

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.18

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.18>

· 综述 ·

眼科研究者发起的多中心临床试验管理经验

刘玉红, 陈玲玲, 李少丽, 梁梦音, 梁嘉恩 综述 张秀兰 审校

(中山大学中山眼科中心临床研究中心, 广州 510060)

[摘要] 由于单中心研究的局限性, 使得多中心临床试验越来越得到研究者的重视。从中国临床试验注册中心上眼科项目的注册情况看, 2019年研究者发起的临床试验(investigator initiate trial, IIT)中, 多中心项目只有6项。现以中山大学5010眼科多中心项目为例, 就IIT多中心临床试验的实施管理流程和存在问题进行阐述, 希望能提高研究者对多中心临床试验的认识, 并建议成立系统性的培训和支持体系, 提高项目数量和质量, 促进临床试验的发展。

[关键词] 研究者发起; 多中心; 临床试验

Management experience of multicenter clinical trial in ophthalmology

LIU Yuhong, CHEN Lingling, LI Shaoli, LIANG Mengyin, LIANG Jia'en, ZHANG Xiulan

(Clinical Research Center, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract Because of the limitation of single-center clinical trials, more researchers attach importance to multicenter clinical trials. Only 6 multicenter clinical trials were registered on Chinese Clinical Trials Registry Center in 2019. Based on an ophthalmologic multicenter trial funded by "5010 plan" from Sun Yat-sen University, the experience and obstacles in planning and promoting the management skills for researchers in multicenter clinical trials were summarized in this article. Moreover, building training system and platform is recommended to facilitate the progress and enhance the quantity and quality for clinical trials.

Keywords investigator initiate; multicenter; clinical trial

临床试验的发起人即项目负责人, 按发起人不同可将临床试验分为两种: 由医药企业发起的以产品注册上市为目的的称为制药企业申办的研究(industry sponsored clinical trial, IST); 由研究者, 包括医生或科研人员发起, 以科学研究为目的的

床试验被称为研究者发起的临床试验(investigator initiate trial, IIT)。多中心临床试验是由多位研究者按同一试验方案在不同地点和单位同时进行的临床试验。各中心同期开始与结束试验。多中心试验由一位主要研究者总负责, 并作为临床试验各中心

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-31

通信作者 (Corresponding author): 张秀兰, Email: xiulan_z@qq.com

间的协调研究者^[1]。

5010计划是中山大学为整合临床医学研究力量和资源优势,以期取得国际上有重要影响的临床医学研究成果,培养一批国内外知名的临床医学专家,用10年时间使学校的临床医学研究走进全国前列,进入世界先进水平。计划明确要求进行多中心研究(中山大学临床医学研究5010计划纲要)^[2]。相对于单中心研究,多中心研究可以降低地域偏倚,在短期内收集到足够的样本,缩短研究时长,同时也促进了不同中心之间的合作交流。在不同的中心实施同一个方案,并保证研究质量的一致性,无疑是多中心临床研究管理最大的挑战。激光周边虹膜切除术(laser peripheral iridotomy, LPI)术与激光周边虹膜成形术(laser peripheral iridoplasty, LPIP)术联合治疗多种机制共存型原发性房角关闭的多中心随机对照临床试验(the Multi-mechanism Angle Closure Study, MACs)是5010计划资助的一项眼科国内15个中心合作的研究^[3]。本文以MACs项目为例,阐述眼科多中心临床研究管理过程和存在问题。

1 多中心临床试验的组织管理

中山大学中山眼科中心(下称“我中心”)作为MACs项目的发起单位,相当于本研究的申办方,同时也是组长单位,负责整个项目的组织管理、质量管理和本中心的研究管理。开展临床试验,从设计到实施,都必须符合伦理性、科学性和规范性的要求。多中心临床试验,首要的管理问题是保证试验一致性,也就是各中心的试验方法和试验质量是相同的。多中心临床试验的管理流程包括组织方案撰写、中心遴选、伦理申请、试验注册、实施管理、数据清理和总结报告。

1.1 组织方案设计和撰写

试验方案是说明临床试验目的、设计、方法学、统计学考虑和组织实施的文件,应当清晰、详细、可操作。我中心作为试验发起人,提出科学问题和研究设想,邀请业内大咖牵头,在全国眼科大会期间组织学组委员,对研究的意义和方案的科学性、可行性等问题进行了充分的讨论;同时,了解各学组委员所在的中心是否具备开展试验的条件和参与意愿,为之后的中心遴选提供依据。综合学术讨论的结果和统计学专家的意

见,我中心作为方案撰写执笔人起草方案第一版后,再将方案发给牵头人和统计专家审修。试验设计涉及了试验的分组、随机、设盲等方法,研究者需要先熟悉方法学知识,充分咨询统计专家的意见,保证方案的科学性。在方案的内容和格式上,可参考2003版的《药物临床试验质量管理规范》中第四章第十七条的要求;同时,药物注册试验的方案,特别是国际多中心的临床试验方案都比较成熟,可借鉴参考。在流程设计上,不能一味地追求高求大,要考虑合作中心的条件和其临床可行性,否则将会导致研究最终无法完成。实施必须强调的是,试验要权衡试验对受试者和公众健康预期的风险和受益,试验方法是否符合科学和伦理的要求^[4]。研究方案的修审及定稿都必须标注清晰的版本号,经伦理批准后各中心依据同一方案的同一版本实施。

1.2 遴选参加多中心临床试验的医疗中心和研究者

多中心临床试验的难度在于保证各中心研究质量的一致性,遴选合格的医疗中心参加多中心临床试验,将对临床试验的成功与否产生巨大影响^[4]。在进行中心遴选的时候,要充分评估该医疗中心的现实条件,包括中心负责人要对试验项目具有兴趣和高度的认同感,业务水平相当,具有科研管理经验;其所在的中心应具备开展试验所需的仪器设备和研究人员,能够依照方案开展试验工作^[5];例如,MACs研究要求对研究对象的眼前段图像进行采集分型,因此要求参与中心具备试验要求的图像采集仪器和进行标准采集的技术。另外,中心是否有足够的潜在病例数也是非常重要的评估内容。我中心主要研究者本身是学科权威学者,对业内情况较为熟悉,可以从学组委员中邀请、初步遴选出意向中心进行沟通,再通过设计好的中心评估问卷的方式,最终确定合作中心。无经费,不试验,经费是项目开展的保障^[6]。组长中心要想办法凑集经费,做好预算,与合作中心签署合作协议,约定经费使用、研究责任和成果分享办法。MACs研究正是得到了中山大学5010计划的资助,才得以开展多中心研究。

1.3 多中心临床试验伦理审批

临床试验的方案必须得到医学伦理委员会书面批准后才能实施,以保证其符合伦理的规定和

保护受试者的权益。试验方案里要阐明试验将在多个中心开展, 并列明各中心的名称和负责人。组长中心必须先获得本中心的伦理批件, 再协助合作中心提交审批。多中心的伦理审查过程通常会耗费较长的时间, 在进行协调时要充分了解各中心的伦理委员会审核要求和开会时间, 避免因反复提交资料、错过伦委会时间等人为因素, 拖延试验进度。研究过程中方案、知情同意书有修改则需重新提交伦理委员审批。参与试验的医疗中心未设立伦理委员会的, 可出具文件说明使用发起中心伦委会的书面审查意见。

1.4 临床试验注册

世界卫生组织将临床试验的注册视为一种科学的、伦理的及负有道德责任的行为^[7]。国际医学期刊编辑委员会(International committee of Medical Journal Editors, ICMJE)要求所有临床试验在发表之前必须进行国际注册, 否则不予发表试验结果^[8]。ICMJE要求临床试验应该在纳入患者之前进行注册, 在注册前要取得伦理委员会的批件。在中国, 符合世界卫生组织注册标准并获得ICMJE批准的试验注册机构和平台包括美国临床试验注册平台(www.clinicaltrials.gov)、国际标准随机对照试验注册中心(www.isrctn.org)、中国临床试验注册中心(www.chictr.org/cn)。中国的研究者可以选择其中一个平台, 按要求注册, 提交相关资料, 定期更新试验的进展和结果, 结果的报告与提交和发表不存在冲突。MACs研究则在www.clinicaltrials.gov进行了注册。

1.5 实施管理

多中心试验的管理目标是保证同一个方案在不同的中心按照统一的质量标准实施。因此, 实施管理是多中心试验最重要的部分, 需要专业专职的人员协助完成。

1.5.1 制定合理的试验计划、进度管理和目标

试验的资源和时间是有限的, 因此必须制定计划, 并且有相应的措施来促进进度和达成目标。MACs按照5010计划的要求要在7年内完成研究。按照前期对各中心的评估情况, 将试验分为四大阶段: 伦理审批和中心启动、受试者入组、完成随访和资料收集和数据分析总结。每个阶段都设置完成时间和目标, 有专门的试验管理人员跟进和协助。如果无法在预设的时间节点内完成目标, 则须找出

问题并积极解决。对于入组进度慢的中心, 须派遣人员到中心进行现场沟通等。进度管理还可以采用每周在项目管理群中汇报各中心入组随访情况, 提高研究者积极性; 每年召开全国研究者讨论大会, 进行年度总结汇报和问题讨论。

1.5.2 建立质量和风险管理体系、目标

质量管理是贯穿在试验设计到实施的全过程的, 包括制订标准操作流程、培训中心人员、监查质控体系及进行风险控制管理。为了各中心收集的数据符合同一个方案的要求, 具备完整、准确、可分析性。在试验开始前, 对于不同于一般临床诊疗过程的研究动作要制订标准操作流程。如MACs研究对眼前段图像采集有采光和图像方位, 对视野检查的模式、对眼压采集的时间都不同于一般临床, 就分别制定了相应的标准流程; 还要对流程的内容组织对中心操作人员的培训, 务必使其按照标准执行。监查人员则按照监查计划, 定期到中心对其执行情况进行了解, 如有执行偏差则要积极寻找问题及时解决。同时, 在试验风险预见的敏感点, 须设置风险信息上报和反馈机制, 保证试验安全。

1.5.3 保证数据收集的准确和完整性

由于各中心的病历管理系统和临床诊疗程序差异, 很难在正常的诊疗过程中收集到足够的试验数据。因此, 对于试验人员经验和人力不足的自主研究项目, 明确收集数据的种类和来源, 设计提供格式化的研究病历就非常有必要。研究病历不同于病例报告表(case report form, CRF)。CRF只需记录试验分析所需的数据, 而研究病历记录的内容则要大于CRF, 还需包含受试者的基本资料、试验过程、数据的来源、安全信息等记录。在统计专家的协助下, 还要建立数据转运和管理流程, 确保数据的可溯源性、完整性和准确性。数据流程要充分利用现代信息管理手段, 比如电子病例报告表(electronic case report form, eCRF), 建立编码规则, 及时收集数据和减少录入错误。干预性的研究设计, 建立安全监测系统, 收集与安全相关的信息进行分析, 及时反馈, 保证研究安全。MACs采用的是电子的eCRF, 各中心定期将数据录入系统, 组长中心能在线监测到试验进度和数据质量。但依然需要派遣监查人员定期到各中心进行数据质量检查, 及时发现和解决可能影响数据质量和受试者安全的问题, 减少方案偏移的情况。

1.5.4 保存临床试验过程文件

过程文件是除了受试者文件外,记录试验过程的文件,证明其符合方案和规范要求,包括各类批件、变更申请和说明、试验安全和偏移记录、检查报告、交接记录等。须建立专门的研究文件夹,分类归整放置,有专人专点保存,试验结束后一起送至档案室保管。

1.6 数据清理和总结报告

随着各中心受试者结束随访,数据管理中心进行数据清理和答疑,完成后进行数据库锁定,按照试验前的约定使用数据进行报告的撰写,可参考CONSORT(Consolidated Standards of Reporting Trials)相关标准。随着信息化技术的发展,要充分利用电子化的方式进行数据管理,其强大的研究人员协调管理、逻辑检查、疑问管理、研究进度管理等功能可以大大提高试验数据的质量^[9]。试验管理人员则按照中心的流程,进行物资清点、数据和文件存档、尾款结清工作。组长中心组织撰写总结报告和发表文章。

MACs研究从发起、申请资助、启动到实施的过程,在实施管理中花费的人力和资源最大。多中心临床试验需建立稳定的管理团队,聘请具备临床试验知识和稳定的人员协助研究者对全过程进行管理。

2 研究者发起的多中心临床试验管理中存在的问题

我国IST按照试验产品的不同受到相关法律法规的约束,如药物试验必须符合《药物临床试验质量管理规范》和《药品管理法》的规定,国家药品监督管理局对试验的全过程进行严厉的监控。在申请产品注册时,国家局会对试验方案的科学性、伦理性、规范性,数据的真实性、可靠性和完整性进行全面评估,否则不予注册。因此申办者对试验的管理和质量的把控都非常严谨。IST通常聘请专业的合同研究组织进行管理,研究者不参与试验的事务性管理工作。相较于IST,IIT在监管和管理方式上存在很大的差异。受限于经费的来源和使用的限制,研究者发起的多中心临床试验很少聘请专门的研究管理组织,由研究者团队自行管理,在研究设计、研究方案的撰写、经费的来源、试验项目的管理、伦理审查以及研究助

理的聘用等方面都存在问题^[10]。

2.1 研究设计和方案撰写过程缺少流行病、统计学专家和现场管理人员参与

许多临床医生对于规范的临床研究方法是陌生的,流行病与统计学专家的有效参与是保证研究顺利进行的重要条件^[11]。同时,多中心临床试验设计要充分考虑现场实施可行性和合规性问题。多中心项目常见的导致进度延迟的主要原因是研究设计缺陷,基础调研不足,无法入组足够的受试者^[12]。因此,完善的设计和方案是质量的前提。在研究设计和方案撰写的过程中要有临床医学专家、流行病与统计学专家、具有经验的现场管理人员一起讨论。然而目前拥有临床试验服务平台的眼科机构很少,未能为研究医生提供开展研究的系统性培训课程,也没有设置与研究相关的流行病、统计学专家和现场管理人员的岗位。多数医生在临床试验领域还处于“自然生长”和“孤军奋战”状态。

2.2 医疗机构对 IIT 临床试验的支持不够,经费使用限制多

2018年对231个医疗机构中IIT项目管理现状的调查显示,有专项经费支持IIT项目只占23.2%;IIT重要成果可作为晋升、资金奖励条件占20.5%,仅给予资金奖励的占30.5%^[10]。由此可见,医疗机构对IIT临床试验的支持力度仍待加强。2019年登记的IIT项目中,有36.9%的经费资助来源于政府,这些经费的预算和使用没有设置针对临床试验开展的类目,例如受试者补偿、推荐费,聘请研究助理劳务费等,都不利于推进试验的进展。

2.3 多中心临床试验伦理审批耗时长,影响项目进度

多中心临床试验要通过每个中心的伦理审查,并保持审查的一致性。但在具体实施过程中却面临诸多问题,各伦理委员会遵循的操作规范和标准不一,审查模式各异,审查工作及质量存在较大的差异。审查效率低下,审查的流程和要求提供的材料不一,反复的沟通和修改导致审查时间延长。相关部门也意识到了多中心伦理审查存在的问题,在2018年5月对《涉及人的临床研究的伦理审查管理办法》提出要建立多中心协作审查的机制,既要提高审查效率,也要提高审查质量,确保受试者的利益不受损害。期望能尽快

建立健全的伦理委员会认证体系和持续的评估机制, 加快多中心伦理审查的效率。

2.4 研究者发起的多中心临床试验管理缺乏稳定的多学科、多层次人才团队

多中心临床试验的现场工作是团队工作, 需要包括临床医生、护士、药剂师、研究协调员、检测技术人员、计算机技术人员、试验管理监查人员等不同背景、不同层次的人才共同参与^[13]。这些工作人员在参与临床试验前, 须接受临床试验知识和法规的培训、熟悉试验过程; 管理人员则需具备一定试验管理经验的专职人员。目前, 受限于经费和医疗机构的人事制度, 项目组很难组建完善的多中心管理团队, 往往一人身兼多职, 培训不到位, 经验缺乏, 监查频率少, 试验的质量难以保证。

2.5 眼科医生、患者和家属对临床试验的认知水平有待提高

关于临床试验的专业培训和宣教科普, 目前都处于起步地位。由于未建立系统性的教育体系, 医生对于临床研究的知识来源于片段性的培训, 认知水平影响了其开展研究的积极性和研究质量。另一方面, 普通人对临床试验的认知还停留在“小白鼠”阶段, 招募入组困难问题较为突出。因此, 在提高临床医师们对临床试验的认知的同时, 也要积极开展科普宣教, 使得更多人能正确对待临床试验并参与其中。

3 结语

实施多中心临床试验可以增强学科合作交流, 选择更具代表性的样本, 征集到足够数量的受试者, 也可以更加真实地反映干预措施的效果和少见的不良反应, 并为更多的临床医生提供参加医学研究的机会^[4], 培养研究人员和团队。2019年在中国临床试验注册中心登记的多中心试验共664项, 其中只有6项与眼科疾病相关。开展多中心临床试验成本高、涉及事务广, 由研究者发起会面临协调中心合作、经费筹集使用、一致性质量控制等复杂的管理情况, 医疗机构建设支持平台和建立专业团队是解决之道; 如果经费允许, 则寻求商业性的研究管理公司的合作也是未尝不可。本文就眼科多中心临床试验管理过程及

现存问题进行简单地阐述, 可见开展多中心临床试验项目不单是解决科学问题的过程, 也是管理之道。研究人员要提高认识, 临床试验区别于基础实验工作, 管理质量将大大地影响项目质量。如何建立稳定、多学科多层次人才汇聚的研究团队, 争取政策、经费的支持, 严格按照临床试验规范开展高质量项目工作是每一个眼科临床研究人员的努力去努力的方向。

参考文献

1. 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. [2020-11-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20030806010101443.html>. National Medical Products Administration. Good Clinical Practice[S]. [2020-11-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20030806010101443.html>.
2. 中山大学科学研究院. 中山大学临床医学研究S010计划管理办法(试行)[S]. [2020-11-18]. <http://research.sysu.edu.cn/node/413>. Sun Yat-sen University, Office Of Scientific Research & Development. Sun Yat-sen University Clinical Research S010 Program[S]. [2020-11-18]. <http://research.sysu.edu.cn/node/413>.
3. Chen S, Lv J, Fan S, et al. Laser peripheral iridotomy versus laser peripheral iridotomy plus laser peripheral iridoplasty in the treatment of multi-mechanism angle closure: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 130.
4. 赵家良. 多中心临床试验的组织与设计[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(3): 230-232. ZHAO Jialiang. Organization and design of multi-center clinical trials[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2014, 50(3): 230-232.
5. 戴国华, 张伯礼, 郭治昕, 等. 大样本多中心临床试验协作单位的选择[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(6): 717-720. DAI Guohua, ZHANG Boli, GUO Zhixin, et al. Selection of cooperative unit in large sample and multicenter clinical trial [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 11(6): 717-720.
6. 李婵, 魏玉萍, 钱芳桥, 等. 加强多中心临床研究的组织管理提高多中心临床研究质量[J]. *中华医学科研管理杂志*, 2012, 25(1): 54-55. LI Li, WEI Yuping, QIAN Fangqiao, et al. Strengthening the organization and management and improving the quality in multi-center clinical research[J]. *Chinese Journal of Medical Science Research Management*, 2012, 25(1): 54-55.

7. Clinicaltrials.gov. Why Should I Register and Submit Results?[EB/OL]. [2020-11-18] <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/background>.
8. International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trials registration[EB/OL]. [2020-11-18]. <http://icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>.
9. 李伟, 熊宁宁, 卜擎燕, 等. 电子数据获取系统在临床研究质量控制中的应用优势讨论[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(12): 1081-1083.
LI Wei, XIONG Ningning, BU Qingyan, et al. Predominance of electronic data capture system in the quality control of clinical study[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(12): 1081-1083.
10. 曹焯, 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 Ye, WANG Xin, CAO Yu, et al. Investigation and analysis on current status of clinical research management in investigator initiated trials in China[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2018, 37(7): 395-400.
11. 范瑞泉, 张莉恒, 叶儒菲, 等. 加强临床研究的资助和管理, 促进临床研究发展——从中山大学临床研究5010计划项目谈起[J]. 科技管理研究, 2011, 31(22): 92-94.
FAN Ruiquan, ZHANG Liheng, YE Rufe, et al. Entrancing the assistance and administration of clinical research to promote its development[J]. Science and Technology Management Research, 2011, 31(22): 92-94.
12. 伦碧汀, 张艳, 李会娟. 北京市临床项目中常见进度延迟问题分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(15): 1841-1845.
LUN Biting, ZHANG Yan, LI Huijuan. Reason analysis of schedule delays of clinical researches conducted in Beijing[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28(15): 1841-1845.
13. 林洪生, 刘杰, 李勇, 等. 多中心中医临床研究的实施管理与质量控制实践[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(1): 1277-1281.
LIN Hongsheng, LIU Jie, LI Yong, et al. Implementation management and quality control practice in multi-center clinical research of Traditional Chinese Medicine [J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2012, 14(1): 1277-1281.

本文引用: 刘玉红, 陈玲玲, 李少丽, 梁梦音, 梁嘉恩, 张秀兰. 眼科研究者发起的多中心临床试验管理经验[J]. 眼科学报, 2020, 35(5): 344-349. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.18

Cite this article as: LIU Yuhong, CHEN Lingling, LI Shaoli, LIANG Mengyin, LIANG Jia'en, ZHANG Xiulan. Management experience of multicenter clinical trial in ophthalmology[J]. Yan Ke Xue Bao, 2020, 35(5): 344-349. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.18