

# 以患者为中心的临床试验实施技术

## 指导原则

(征求意见稿)

2022 年 8 月

# 目 录

<b>一、引言</b> .....	3
<b>二、一般原则</b> .....	4
1.改善受试者体验、减轻受试者负担 .....	4
2.受试者安全和权益的保护 .....	4
3. 保证数据的质量 .....	4
<b>三、临床试验实施中的考虑</b> .....	5
(一) 整体实施计划的考虑 .....	5
(二) 试验实施具体环节中的考虑 .....	6
1.基于患者需求的招募 .....	6
2. 患者易于接受的知情同意 .....	6
3. 场景可选的访视 .....	7
4. 药物直达患者 .....	9
5. 采集来自患者的数据 .....	10
6. 及时的安全性监测和报告 .....	13
7. 远程监查 .....	14
8. 受试者的报销和补偿 .....	15
<b>四、其他注意事项</b> .....	16
(一) 加强多方沟通 .....	16
1. 加强与受试者的沟通 .....	16
2. 加强团队各方的沟通 .....	16
3. 及时与审评机构沟通 .....	16
(二) 教育和培训 .....	16
1. 研究人员的培训 .....	17
2. 受试者的培训和教育 .....	17
<b>五、结语</b> .....	17
<b>六、参考文献</b> .....	18

# 以患者为中心的临床试验实施技术 指导原则

## 一、 引言

作为药物临床试验的受试者和医疗实践的对象，患者对疾病状态和治疗有亲身体会，可为药物研发提供更贴近患者群体期望、有价值的信息。“以患者为中心”的药物研发是指以患者需求为出发点、视患者为主动参与者、以临床价值为最终目的，该理念已成为当前药物研发的核心指导思想。各国审评机构均在探索如何设计和实施“以患者为中心”的药物临床试验，并将患者的需求纳入到药物的获益-风险评估体系中。

患者体验数据（patient experience data, PED）是指所有由患者端（但不仅限于患者本人）提供的有关患者对疾病和相关治疗的经验、需求、观点和偏好等信息。以患者为中心的临床试验实施，重视患者在实施过程中的体验，在合规且可行的范围内提高患者参与临床试验的便利度、减轻患者参与临床试验的负担，实施更加患者可及、患者友好、贴近真实诊疗场景的临床试验。

本指导原则旨在阐明，如何实施以患者为中心的临床试验，包括一般原则、受试者招募、知情同意、访视、给药、安全性监测与报告、数据采集、监查、报销和补偿等环节中的考虑及其他注意事项，提出实施以患者为中心的临床试验时，可能会面临的风险及相关考量。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原

则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则。

## 二、 一般原则

临床试验实施应严格遵循 GCP 的基本原则，即保护受试者权益和安全及保证数据和结果的科学、真实、可靠。在实施以患者为中心的试验时，应重点关注以下三个方面。

### 1.改善受试者体验、减轻受试者负担

以患者为中心的临床试验实施，旨在力求改善受试者体验，减轻受试者负担，贴近真实诊疗实践。可根据研究人群、研究药物和试验的特点，采取可靠的新技术、新方法，实施新型临床试验模式。例如，去中心化临床试验（Decentralized Clinical Trial, DCT）指以患者为中心的，不局限于传统临床试验实施现场，场景可选的新型临床试验模式。

### 2.受试者安全和权益的保护

在改善患者体验、减轻患者负担而采用一些新技术、新方法、新模式时，应重点关注其可能引入的对受试者安全和权益损害的额外风险，例如采用数字化技术伴随的安全性风险及个人隐私泄露风险。

### 3. 保证数据的质量

同样，在采用一些新技术、新方法、新模式改善患者体验、减轻患者负担时，也应关注可能带来的对数据质量的挑

战和影响。例如，远程访视的方式下所采集的数据是否可以保证其真实性、可靠性和完整性；当数据来自不同来源时，如何保证所采集数据的一致性、完整性及可溯源性，以及如何进行评估和分析。

### **三、 临床试验实施中的考虑**

#### **（一）整体实施计划的考虑**

为避免盲目追求实施新技术、新方法、新模式，在开始实施临床试验之前，研究团队应充分探讨采用的合理性和必要性，避免为研究带来额外的负担而影响了试验的开展。可根据受试者人群特点、疾病特点、试验特点、药物类型、现有条件和不确定因素，以及患者的接受度来进行探讨。对于所采用的新技术、新方法、新模式，应对其风险进行充分的评估和论证。

临床试验实施中可以完全采用新模式，也可以在一个或多个环节（而非全部）中采用新模式。在某些特定情况下，在提供新技术、新方法、新模式的同时也可提供传统方式作为选择。

在临床试验实施过程中，应基于不断积累的 PED，对实施模式进行必要的调整。鼓励申办者在实施前及实施过程中，就所采用的技术或方式及时与审评机构进行沟通。

## （二）试验实施具体环节中的考虑

### 1. 基于患者需求的招募

应尽可能的让有需求的受试者发现合适的临床试验，并保证基于潜在受试者的需求和最佳获益风险考虑而入组。

为了让有需求的受试者发现合适的临床试验，可以考虑采用互联网平台招募、基于患者信息大数据的智能化招募等方式。采用互联网平台招募时应考虑不经常上网的人群的需求，确保不会导致招募人群产生选择偏倚。招募内容避免具有煽动性和诱导性。采用基于患者信息大数据的智能化招募等方式时，对潜在受试者的数据来源和使用应符合相关法律法规，筛选和招募的数据范围以及这些数据可共享的范围应提前明确。受试者个人信息应进行一定程度的去标识处理，避免受试者隐私泄露，保证数据安全。

不论采用何种方式的招募，均应基于潜在受试者最佳获益风险考虑而入组，关注对于入排标准的研判，避免为了加快入组速度，而入组获益风险比不佳的受试者。

### 2. 患者易于接受的知情同意

知情同意为保障受试者权益的重要环节。应从受试者角度出发，采用受试者易于接受的内容和方式，保证受试者充分理解临床试验中的获益和风险，并自愿做出选择和决定。

为了使受试者充分理解知情同意的内容，保障受试者的权益，可考虑采用电子知情的方式，例如，可根据受试者特点选择视频讲解等多媒体方式。为了满足受试者需求，不受

限于时间和场所，可考虑采用远程知情的方式。

当试验采用电子知情或远程知情方式时，为了避免不熟悉电子方式的受试者（例如，老年人群）的权益受损，应提前对受试者进行充分说明，也可同时提供传统方式供受试者选择。当采用远程知情方式时，研究者应关注与潜在受试者的实时沟通，保证其在远程条件下充分理解内容。同时应保证知情同意过程和所产生信息的保密性。电子或远程知情同意的记录应留存并可溯源。

对于临床试验所采用的新技术、新方法（例如数字医疗技术[**Digital Health Technology, DHT**]）的使用方式、获益和潜在风险，应在知情同意中充分告知。为了保证个人隐私数据得到保护，应在知情同意中告知其技术或方法所采集的受试者数据可被访问的权限及可被访问的时间范围。为了避免受试者的权益受到损害，对未来可能用于目前临床试验之外的使用范围和可能的获益及风险，应采用泛知情的形式充分告知，并征得其同意，同时需告知受试者即使不同意泛知情，也不会影响受试者的诊疗。此外，当这些技术或方法出现更新或数据采集范围出现变更时，应及时进行新的知情同意过程。

### 3. 场景可选的访视

临床试验中的访视包括诊疗、样本采集、检查检验、输注给药等内容，是采集受试者真实可靠的有效性和安全性数据的重要环节。应在合规且可行的范围内，为受试者减轻负担、提供便利、改善受试者的体验。

在考虑访视的内容时，为了减轻受试者的负担，应基于受试者特点、试验设计、潜在安全性风险等因素，合理安排每次访视的时间点和内容。在考虑访视的方式时，在保证受试者的权益和安全、可保证访视所产生数据真实、可靠、可溯源的情况下，可以考虑提供一些场景可选的访视方式，例如受试者家中上门访视或居住地附近医疗机构进行访视等，提高受试者对访视的可及性，并提供便利。方案中应清晰阐明对于哪些访视、在何种情况下可以采用可选的访视方式。对每次访视方式的安排应具有充分的合理性。

采用电话、视频等方式进行远程访视时，应关注远程条件下受试者的权益和安全得到保护。例如，应保证受试者在远程条件下也可得到合适的治疗和护理；研究者应关注远程条件下受试者的安全性事件监测，提前对安全性事件进行风险预估并建立应急处理计划。为了数据的质量和完整性，诊疗过程及所产生数据需要被恰当、如实、完整记录。如采用远程访视平台，应在经过验证的远程视频平台开展。

采用上门访视或居住地附近访视的方式时，为了保证受试者的安全及数据的科学、真实、可靠，应确保该医疗机构，包括其设备和人员，均经过了相应评估和资质认可，可执行临床试验相关职责和功能。操作人员应由研究者授权，且具有相应专业资质并接受了培训。不论何种访视方式，其诊疗及检查检验结果应及时传输给研究者以进行充分的评估，避免受试者承担不必要的风险。此外，应确保患者的隐私被有效保护，防止个人信息和数据被泄露，确保该访视原始数据



的保存及可溯源。

当检查检验的数据来自不同医疗机构时，可能会影响数据结果的质量和一致性，应予以特别关注。应结合数据的重要性、风险、数据结果精确度要求等（例如作为疗效结果的影像学检查结果为关键数据、要求数据结果精确度高），结合研究方案及研究者评估意见确认是否接受非研究中心数据。如在家中或居住地附近进行采样后需进行运输，运输过程中应保证所采集样本的质量。样本采集的过程及其管理需遵循现行相关法律法规的要求。

#### 4. 药物直达患者

以患者为中心的给药和治疗中，应尽量减轻受试者的负担，为受试者提供便利，使治疗更加回归真实医疗实践，同时关注其用药安全性和依从性。

对于一些可口服的药物或可在家自行给药的药物，可以考虑采用药物直达患者（**Direct to Patient, DTP**）的方式，将研究药物直接配送至受试者端，并在受试者根据方案服药后将剩余药物收回。对于一些静脉输注的药物等需要医护人员操作的药物，在特定情况下，可以通过 **DTP** 方式结合上门访视的方式，在受试者家中进行治疗给药（可参考“访视”部分）。在考虑是否采用 **DTP** 方式时，除了一般考虑要素之外，还应考虑研究药物的安全性特征（例如安全性特征是否明确、出现 **SAE** 风险的大小）、存储条件、给药条件（例如，是否需要提前在无菌环境配置）、受试者地理位置等。

采用 **DTP** 方式时，首先应关注受试者的安全性风险。研

究者应根据每个受试者的情况，保证受试者充分了解如何服用药物及如何存储药物，尤其对于性质复杂、需要额外操作的研究药物。为了降低受试者出现 AE 未及时处理而导致的安全性风险，研究者应提前告知受试者并保证其充分理解可能出现的安全性事件（例如过敏反应）及相应的应对计划。

采用 DTP 方式时，也应关注受试者依从性降低带来的风险。建议研究者对受试者定期进行随访，并计数返还的药物数量，以保证受试者持续的按照要求服用药物。此外，采用 DTP 方式时，还应对研究药物的质量进行全流程的控制，保证药品在运输和储存过程中的质量，例如运输过程中应进行温度控制、应保证受试者熟悉了解药物在家中的保存条件和规范等。

## 5. 采集来自患者的数据

### 1) 患者体验数据（PED）的采集

PED 为临床试验设计及获益-风险评估提供重要的科学依据（请参考《以患者为中心的临床试验设计指导原则》、《以患者为中心的临床试验获益-风险评估指导原则》）。在以患者为中心的临床试验实施中，应完整、如实、有效地采集 PED，并将其及时反馈帮助优化试验设计。患者可以提供对疾病和治疗的需求和体验等 PED，也可能在具体试验中提供用作有效性或安全性评价的临床结局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）。

对于提供患者需求和体验信息的 PED 的收集研究，可能

会采集患者的额外个人信息，应关注过程中采集的患者个人隐私数据的去标识及保护。对于收集 PED 的研究的其他注意事项，请参考《以患者为中心的临床试验设计指导原则》、《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（征求意见稿）》。

对于提供患者有效性或安全性评价信息的 COA，实施过程中有如下考量点。首先，COA 的评估频率及评估持续时间应与疾病或症状的自然过程、研究目的、试验持续时间相符。评估时间点等流程设计应合理，尽量减少受试者的负担，同时可通过设置提醒和补填等功能，以减少数据缺失。其次，可根据疾病适应症及人群特点，选择合适的 COA 方式（纸质或电子）、设备及版本。在特定情况下，可在提供电子 COA 的基础上提供纸质 COA 供受试者选择。最后，应保证 COA 结果均由具有相应资质的研究人员进行评估。

电子化 COA（eCOA）具有可采集实时、真实的数据，数据转录容易等优势，可以结合可穿戴设备或移动电子平台（如手机 app）实施，为受试者提供便利。经评估，可由纸质 COA 转至电子化 COA，转移时应实施有效的方法测试两种管理模式的测量等效性。所采用的电子设备应经过验证，所采集的 eCOA 数据应符合纸质 COA 的要求，应确保满足监管机构对于记录保存、维护和访问的要求。此外，应保护所采集受试者的隐私数据。

## 2) 数字医疗技术 (Digital health technologies, DHT) 的应用

数字医疗是把现代计算机技术、信息技术应用于整个医疗过程的一种新型的现代化医疗方式,可应用移动医疗(例如移动/可穿戴设备)或远程监护(智能检测/监测设备)对受试者信息(包括实时的体征、用药依从性等)进行远程收集。应用远程 DHT 设备可直接收集来自受试者真实生活中的更加全面而多维的数据,减少了人工输入的流程,采集到的数据质量较高。

在选择 DHT 时,应选择适合目的 (fit-for-purpose), 适合受试者使用的 DHT, 需考虑的因素包括疾病特征、研究人群(包括研究人群的教育、语言、技术能力等)、试验设计、DHT 的特征等。此外,还应考虑是否可使用受试者自己的 DHT(例如,连续葡萄糖监测仪)和/或通用计算平台(例如手机、平板电脑)收集数据。

DHT 使用前申办者需对临床研究过程中涉及的计算机化系统进行验证,对数据的初始输入和任何后续更改要保持稽查轨迹。临床试验开始前,也需要对 DHT 方法应用进行确认和验证及可用性研究,例如通过检查确认 DHT 可以在目的人群中恰当地评估临床事件或特征(如步数或心率)。

DHT 的使用,可能会给受试者带来额外的临床风险。应进行适当的安全性测试,以评估 DHT 的物理特征可能引起的损伤风险(例如,腕带阻断血液供应,皮肤刺激等)。使用 DHT 采集数据前,还应进行受试者身份识别(面部/指纹/身

份证等), 确保设备采集的数据为受试者本人。为了充分保护受试者的个人隐私数据, 应确保数据安全保障措施到位。

DHT 的采用, 应关注对数据质量带来的影响, 应保证所采集自患者的数据的可溯源性。采用 DHT 时, 如使用不同设备或技术平台(包括患者自己的移动设备)收集数据, 应考虑数据和结果的一致性。DHT 和通用计算平台的错误(如涉及电池、传感器等)可能会导致数据丢失或损坏, 应制定相应应急计划。DHT 设备和技术平台也可能进行更新迭代, 对数据一致性和结果分析带来挑战。

在提交审评机构的 DHT 相关资料中, 申办者应描述 DHT 的基本信息, 包括 DHT 的相关物理特征, 数据输出, 以及 DHT 如何采集临床事件或感兴趣的特征的信息(例如使用脉搏仪来计数心跳)。应描述与可用性相关的特征(如 DHT 如何佩戴、操作和充电), 以及如何控制访问 DHT 或从 DHT 收集的数据, 以确保隐私和安全。申办者还需对数据管理的信息进行描述, 包括数据的收集、存储、传输和归档, 以证明临床研究过程中数据采集的完整性和一致性。

## 6. 及时的安全性监测和报告

安全性监测和报告为保证受试者安全的重要一环。通过纸质日记卡让受试者自行采集安全性事件信息, 并在下次现场随访时与研究者沟通的方式, 通常依从性较低, 且采集到的数据有限。可以考虑采用一些数字化的技术和平台(例如通过受试者的手机 app 或远程访视平台)和/或数字医疗技术(例如可穿戴设备), 可以对受试者的安全性进行实时的监

测及报告，使受试者更方便的上报安全性事件，提高依从性，采集更为实时且真实的安全性数据，并直接传递给研究者。

采用这些技术时，应关注可能会带来的额外的安全性风险。研究者可以通过平台实时接收受试者的安全性信息（例如 AE），但研究者会综合考虑研究药物的安全性特征、团队资源等，合理安排对这些报告的查看频率并进行处理。因此研究者接收和评估受试者的安全性信息，会存在一些时间上的延迟。为了避免研究者未及时查看而导致受试者承受安全性风险，研究者应提前明确告知受试者这种情况，并告知受试者在何种情况下（例如出现 SAE 时），受试者可以直接联系研究者（例如，通过电话）。此外，当发生严重事件（例如 SAE）时，该平台应建立机制，保证可以通过触发机制直接联系研究者，可以使其在规定时限内查看评估并报告给申办者。最后，通过技术和平台收集的受试者的个人信息，应予以充分保护。

## 7. 远程监查

监查为临床试验质量管理活动中的重要部分。远程监查是指由申办者工作人员或代表在实施临床研究的中心之外的地方，主要通过源文件查阅的方式，对试验数据进行审查。目前很多临床试验实施采用数字化系统和平台，采集到的源数据以电子形式储存，为实施远程监查提供了可能。

考虑是否采用远程监查的方式，以及对供查阅的源数据建立远程访问权限时，应综合考虑其必要性和合理性，包括

考虑受试者电子源数据是否可及、远程监查与现有系统、平台及流程的兼容性、研究团队的经验和可承受的负担等条件而决定。盲目开展远程监查可能为研究中心带来不必要的负担，且无法达到有效监查的目的。

采用远程监查时首要关注的是，受试者个人信息的保护以及数据的安全性。为了保护个人信息及防止数据泄露，对来自各种电子化系统（例如医院病历系统）的源数据进行远程监查时，应对源数据进行数据加密或去标识化的措施，并对各个系统的访问权限、访问范围（如仅可访问参与临床试验的患者数据、仅具有可读功能）等进行规定。同样，为了保证数据安全，远程监查中所使用的远程监查平台，应经过验证，并设置登录验证流程，以保证进入远程监查系统访问源数据的人员的身份。远程监查员应在保密性好且安全的网络环境下进行远程监查。此外，使用远程监查系统的人员需要经过相应的培训，所有监查记录应完整留存。

## 8. 受试者的报销和补偿

对受试者因参与临床试验而产生的实际花费和支出应当予以报销，其金额应当与支出相同。对受试者参与临床试验花费的时间和给其带来的不便，应当给予补偿，其补偿方式、数额和计划需要通过伦理审查并体现在知情同意书中。除现金补偿外，也可考虑其它符合患者需求的多种补偿形式。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的报销和补偿。

为了实现“及时兑付”，切实保障受试者的权益，受试

者补偿和报销，可考虑选择结合新技术的支付方式来实现。如采用新的支付方式，应符合现行法律法规，特别关注个人信息保护。

#### **四、 其他注意事项**

##### **(一) 加强多方沟通**

##### **1. 加强与受试者的沟通**

与受试者建立良好信任关系为进行以患者为中心的试验实施的基石，当采用远程方式时（例如远程访视），应尤其关注建立良好的医患关系。和受试者的沟通及对受试者的关怀应贯穿试验的全过程，应及时听取受试者的声音，了解受试者的需求。

##### **2. 加强团队各方的沟通**

应加强申办者、研究者、CRO 之间的沟通，基于实施中实时采集的患者体验数据，应及时沟通并做出相应试验调整或临床决策。采用新技术、新方法、新模式时，应加强与授权的研究人员（例如进行居住地访视的医护人员）之间的沟通，保证试验顺利实施。当出现安全性问题时，应及时和伦理委员会沟通。

##### **3. 及时与审评机构沟通**

采用一些新技术、新方法、新模式时，应就使用目的、使用场景、基本信息、评估与验证数据、与传统方式的对照试验数据、风险评估及缓解措施等等，及时和审评机构进行沟通。

##### **(二) 教育和培训**



## 1. 研究人员的培训

应对参与试验的研究人员，尤其是针对所采用的新技术、新方法、新模式的使用方法、注意事项、潜在风险及处理等进行培训。应对授权的远程研究人员或居住地附近访视的研究人员进行教育和培训，保证其充分理解研究方案、实施操作及潜在风险。此外，也应通过培训提高对患者体验数据采集及反馈的重视。

## 2. 受试者的培训和教育

作为重要的试验参与方，应提前对受试者进行培训和教育。应鼓励受试者及时并如实表达对疾病和治疗、临床试验实施的意见和需求。应对受试者进行充分的教育和培训，使其充分理解临床试验实施中所采用的新技术、新方法、新模式（例如试验中采用的 eCOA、DHT）的具体使用方法、注意事项、数据的记录和留存、获益与潜在风险、出现安全性事件时的处理措施等内容，保障患者的权益和安全，提高受试者依从性。

## 五、结语

以患者为中心是当前药物研发的核心理念。以患者为中心的临床试验实施，旨在改善受试者的体验、减轻受试者参与临床试验的负担，可采用一些新技术、新方法、新模式，同时应保证这一过程中受试者的权益和安全，以及数据的科学、真实、可靠。

实施过程中采用的很多新技术、新方法、新模式目前尚

在不断开发和完善的过程中，有些尚需积累经验和数据，其风险特征尚待明确。随着科学技术的不断发展，未来也会不断出现新的技术和方法，及新的风险和不确定性，为临床试验实施提出的新的困难和挑战。

鼓励各方继续探索和开发可支持以患者为中心的试验实施的新技术、新方法、新模式，同时建议各方持续对这些不断涌现的新风险进行识别、评估、管理，并及时与审评机构进行沟通和交流。未来也将不断地完善和补充本指导原则，进一步深入、具体地开展相关话题的讨论。

## 六、参考文献

- [1] NMPA,《药物临床试验质量管理规范》，2020
- [2] CDE,《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则（试行）》，2020
- [3] CDE,《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则》，2021
- [4] CDE,《临床试验的电子数据采集技术指导原则》，2016
- [5] CMDE,《人工智能医疗器械注册审查指导原则》，2022
- [6] 张菁, 李高扬. 远程智能临床试验专家共识[J/OL]. 中国新药与临床杂志. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1746.r.20220616.0946.002.html>.

[7] 《远程智能临床试验》 编委会,《远程智能临床试验》, 2022 (待出版)

[8] FDA. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency: Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards, 2021

[9] EMA. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC[R].2021.

[10] Swissmedic and swissethics. Decentralised clinical trials (DCTs) with medicinal products in Switzerland, 2021

[11] DMA. The Danish Medicines Agency' s guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products, 2021

[12] FDA. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations : Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders, 2021