



# 成功实施 RBM 的 实际考虑

Medidata 和本文使用的其他标识均为 Medidata Solutions 公司的商标。

所有其他商标均归其各自所有者所有。

版权所有 © 2019 Medidata Solutions, Inc.

---

## 目录

---

ICH E6 (R2) 介绍及其行业相关性	3
RBM 对于试验申办方与 CRO 的益处概述	4
<b>RBM 改变了临床试验的方式</b>	<b>4</b>
<b>技术推动范式向 RBM 的转变</b>	<b>5</b>
RBM 对组织的影响和规避方式	6
<b>流程变更</b>	<b>6</b>
<b>文化变更</b>	<b>7</b>
<b>战略变更</b>	<b>9</b>
RBM 的技术路线图	9

## ICH E6 (R2) 介绍及其行业相关性

自 ICH E6 GCP 指南首次发布以来，临床试验专业人员可能已经意识到药物临床试验质量管理规范 (GCP) 标准的重大变化。近年来，纸质源文件向电子数据采集 (EDC) 技术过渡，这也推动了人用药品注册技术国际协调会 (ICH) 发布该指南的附录。<sup>1</sup> 鉴于临床试验成本和复杂性不断提高，现代技术能力不断增强，此修订版对基于风险的监查 (RBM) 这种现代化临床试验方法进行了阐述，以便在整个临床试验过程中使用，<sup>2</sup> 申办方和合同研究组织 (CRO) 将受益于新兴技术的利用。

从根本上，本附录新增了临床试验过程中各责任方的职责，以提高受试者安全性及试验可靠性，确保集中资源于试验中最高风险事项。

- **研究者**部分增加了其监督试验的职责，以确保源数据准确性和完整性。“核证副本”现已明确定义，预期研究机构将提供由验证系统生成的源文件的核证副本。
- **申办方**部分增加了实施和维护质量管理体系的职责，并监督所有试验相关职责和职能（包括由 CRO 执行的职责）。申办方应开发和使用系统的、有优先顺序的、基于风险的临床试验监查方法。

ICH GCP E6 (R2) 至今已被多个监管机构采用，预计未来会有更多监管机构采用：

### ICH GCP E6 (R2) 在监管机构中的实施情况

国家 (地区) / 标准组织	实施日期/备注
ICH	2016 年 11 月 9 日起实施。
加拿大	加拿大卫生部网站发布了 ICH 指南，生效日期为 2017 年 5 月 25 日。 发布了“涉及人类受试者的临床试验药物” GUI-0100 的草案，并于 2017 年 12 月 15 日至 2018 年 4 月 15 日期间公开征求意见。
欧洲	发布了“药品临床试验质量管理规范指导原则 E6(R2)”，EMA/CHMP/ICH/135/1995 指南，2016 年 12 月 1 日。
日本	根据 ICH 有效性指导原则网页，尚未更新。
瑞士	已发布“人体研究临床试验指令” 810.305，日期为 2017 年 5 月 1 日。
美国	已发布“E6(R2) 药品临床质量管理规范：ICH E6 (R1) 的综合附录”，UCM464506，日期为 2018 年 3 月。

<sup>1</sup> FDA (2018). E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1), Guidance for Industry.

<sup>2</sup> FDA (2013) Oversight of Clinical Investigations: A Risk-Based Approach to Monitoring.

技术的进步，例如研究数据和文件的电子采集和储存，使得临床试验越来越依赖于 RBM。

任何新技术都存在如何实施和实现最佳实践的问题。为解决 RBM 的相关技术问题，TransCelerate Biopharma Inc. 确定了基于技术的 RBM 的四个关键领域<sup>3</sup>：

1. 风险与问题管理；
2. 数据整合，以便对数据进行有效监查；
3. 适应性监查流程；
4. 风险评估、报告与分析，以便将信息用于学习。<sup>4</sup>

## RBM 对于试验申办方与 CRO 的益处概述

### RBM 改变了临床试验的方式

RBM（基于风险的监查）是一种创新的临床试验监查方法，应“根据试验中特定人类受试者保护和数据完整性风险进行调整”。<sup>4</sup> 识别并将资源分配到研究项目的最关键所在，从而提高质量和合规性。改善资源分配还可实现成本优化，并/或使得临床专家能够从事具备更高价值的复杂试验活动。基于风险的理念是一种从试验整体出发，纳入所有重要的研究活动，包括方案制定、患者招募、数据管理、研究机构监查和核查准备的方法。

美国的研究表明，监查是试验成本的三大驱动因素之一。<sup>5</sup> 在真实世界中，普遍存在的情况是一些研究机构或研究者需要比其他研究机构更多的关注，而传统的监查计划往往会在各研究机构分配相似的资源。借助 RBM，研究机构访视变被动为主动，问题检测和信息收集转变为主动的问题预防。数据技术的进步使行业对研究监查的看法发生了深刻变化。

<sup>3</sup> Transcelerate Biopharma (2015). Risk-based monitoring technology considerations: Part 2. US Food and Drug Administration (2013). Oversight of Clinical Investigations: A Risk-Based Approach to Monitoring.

<sup>4</sup> FDA (2013) Oversight of Clinical Investigations: A Risk-Based Approach to Monitoring.

<sup>5</sup> Sertkaya A, Wong H, Jessup A, Beleche T (2016). Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clinical Trials*. Vol 3(2): 117-126.

## 技术推动范式向 RBM 的转变

电子数据采集 (EDC)、基于云的存储平台和中心化分析使基于风险的监查方法成为可能。构建在技术之上的 RBM 计划最关键的领域包括：风险和问题管理；有效的数据整合，以帮助现场监查访视；适应性监查流程；以及风险评估、报告和分析，以便信息可用于学习和稽查。<sup>6</sup>

中心化监查提供试验数据的实时获取和分析，颠覆了传统的试验监查的概念。研究团队可以通过基于云的平台获得实时数据的整体视图，并在发生偏离时确定需要实施纠正措施的研究机构，这比通过研究机构访视发现问题更有效。

通过中心化监查和分析解答问题包括：

- 研究机构招募受试者的速度是否足够快？
- 研究机构招募的受试者是否违反入选/排除标准？
- 研究机构的试验方案偏离是否超过平均水平？
- 研究机构开展活动的方式是否可能与潜在的合规性或表现问题相关？

过去，这些问题的答案可能只有在监查访视期间（也许在问题发生后数周）才能确认。高水平分析是有效的中心化监查工具，有助于快速识别试验中的偏离。在一项基于匿名研究机构数据（来自 4 项近期新药申请 (NDA) 使用的研究）进行的回顾性分析中，中心化分析检测（准确度为 83%）到 FDA 建议拒绝数据的研究机构，以及（准确度为 87%）在检查期间 FDA 发现存在一个或多个法规偏差的研究机构。<sup>7</sup>从前瞻性的角度来看，RBM 允许试验申办方根据给定试验的具体需要确定质量耐受限度 (QTL)。通过在开始入组前建立 QTL，申办方可以提高数据可靠性以及受试者安全性。<sup>8</sup>

RBM 可让研究团队成员间持续沟通，并采取量身定制的方法分配研究资源。结合中心化监查和分析，RBM 将在临床试验中继续发挥越来越大的作用。

鉴于 RBM 的诸多优势，很容易理解行业为何如此热衷于将 RBM 应用于新的临床试验。然而，从“一刀切”的监查和完整源文档核查向 RBM 方法的范式转变仍存在挑战。根据监管指南改进临床试验需要符合变更管理的原则，这个过程也是困难重重。

<sup>6</sup> Transcelerate Biopharma (2015). Risk-based monitoring technology considerations: Part 2.

<sup>7</sup> Lindblad AS, Manukyan Z, Purohit-Sheth T, Gensler G, Okwesili P, Meeker-O'Connell A, Ball L, Marler JR (2014). Central site monitoring: results from a test of accuracy in identifying trials and sites failing Food and Drug Administration inspection. Clin Trials. Vol. 11(2):205-17.

<sup>8</sup> Zink RC, Dmitrienko A, Dmitrienko A (2018). Rethinking the Clinically Based Thresholds of TransCelerate BioPharma for Risk-Based Monitoring. Ther Innov Regul Sci. doi: 10.1177/2168479017738981

## RBM 对组织的影响和规避方式

众所周知，生物制药行业是风险规避型行业，具有根深蒂固的流程，甚至有时仍在遵循几十年前的法规。这种因循守旧对于行业来说不难理解，毕竟作为药物获批必走的流程，制药公司必须在患者身上测试其产品。在这一过程中，生物制药公司最不愿意看到的就是让受试患者在临床试验期间承担不必要的风险。因此，一旦流程和监查检查被视作是安全的，它们就会迅速制度化。

在这种情况下，ICH E6 (R2) 中包含的重大变更在制度化时，要求全面的变更管理计划和实施。毫无疑问，临床试验管理早该在进入 21 世纪前就完成变更。只是由于变更的重要性，组织必须投入时间在确定受影响的人员、需要做出哪些变更、如何沟通变更等。

符合 ICH E6 (R2) 所需的流程、文化和战略变更至关重要。专业的实施团队可帮助优化变更管理，确定受影响的人员、流程和长期方法。

### 流程变更

ICH E6 (R2) 是生物制药组织内临床试验管理的首次重大流程变更。附录中所述新增和更新要求必须分开考虑，并与当前流程或与其缺失流程相匹配。

如前文所述，新技术或技术升级可能是解决 ICH E6 (R2) 各方面问题的最佳方案。申办方和 CRO 可广泛咨询流程专家，帮助分析现有状态，设计符合未来状态的流程，从而从所选技术中获取最大价值，并创建稳健的实施计划，以确保组织一致性。

#### 示例：与研究风险管理时间有关的流程变更

某申办方历来将结构性风险识别和规避讨论推迟至研究开展阶段（受试者已经入组）。该申办方发现，若改在最终方案批准前进行研究风险评估，可在确保质量的同时节约成本。在方案设计过程中识别的风险使研究团队能够“降低”方案草案的风险，从而减少了可避免的方案修订次数。例如，一个研究团队借由第三方实验室跟踪在风险评估过程中提出的重要 KRI。

**要点：尽早进行风险评估，以修改方案设计并避免下游修订。**

## 文化变更

文化变更是第二种必须管理的变更。团队需要调整其在临床试验中对自身角色的思维方式和优先级。虽然仅声明必须遵守该法规非常轻松简单，但是，更好的做法是传达遵守新指南而产生的积极成果，例如：

- 尽早深刻理解试验风险规避的方法
- 更好地识别安全性问题
- 减少法规审核次数
- 缩短上市时间
- 采用技术减少单调重复的人工操作

ICH E6 (R2) 的文化变更管理需求与执行 eCTD v3 提交格式（要求申办方转变到电子通用技术文档格式）的需求相当。法规明确要求进行流程变更；然而，只有当法规部门说服上游部门相信实施变更后日常现实将有所改善时，实施才最为成功。毕竟，写作团队和数据团队在遵循可能对他们意义甚微的新标准时，却要面临流程和交付成果方面的重大变更。但是，一旦相关部门认识到新格式能够提高自动化程度、改进质量和减少重复单调任务，他们就能更好地进行性能优化。

沟通和教育是文化变更管理的核心组成部分——两者都得益于分享变更背后的“原因”。在 eCTD 示例中，法规团队必须通过沟通与教育来说服组织的其余成员接受新的电子格式。虽然撰写者不能像提交纸质文件时那样在提交日期的最后数小时内更换文件中的修订页面，但换来的是监管机构和跨职能全球团队可以更容易审查和维护提交的文件。对企业而言，这个更长远的目标已经足够重要，因此撰写者只能接受这种改变。尽管此示例如今看来是小事一桩，但在首次采用 eCTD 和电子格式时却是一大痛点。

在变更管理流程中，沟通和教育必须作为持续性举措。团队对变更原因，以及它将如何使患者和公司受益的理解越深刻，则越容易接受变更。

### 示例：与 Targeted Source Document Verification (TSDV) 实施相关的文化变更

在所有研究中执行 100% 源数据核查的申办方仍然很常见。一家申办方实施了 **Medidata Rave TSDV** 并推出了仅验证研究团队定义的关键数据点的针对性方法，并跟踪价值指标，查看临床研究监查员 (CRA) 获得的时间和成本节约。虽然他们仅在基于风险的针对性方法中验证了源数据子集，但他们惊讶地看到其研究中 SDV 水平几乎没有变化。

在进一步观察时，他们发现，即使指示 CRA 仅验证关键数据点的子集，他们仍然是出于习惯进行 100% SDV。CRA 不信任针对性方法，并且出于其对数据准确性的职责，他们仍然会检查所有数据。申办方需要花费更多心力对 CRA 讲解 TSDV 的原理，建立其对流程的信任与信心。[研究表明 100% 的 SDV 仅改变了不到 3% 的源数据。](#)基于风险的针对性 SDV 方法可比 100% 检查的方法提供同等或更优的试验质量。

**要点：**针对受影响的利益相关方的持续的 RBM 基本原理教育。仅有培训，不足以实施变更。

### 与风险评估相关的流程和文化变更的两个示例

对于采用 RBM 方法的申办方，要说服利益相关方投入时间进行有效的风险讨论并获得领导层的支持以优先考虑这些讨论，可能是一项挑战。

一些申办方会举办多日研讨会来进行研究风险评估。申办方已在协作式和交互式跨职能风险讨论中取得了成功，与采用更孤立的方式相比，协作和交互可更有效地规避风险。重要的是要在传统的数据操作、试验管理和研究机构监查团队外，纳入来自临床科学、生产和供应链、药物代谢和药代动力学、医学写作等方面的代表。

同时，一些申办方发现这一过程十分繁琐，令团队难以接受。在这些情况下，重要的是学习行业最佳实践，了解如何尽可能有效地进行风险评估讨论。从预定义的一般风险开始，就研究进行集中对话。这些技巧不但使风险评估讨论尽可能精简，也让团队成员更容易看到进行持续讨论的价值。

最近，一名临床研究科学家提出了第三方数据可用性的风险。首例受试者首次访视后，拥有即时且同步的数据集以在实验室之间进行审核十分重要。研究项目管理员和研究程序员均参与了讨论，并迅速提出方法以改变其供应商启动协议和数据传输规范，满足研究需求。如此，与合适的跨职能代表进行及早地风险评估才使之得以实现。

**要点：**与所有职能部门的成员进行风险评估讨论。在实行 RBM 之前，取得所有职能部门领导的支持，确保所有成员都理解风险评估的重要性。领导者可向其下属强调应出席讨论会并认真对待风险评估。采纳经验丰富的供应商的建议，进行集中、有价值的时间投资。

某申办方的研究资源配置流程与其风险评估流程的时间安排不同步。该申办方将风险评估交由临时研究成员完成，并最终移交给新员工。申办方发现新的研究团队成员缓解其前任成员所识别风险的能力有所下降。而跨职能会议中建立的工作关系有助于打破壁垒，可以在从初始风险评估中获取的完整背景信息之外，让研究团队成员能够更开诚布公地沟通。

**要点：**尽早确定团队成员，避免人员变动，保证风险缓解计划的连续性。

## 战略变更

最后，战略变更是申办方的重要考虑因素，因为其关乎如何使用 RBM 以及 RBM 将助力实现何种战略目标。战略目标可能因申办方而异。一些申办方可能在质量或合规性方面存在不足，因此将对 RBM 的实施进行相应的调整以填补。其他申办方可能对其当前质量感到满意，但存在不可持续资源的消耗问题。在这两种情况下，申办方的总体 RBM 目标将推动其进行战略性组织变更，使实施达到预期效果。这些也可能引发对组织核心定义的讨论和变更，即什么是成功的临床试验以及如何实现它。这里使用的变更管理原则与用于文化变更的原则相似，需要关于 RBM 的沟通和教育。

## RBM 的技术路线图

“千里之行始于足下。”如前文所述，实施 RBM 的障碍之一是确认起始点。许多公司认识到他们的流程和技术栈复杂、低效或已经过时，变更的时机已成熟，但他们往往纠结于从何处开始或如何开始。

在最近的一项调查中，我们请受访者告知开始实施 RBM 方法时的节点。超过一半的受访者表示以风险评估为起点，三分之一的受访者选择按风险优先级采取中心化监查方法或研究机构监查方法为起点，四分之一的受访者表示以减少 SDV 工作为起点。这些调查结果表明起点可以多种多样，从何处开始并没有那么重要。对于申办方而言，最佳起点取决于当前的流程、技术、文化与长期目标。重要的是，申办方利用行业经验判断最佳起点与实施路径，从而开启 RBM 之旅。

**如果您在 一项或多项研究中采取了 RBM 方法，您将选择以下哪项作为起点？[选择所有适用项]**

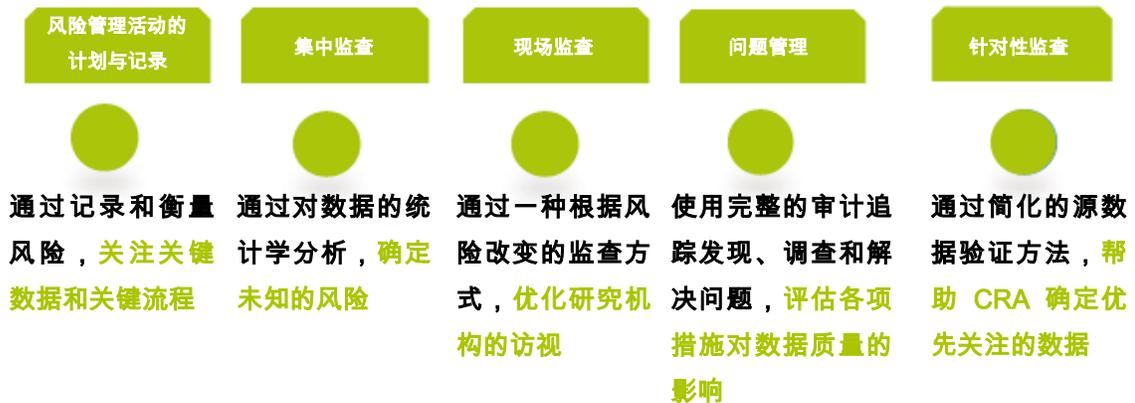


对参加 2018 年 5 月 23 日举办的 Medidata RBM 网络研讨会的临床试验专家的调查

N=72

Medidata 公司的 RBM 的技术路线图是生命科学公司执行其 RBM 战略所需能力的整合。他们可能拥有部分或全部能力，或只希望改善其中一种或多种能力。路线图提供了一种简单、易于遵循、可随处开始的方法，并强调最佳起点取决于每个申办方的实际情况。落实起点后，路线图十分灵活，可根据组织优先级向任何方向发展。

## Medidata RBM 路线图



### 起点：通过记录和衡量风险，关注关键数据和关键流程

此步骤通过中心化记录风险评估和分类工具 (RACT)、关键风险指标 (KRI)、配置和源数据审查 (SDR) 以及源数据核查 (SDV) 策略来获取整体、系统绑定的综合质量风险管理计划 (IQRMP)。这有助于评估研究风险的影响、概率和可检测性，是 RBM 方法中的关键步骤。

**影响：遵守法规并为后续改善奠定基于风险的基础。**

### 起点：使用机器学习分析数百万的数据点，确定已知和未知风险、异常值、离群值和数值分布模式

此步骤应用复杂的机器学习算法来查询试验中临床数据的离群值、数据异常和趋势。通过即时分析临床试验的表现和数据质量，能够快速准确地确定风险领域。此外，Rave RACT 中配置的 KRI 显示为中心化仪表盘的一部分，以识别风险并启动一系列纠正措施工作流程。中心化监查是专门为用于各个职能区域中心化统计监查而设计的。

**影响：以更高的效率和洞察力维护或改善数据质量。**

### 起点：通过一种根据风险改变的监查方式，优化研究机构的访视

此步骤能为 CRA 提供先进的用户体验和主动的决策，从而在降低风险和成本的同时，改善研究项目和研究机构的表现和患者安全，缩短产品的上市时间。这些有效的监查得益于 Medidata 采用的尖端技术，支持基于风险类别的多层监查访视、工作量的优化管理以及监查访视报告的结构化数据处理方法。无论是现场输入还是远程输入，减少多余数据的输入都能节省大量时间。

**影响：提高 CRA 效率与产出，减少 CRA 流失并降低研究机构监查成本**

**起点：端到端问题管理通过完整审计追踪进行问题识别、调查和解决，从而评估对数据质量的影响**

此步骤可确保中心化跨职能方法的实施，用于管理整个临床研究过程中的所有问题和措施。它有助于确保临床团队成员之间最大程度的协作，允许用户在风险缓解措施的实施过程中，重新指定或重复指定相关责任人，并随时添加备注信息。

**影响：改进跨职能协作与检查就绪风险管理文档。**

**起点：通过简化的源文档验证方法，帮助 CRA 确定优先关注的数据库**

此步骤有助于企业减少 SDV，同时保证合规性以及数据质量战略不受影响。患者在入组时被分配到预先配置的 SDV 方案（重点关注关键数据）使研究团队能够达到预期覆盖水平。在试验进行过程中，团队可在任何级别进行修改，而不会干扰现有监查流程。

**影响：节省时间并让 CRA 专注于重要事项——患者入组和改善研究机构表现。**

ICH E6 (R2) 代表了行业在引入基于风险的临床开发方法中的重大变革。流程、技术与文化变更可能复杂、繁琐且难以实施。但如果处理得当且认真考虑需求与目标，RBM 可改进当前监查方法，在质量、效率与成本上带来根本改变。这些益处不仅可改善特定的试验实施，并能为申办方打造战略性的持久优势，对整个临床开发生命周期都将具有持续性影响。

## 关于 Medidata

Medidata 正在引领生命科学的数字化转型，为数百万患者带来希望。Medidata 帮助制药公司、生物科技公司、医疗器械公司、诊断公司和学术研究人员，帮助生成证据和洞见，加速创造价值，最大限度地降低风险并优化结果。目前，全球 1,400 家客户和合作伙伴超过 1,000,000 名注册用户正在使用 Medidata 平台作为其临床开发、商业和现实数据平台。Medidata 是 Dassault Systèmes 旗下公司（巴黎泛欧交易所：#13065, DSY.PA），总部位于纽约，在世界各地设有办事处，2015 年，Medidata 正式进入中国市场并在北京、上海成立分公司，为中国客户提供即时、专业的服务。敬请关注 Medidata 生命科学操作系统™，访问 Medidata 官网 [www.medidata.com](http://www.medidata.com) 并关注 Medidata 官方微信号。

**[bd.china@medidata.com](mailto:bd.china@medidata.com) | [medidata.com](http://medidata.com) | +86 10 5730 6164**

### Medidata Rave Clinical Cloud

基于云技术的临床研究解决方案 | 创新的技术 | 数据驱动的分析法  
降低的成本 | 缩短的产品上市时间 | 更快的决策 | 最小的风险