统计分析时的处理方案。⑦申办方、研究者和伦理委员会都应当清楚地把控隐私与安全性因素管理。临床研究中 DHT 运行在 CP 时,影响 DHT 功能和/或危及受试者个人隐私或数据安全性的网络安全风险是必须避免和防范的风险因素之一。⑧出现上述问题时对受试者或研究者必要的再培训触发条件和机制,项目团队成员(如监查员、PM 或 DM 等)对问题回复,跟踪和解决的敏捷性,或技术支持咨询/呼叫服务台对问题反馈或指导的及时性。

在制定方案相关的数据管理计划中,应明确预设每个相关终点目标定义及其终点来源数据的数据流关联性的管理规程,以及规划统计分析计划时,需要尽可能预先考虑到可能与 DHT 和 CP(如适用)相关的并发事件,以及如何排除这些可能或潜在的并发事件对试验结果分析的影响,以避免由于突发或并发事件造成不必要的数据缺失或分析结果偏倚。

3 DHT 应用对临床研究数据流成本和规程管理的挑战

众所周知,DHT 应用后,受试者的可及性扩大,参加临床研究的时间负担减少,也有助于提高研究机构辐射医护区域,进而在整体上可以减少所需研究机构的数量。同时,数据的远程自动采集和后台实时分析,在数据转录、监查、质控等方面,无论是数据核查工作量、时间与交通费用或人工成本都可以降低。对于临床运营项目管理而言,临床研究治疗领域和适应证本身变化较多,DHT 的加盟意味着多种不同 DHT 来源的受试者源数据范围和类型使得

数据变异性更大,涉及的数据流控制全流程,如传输、数据匿名化与逆匿名化间切换、数据质疑、数据分析、培训和人员管理持续性支持等多层面因素复杂性增加,也使数据支撑体系需要比传统临床研究数据库更强大,尤其是从成千上万的受试者数据信息中准确抽取方案所需的数据集要求有更强大的CP来驱动。这些变化要求申办方在研究项目准备阶段,特别是方案设计时,需要仔细考虑和平衡DHT使用的投入和获益比。从数据流质控全过程管理角度分析,涉及的主要成本与规程管理的挑战主要包括但不限于:① DM 需要考虑在数据库中对不同来源和种类的 DHT 源数据的识别标识,以利于对数据来源、数据问题与信号,以及数据趋势的准确判定。从某种意义上说,DM 的资质要求不再是传统概念上的纯粹数据管理职责,无论是数据管理多维度技术,还是 DHT 源数据与传统数据管理组合,都要求传统 DM 向数据科学管理员的高度迈进。② 另一个在准备阶段需要界定清晰的是 DHT 数据审核角色和职责的分工,在相关项目管理计划中需要对医学数据审核、数据逻辑一致性审查和质疑管理流程、数据异常值/逸出值/趋势的监控规程做好统一的数据流审核规划,并加强数据传输错误的监控。申办方和研究机构针对 DHT 受试者数据质控监督和跟进要求需要制定相应的管理规程。③ 当涉及到多重 DHT 应用于一个临床研究项目时,数据标准设置对于统一数据监查管理和后续的分析十分必要。从某种意义上来说,DHT 数据的多重模块化或数据阈值标准差异不仅不利于临床研究数据监查,也可能会给研究者和受试者 DHT 使用便利性和依从性造成困扰。只有更好地平衡和把握标准化和非标准化数据,才能使 DHT 的临床运营和数据管理发挥出真正的价值。④ DHT 的失灵和工具与网络间的链接是另一个临床研究者经常面临的挑战。例如,受试者自我评估工具或电子日志(如 eCOA 或 eDiaries)产生的都是实时数据。如果 DHT 链接或传输不及时,依赖于事后回顾性补记录的方式也就失去了 DHT 的应用价值。因此,在项目准备阶段,需要对各 DHT 供应商、研究机构和项目团队临床监查和数据管理之间的协同管理计划予以重视,特别在统一数据格式标准,DHT 系统用户接受测试(UAT)的严格实施,数据传输协议计划的执行等方面。⑤ 从项目管理资源成本的角度分析,每增加一个 DHT 使用意味着多增加了一个 DHT 服务供应商

管理,相应的内部数据流管理层级,以及与所要求的 DHT 数据采集相关的系统资源和绩效管理人数及其人工成本也会随之上升。项目管理需要同时兼顾多家 DHT 服务供应商,包括服务协议、数据流及其运营环境统筹规划和维护,以及项目过程质控管理等全方位,要求具有更高的跨职能和跨领域的综合与统筹管理思维和技能。⑥ 相比临床研究常规数据管理系统而言,如 EDC、实验室数据管理系统等,DHT 与受试者的关联性更加紧密,因而对申办方采集和存储的受试者个人信息脱敏化(但研究机构能识别受试者身份信息)、数据隐私性与安全性保障,及数据传输匿名化处理要求更高,尤其当数据一旦采集就要求经过上述一系列实时处理后整合到后台临床数据库中时。这方面对于 DHT 工具或穿戴设备而言,由于数据格式和传输方式的不同,加上数据量巨大,实现真正意义上的数据流规范管理要求难度较大。⑦ DHT 源数据在 CP 上的实时归纳,分类和解析要求对 CP 技术和分析能力要求较高,不是简单地将数据汇集归纳那么简单了事,而是涉及到较为复杂的提取数据并按照预设的算法规则实现可视化结果的过程。从项目管理的要求分析,不仅需要高超的跨部门项目管理技能,还应具备理解和应用各类数据流整合和分析知识与能力,包括对各种 DHT 服务商的协调管理。例如,DHT 服务商可能对临床研究中数据验证或留存标准不清楚。特别当涉及到不同研究机构和受试者在不同时间段的多重数据源的远程采集与归纳要求时,他们对临床研究复杂性理解和配合度对项目管理而言更加不易。

4 结语

显然,在临床研究领域中,新型的临床研究远程数据采集中 DHT 源数据增量会成为一种新的交付产品形式。从项目启动开始就必须规划完善和准确的数据流管理标准,也会成为新型临床研究价值体现的必备条件。相较于 DHT 工具和系统建立与维护成本来说,以试验药物注册上市为目的的大型多中心临床研究项目的整体资源成本,相比于传统小型临床研究而言,使用 DHT 作为远程数据采集的技术工具具有明显的优势。

[参 考 文 献]

- [1] FDA. Use of electronic records and electronic signatures in clinical investigations under 21 cfr part 11-questions and answers [EB/OL]. (2017-06-01) [2022-03-15]. <https://www.fda.gov/media/105557/download>.

- [2] FDA. Digital health technologies for remote data acquisition in clinical investigations, guidance of for industry, investigators, and other stakeholders[EB/OL]. (2021 - 12 - 01) [2022 - 03 - 15]. <https://www.fda.gov/media/155022/download>.
- [3] ICH. Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)[EB/OL]. (2016 - 11 - 09) [2022 - 03 - 15]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
- [4] FDA. Guidance on Computerized Systems in Clinical Investigations[EB/OL]. (2007 - 05 - 01) [2022 - 03 - 15]. <https://www.fda.gov/media/70970/download>.
- [5] FDA CDER. 药物开发工具 (DDT) 资质认证计划[EB/OL]. (2020 - 04 - 09) [2022 - 03 - 15]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs>.
- [6] CDRH. 医疗设备开发工具 (MDDT) 资质认证计划[EB/OL]. (2020 - 04 - 09) [2022 - 03 - 15]. <https://www.fda.gov/medical-devices/science-and-research-medical-devices/medical-device-development-tools-mddt#mddts>.
- [7] 颜崇超, 陈峰, 夏结来, 等. 临床试验中计算机化系统的验证[J]. 药学报, 2015, 50(11):1380 - 1387.
- [8] EMA. Protection of natural persons with regard to the processing of personal data by the union institutions, bodies, offices and agencies and on the free movement of such data, and repealing [EB/OL]. (2018 - 10 - 23) [2022 - 03 - 15]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1725&from=EN>.
- [9] WHO. Guidance on Good Data and Record Management Practices[EB/OL]. (2015 - 09 - 06) [2022 - 05 - 23]. https://www.who.int/publications/m/item/guidance-on-good-data-management-practices_QAS15-624_16092015. pdf.
- [10] EMA. Qualification opinion on eSource direct data capture (DDC)[EB/OL]. (2019 - 07 - 25) [2022 - 03 - 15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guide-line/qualification-opinion-esource-direct-data-capture-ddc_en.pdf.
- [11] ICH. General Considerations for Clinical Trials [EB/OL]. (2021 - 10 - 06) [2022 - 03 - 15]. https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2022_0204%20%281%29.pdf.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022 - 04 - 10