

# DIA 全球论坛 | 中文版

## Global Forum

2022年4月刊



### P3 欧盟临床试验发展新阶段

#### 欧盟临床试验法规：蓄势待发！

欧盟人用药品临床试验法规 (EU-CTR) 的实施将实现全电子化资料提交、增强成员国之间的协作、提高流程的透明度以及实施统一的审评时间，这将显著推动欧盟临床试验的发展。

### P8 临床试验多样性

#### 临床试验需从最开始及顶层设计阶段便体现包容性

——提高包容性意识和患者参与度，促进临床试验的多样性

由于种族、性别、年龄和疾病严重程度都可能影响患者对药物产生的效果。因此，临床试验的多样性对个体化治疗有重要的意义。为鼓励临床试验多样性，我们仍需克服种族主义、经济收入的不平衡、沟通障碍等方面的挑战。

### P10 临床试验多样性

#### 远程智能试验的多样性、包容性和新机遇需与监管建立紧密联系

以数字化为基础的远程智能临床试验 (DCT) 设计为临床试验多样性和包容性的改善提供了新契机。通过监管方、临床试验组织、临床试验参与者等各方努力，将临床多样性更好融入到DCT中，有助于提高临床试验的成功率。



# 导读



新药研发是一个漫长且耗费高昂的过程，其中临床试验是新药研发中最为重要的一个环节，并为药品监督管理部门审批新药提供重要的决策依据。如何提高临床试验的效率、增强临床试验人群多样性以及开展创新的临床试验设计等方面逐渐受到各国的广泛关注。

本期专刊主要聚焦于临床试验方面的研究进展，包括欧盟临床试验创新发展、临床试验多样性以及创新临床试验设计发展等专题。在欧盟临床试验创新发展专题中，《欧盟临床试验法规：蓄势待发》和《创新并非总是快步向前：10年筹备，EU临床试验法规正式投入使用》报告了欧盟在2021年实施的欧盟人用药品临床试验法规（EU-CTR），替代原欧盟临床试验指令（EU-CTD），并通过临床试验信息系统（CTIS）的建立，实现欧洲监管体系的统一变革，致力于提高临床试验数据的透明度，将极大推动欧盟临床试验的发展。在临床试验多样性专题中，《临床试验需从最开始及顶层设计阶段便体现包容性——提高包容性意识和患者参与度，促进临床试验的多样性》报告了临床试验多样性更能为不同种族、年龄等患者提供个性化且安全有效的药物，但仍需克服种族主义、经济收入制约、沟通障碍等方面带来的挑战。《远程智能试验的多样性、包容性和新机遇需与监管建立紧密联系》报告了通过基于数字化技术远程智能试验（DCT），可打破地理障碍，促进临床试验多样性和包容性。在创新性临床试验专题中，《I-SPY 2.2：发展I-SPY 2平台试验设计——为每位患者寻求适当疗法并优化患者临床结局》指出了I-SPY2.2是以I-SPY 2适应性平台试验为基础进行优化而形成的创新性临床试验设计。该试验真正以乳腺癌患者为中心，利用制定个性化治疗框架策略、引入2/3期无缝试验设计等方式，最大限度提高每位患者的治愈机会。

自2015年以来，为深化药品审评审批制度改革，加快创新药物的研发，我国发布了一系列创新临床试验相关的政策法规文件，确保临床试验数据的真实性、可靠性和完整性，推动临床试验高质量发展。同时，也鼓励企业开展创新性临床试验设计，如适应性临床试验设计、远程临床试验设计等，以提高创新药物的研发效率，开启了中国临床研究的新时代。DIA作为一个全球性、公益性的学术组织，为我们搭建了优质的临床试验沟通平台，打破了各方的信息壁垒，对推动我国临床试验的发展发挥了重要作用。希望未来有更多临床试验的新理念、新方法以及新监管政策等能在DIA平台展示，共同促进我国临床试验跃上新台阶。

杨悦 教授  
清华大学药学院药品监管科学研究院院长  
DIA Global Forum 中文版编委

# 目 录

## 顾问

郭云沛 苏 岭 徐晓阳

## 编委

徐增军 杨 悦 姚 晨  
王 莉 赵 燕 李 浩  
谭 勇

## 总编辑

王彤焱

## 执行总编辑

彭熹平

## 编辑部主任

王心蕾

## 翻译&编辑

陈欣月

## 美术设计

杨 帆 龚 晏

P1 卷首语: 导读

### 欧盟临床试验发展新阶段

P3 欧盟临床试验法规: 蓄势待发!

P6 创新并非总是快步向前: 10年筹备, EU临床试验法规正式投入使用

### 临床试验多样性

P8 临床试验需从最开始及顶层设计阶段便体现包容性

提高包容性意识和患者参与度, 促进临床试验的多样性

P10 远程智能试验的多样性、包容性和新机遇需与监管建立紧密联系

### 创新临床试验设计

P12 I-SPY 2.2: 发展I-SPY 2试验——为每位患者寻求适当疗法并优化临床结局

### DIA社区: 数据可视化

P16 数据可视化在临床研究中的十大应用场景

## 版权声明

本刊刊载的所有内容未经书面许可, 任何人、单位不得转载、摘编或以其他任何形式使用。违反上述声明者, 本刊将依法追究其法律责任。



2021年8月, DIA与E药经理人联合推出DIA Global Forum中文版, 面向中国医药创新生态机构和相关从业人员。欲获取每月电子刊, 请保存此二维码并扫码填写申请表。



扫码订阅

联系人: 陈欣月

电话: 18516937629



# 欧盟临床试验法规：蓄势待发！

作者: Ruediger Pankow, Beate Roder, Bettina Goldberg, Danu Pamungkas  
 作者单位: Parexel Regulatory and Access, Clinical Trial Regulatory Services  
 授权: 本文翻译已获作者授权

欧盟人用药品临床试验法规 (EU No. 536/2014, EU-CTR) 旨在利用具有法规约束力的要求以及不断提高的透明度, 对整个欧洲经济区 (EEA) 的干预性临床试验的实施和管理进行标准化和协调。

这项人们期待已久的法案利用一个基于网络的电子临床试验信息系统 (CTIS) 来实现以下操作:

- 提交、评估 (通过科学和伦理审查) 并授权临床试验申请 (CTA);
- 提交所有与试验相关的通知、报告和结果, 直至临床研究得以发表;
- 此外, CTIS 还是临床试验中申办方与相关成员国 (MSC) 之间的单一沟通渠道。

欧盟委员会在欧盟官方公报上发布通知, 六个月之后, EU-CTR 于 2021 年 12 月生效。

在 EU-CTR 启动后的前 12 个月, 申办方提交新试验的 CTA 申请时, 既可以根据现行的欧盟《临床试验指令》(EU-CTD) (Directive 2001/20 / EC), 也可根据 EU-CTR; 12 个月后, 所有新提交的 CTA 都必须遵循 EU-CTR 的相关流程。自 EU-CTR 启动之日起, 申办方将有 36 个月的时间将正在进行的试验过渡到 EU-CTR。

临近 2021 年 12 月时, 准备 EU-CTR 的实施需

要进行广泛的跨公司倡议。公司应动员所有利益相关者分析当前的业务流程、进行信息技术系统升级和运营重组, 以避免对正在进行的试验和新试验的启动、执行和维护造成干扰。

## 申办方: 改革运营, 提高效率

为了避免对当前 EU-CTD 的特殊解释带来负担, 新的 EU-CTR 承诺采用统一、简化的流程。(表 1)。

EU-CTR 承诺将会采取一些提高效率的措施, 包括全电子化提交及沟通、改进成员国 (MS) 之间的协作、提高流程透明度以及实施统一的审查时间表。

然而, EU-CTR 给申办方带来了巨大的运营挑战。尽管 EEA 范围内的试验的核心活动和数据集不会改变, 但研究启动活动的管理、RFI 响应和 CTA 提交材料的变更等内容需要作出改变。例如, 申办方必须建立文档编辑流程。

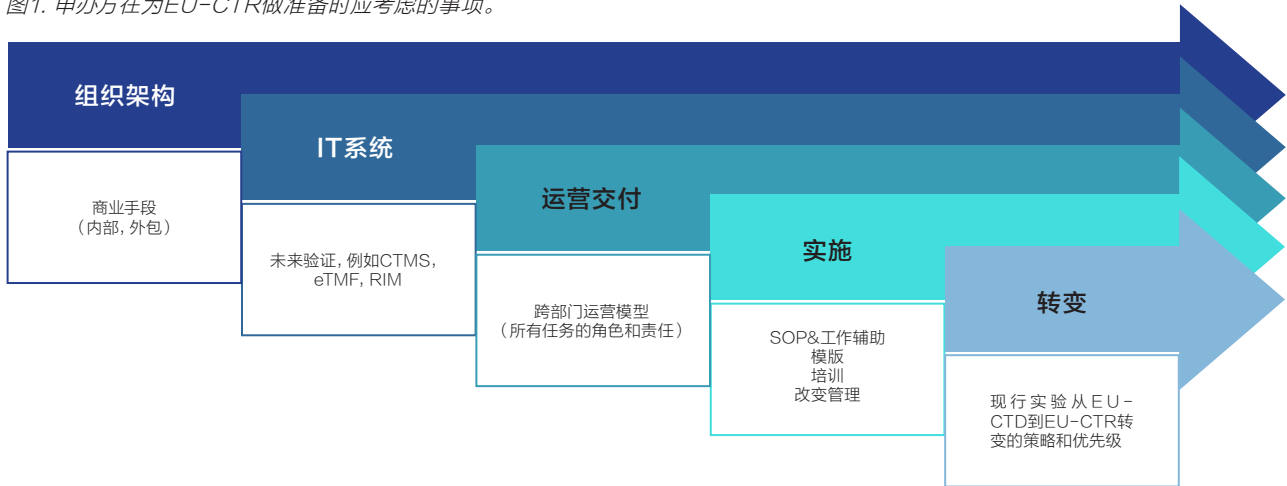
以下内容汇总了目前公司应该进行的基本准备工作:

表1. 现行的EU-CTD与新的EU-CTR

EU-CTD 现行的欧盟临床试验指令 (Directive 2001/20 / EC)	EU-CTR 欧盟人用药品临床试验法规 (EU No. 536/2014)
RA申请和批准, 按国家/地区进行	通过CTIS向所有MSC提交一份申请; 每个MSC做出一项决定, 包括科学和伦理评估, 基于以下两种评估材料的可用性: √ Part I评估 (核心科学数据文件)——由RMS的评估报告 (所有MSC共同评估) √ Part II评估 (各个国家的特定文件*)——由各个MSC单独评估报告 *知情同意文件、试验场所的资质等。
EC申请和意见, 按国家/地区提出	没有单独的EC申请和意见 (中央或当地), 这些都已整合到上述流程中
各国对RFI的答复时间有所不同	RFI必须在12个日历日内答复, 否则申请将失效
提交中的沟通方式因国家而异	仅通过CTIS进行电子通信
可与正在进行的申请同步, 并随时添加试验中心或国家, 或者变更试验方案	某一申请正在进行的审查 (例如, MSC内的实质性变更或添加新的MSC) 会阻碍下一步申请
评估流程和截止日期因国家/地区而异	所有申请都以相同的方式和相同的时间表进行评估

缩写: CTIS——临床试验信息系统; EC——伦理委员会; MSC——相关成员国; RA——监管机构; RFI——信息请求; RMS——报告成员国

图1. 申办方在为EU-CTR做准备时应考虑的事项。



1. 分析投资组合的流程

为了最大限度地提高效率, 申办方需要对其投资组合整个生命周期的流程进行评估。在早期阶段, 申办方应与内部利益相关者和外部外包合作伙伴保持联系, 从而将那些有明确定义的流程和工作流传达到位, 以确保业务的连续性以及在EU-CTR下的完全合规性。他们可能会需要采用不同的资源配置模型来应对不同的情况。

鉴于完成所有必要的变更需要一段时间, 申办方必须在了解所有相关细节之前为将来的EU-CTR

做好准备, 并且还要考虑到多种突发事件 (图1)。

2. 重视首次提交的质量

在EU-CTR的框架下, CTA的成功在很大程度上取决于提交材料的初始质量。CTA只有在所有MSC中都获得了继续进行的许可之后, 才可进入确证阶段。申办方必须先完成初始许可申请程序以及实质性变更 (Substantial Modification) 申请, 然后才能提交其他的MSC。要想各个MS在试验中进一步加强相互依赖性, 需要申办方在最开始的时候便



提交正确的申请。

### 3. 明智地选择国家

在EU-CTR下，研究启动策略将会发生改变，从此前的“第一个EEA国家准备就绪”转变为一种整体性方法，即“EEA国家均准备就绪”。对于EU-CTR CTA提交材料的评估，Part 1评估由RMS负责，并与临床试验所在地的所有MSC共同评估（申办方提出RMS）。然而，如果CTA中存在与RMS国家法律不一致的内容或规定，那么Part 1评估中的否定结论将会影响所有MSC。专家可根据其对各个国家的了解情况选择特定的国家；选择正确的RMS和MSC至关重要。

### 4. CTA的集中化管理

CTIS的集中化管理是一个关系到EU-CTR的全行业趋势。由于专门利用CTIS进行沟通以及RFI响应时间较短，需要一个专门的团队来监控CTIS的传入通信，处理文档/数据输入和下载以确保试验主文件合规性，并对时间线进行密切的监控。

### 5. 升级IT基础设施

大多数公司将需要对其电子试验主文件、监管信息管理和临床试验管理系统进行升级，以满足

EU-CTR的新需求。但是，公司应该意识到，采购和升级此类系统可能需要6-12个月的时间。此外，只有在综合影响评估完成之后才能进行有效升级。至关重要的是，对当前IT系统以及未来需求要有正确的见解和认知。

### 6. 收紧时机

根据EU-CTR，申办方将有必要针对初始申请以及所有变更进行密切协调。错过时间可能会给申办方带来一些相关的法律后果，例如申请失效。对于一些重叠的初始实质性变更（无论是否获得允许）以及额外的MSC申请，申办方需要制定相关的战略性计划以对其进行管理和监督。

EU-CTR将要求申办方的研究团队进行紧密的流程协调。无论是在某个试验的生命周期中还是相同药物的跨试验研究中，所有参与者都必须同步活动，其原因在于某一MSC中正在进行的评估会阻碍Part I评估或Part I及Part II评估。同时，对于所有MSC而言，同样存在这种情况。申办方应尽量减少临床试验过程中的变更，并反思一下该行动是否会影响另一项行动的提交？

如果申办方提前做好准备，他们会发现临床试验的及时启动和开展将会在EU-CTR的体系下得到更好的管理。

# 创新并非总是快步向前: 10年筹备, EU临床试验法规正式投入使用

作者: Thomas Kühler  
作者单位: Sanofi  
授权: 本文翻译已获作者授权

2022年1月31日是欧盟(EU)药品监管史上非常重要的一天。根据欧盟委员会(EC)的第2021/1240号决定, 欧盟新临床试验信息系统(CTIS)在经过10年左右的筹备后, 终于决定投入使用。随着CTIS的推出, 2012年EU提出《临床试验法规》(CTR, EU No. 536/2014)正式适用, 并取代了《临床试验指令》(CTD) (Directive 2001/20 / EC)。

CTIS门户网站的开发涉及众多既得利益相关方, 包括临床试验申办方、国家主管部门及其各自的伦理委员会以及欧洲药品管理局(EMA)和EC等。此外, 由于门户网站的开发过程中, 终端用户的适配设计及技术规范问题, CTR的实施曾多次推迟。

CTIS可为临床试验申请(CTA)的提交提供“一站式服务”, 并为监管机构审查和授权提供一个公共的工作空间。CTIS汇集了来自EU和欧洲经济区约30个国家的监管机构, 以便作出统一决策。

CTD到CTR的转变可经过12个月的过渡期, 即2023年1月31日之前, 申办方既可选择通过CTIS提交CTA, 也可在之前的CTD框架下提交。在该日期之后, 将必须通过新的CTIS提交新申请; 2025年1月31日之前, 所有已获批的和正在进行的试验都必须移至CTIS系统。

从之前的需要提交多个CTA申报以及需要多个成员国进行单独评估的系统, 到现在的单一综合决策和审查系统, 这一转变是欧盟临床研究开展过程中的一个里程碑。新的CTR将欧盟推向临床试验(CT)开展的前沿行列, 并确保欧盟在为了患者和社会利益开展临床研究时, 仍能保持其在全世界诸多地区中的竞争力。

透明度一直是欧盟临床研究议程的重中之重, 在新的CTR框架下也尤为突出。CTIS的引入提供了一个可检索临床试验详细信息的网站, 并向患者、医疗保健专业人士以及公众多方开放。很多信息均可公开查询, 例如试验申办方的所属机构、不同临床试验的开始和结束日期、主要研究者、试验结果等。根据EMA的规定, 人们也可从中获取研究药物的特征及试验设计的详细信息。在此基础上, 还包含了许多其他信息, 但为了保护合法的知识产权或其他经济利益, 有些信息可能会延迟公开。

申办方可以注册成为CTIS用户, 并通过临床试验网站(Clinical Trials website)登录系统。点击网站中的“CTIS for sponsors”(申办方CTIS)选项, 便会打开CTIS中的申办方工作区, 并指导申办方和其他试验参与人员做好其CTA的相关准备。潜在的申办方还会从网站中的众多资源中受益, 例如User Access Management Quick guide(用户访问管理快速指南)、CTIS online modular training program(CTIS线上模块化培训项目)以及CTIS Sponsor Handbook(CTIS申办方手册)。

作者愿意相信, CTR的正式推出将会重振并促进欧洲临床研究的发展, 并有望使患者迅速获取





新型疗法和创新的治疗方式。

最后，引用一句双关语“Innovation may not always be fast paced, but life certainly is”（创新可能并非总是快步向前，但生活一定是），并以此呼

应标题。事实上，作者已到了退休年龄，这篇文章标志着作者作为Global Forum欧洲区域编辑的任期即将结束。感谢阅读！

原文出处：  
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/march-2022/>





# 临床试验需从最开始及顶层设计阶段便体现包容性

## 提高包容性意识和患者参与度, 促进临床试验的多样性

作者: Clare Grace<sup>1</sup>, Annette Jack<sup>2</sup>, Maimah Karmo<sup>3</sup>, Shanda Cooper<sup>4</sup>, Lizzie Wittig<sup>5</sup>  
作者单位: 1. Parexel, 2. Equality, 3. Tigerlily Foundation, 4. Tigerlily Foundation, 5. Tigerlily Foundation  
授权: 本文翻译已获作者授权

“一体适用”的方法不管是在商业、教育还是政治中都鲜有成功, 而且对于提供高质量的医疗保健方面, 亦是如此。为了确保不同种族、民族、性别、年龄或社会经济的患者都能获得适合其自身临床需求的个性化且安全有效的药物和治疗, 我们开发的治疗方法必须经过调查、研究和评估, 并涵盖来自不同领域的代表性人群。

这一点至关重要, 因为种族、性别、年龄和疾病严重程度都会显著影响个体对药物产生的响应。例如, 当研究仅在老年白人男性中进行和评估时, 我们便无法从这些数据中推断出其对西班牙裔女性、非裔美国男性、青少年或亚洲人群产生的影响。

这些结果都在以往有过真实报道。曾有一项研究表明, 在过去六年内批准的药物中, 约有20%的

药物在不同种族和族裔群体中的暴露以及治疗响应结果不同。然而, 尽管多样性的发展得以再次推动, 但当今进行的大多数临床试验仍然无法代表药物目标治疗人群的多样性。

### 克服持久性障碍

根据FDA的数据, 2019年非裔美国人占美国

人口的13%，但只有9%的试验参与者是非裔美国人。为了解决临床试验中种族和族裔代表性不足的问题，我们必须首先了解包容性发展中遇到障碍的根本原因。

- 医疗保健中的系统性和结构性种族主义的差异。早在十九世纪就有报告承认，为了支持奴隶制社会期间及之后的艰苦劳动实践，有人曾在黑人群体中进行一些试验。就在去年，有报道称一些被拘留在移民和海关执法局（ICE）乔治亚州拘留中心的移民妇女曾被迫接受子宫切除术。此外，在获得中风药物时，黑人和拉丁裔患者在急诊室的等待时间往往会更长。诸如此类的权力滥用致使相关社区失去了医疗机构和制药行业的信任。

- 社会经济制约。历史上的种族主义、歧视、白人特权和排他性做法带来了一些社会经济和系统性的障碍，因此有色人种可能会在收入、就业等方面受到区别对待，而这些因素均会阻碍其参与临床试验。在众多案例中：64%的黑人的父母是单身，而非西班牙裔白人中，只有24%的父母是单身。

- 沟通障碍。临床试验招募材料通常仅有英文版本，并未考虑到健康素养、文化价值观及偏好不同的人群，这也是阻碍试验参与的潜在因素之一。

- 文化障碍。有部分患者会对疾病产生羞耻感，这种文化上的细微差别也是临床试验参与中的障碍之一。然而，在编写相关材料时，却并未针对这些患者设置填写选项，也没有提供相关的文化见解。

- 医疗服务提供方的多样性不足。临床试验参与者在接受来自不同文化或种族背景的人员的护理时，可能会感到不适。

克服这些障碍的第一步便是针对研究优先权和药物开发项目展开首次对话。行业和合作伙伴必须同样关注各方关系和研究本身，在临床试验中引入那些具有代表性但参与不足的群体，而不仅仅是与其进行合作。

为此，许多团体取得了重要进展。Tigerlily基金会是一个为年轻女性乳腺癌患者提供教育和支持的组织，每月都会开展一系列女性黑人患者专家与非BIPOC（黑人、土著和有色人种）医疗保健专业

人士的双向对话。英国国家健康研究所（National Institute for Health Research）成立了一个“种族平等公共行动小组”（Race Equality Public Action Group），让不同社区的群体在研究和临床试验志愿者招募时拥有更强大的发言权。

为了促进患者招募，我们必须与值得信赖的社区领袖合作，传播相关信息并宣传参与临床试验的重要性。COVID-19疫情突显了我们对临床试验认识的普遍提高，同时也强调了这种意识在疫苗开发中的促进作用。例如，Caribbean and African Health Network（加勒比和非洲卫生网络）曾在Zoom上举办了一场线上的疫苗活动，吸引了1000人在线观看。

为了覆盖不同的受众，我们应该明确强制性的临床试验语言要求，以考虑到健康素养、语言背景、文化敏感性不同的人群，以及对LGBTQ和非二元性别群体不同程度的包容性。

## 临床试验的新方向

我们需要立即采取行动，并为希望改善试验多样性的研究人员提供实用性工具。INCLUDE Ethnicity Framework便是一个例子，它可以帮助试验团队识别并招募不同种族和族裔的群体。

我们还必须主动为患者提供临床试验的参与机会，并通过这种方式来减轻患者负担，而不是单纯地为试验招募参与者。此外，监管领域也取得一些进展。2020年11月，FDA发布了一份书面指导原则，敦促研究人员在种族和族裔代表性不足的地理区域选择研究中心。我们必须加速向远程智能试验的转变，并尽可能地扩大其规模，招募多样性的医疗中心，因为这些医学中心也反映了我们的目标受试者的多样性。

通过从一开始就提高患者对临床研究的参与度并与代表性不足的社区合作，我们可以扩大试验参与者的范围并解决治疗可及性方面存在的差异，最终加快针对所有人群且安全有效的药物的开发。这一目标是我们共同的道德需求，同时也是社会、科学、医学和商业方面的需求。



# 远程智能试验的多样性、包容性和新机遇需与监管建立紧密联系

作者: Isaac R. Rodriguez-Chavez  
作者单位: PRAHealthSciences  
授权: 本文翻译已获作者授权

传统的临床试验在多样性和包容性 (D&I) 方面存在一系列的缺陷。以数字医疗技术 (DHT) 为基础的远程智能临床试验 (DCT) 为临床试验多样性和包容性的改善提供了新的机会。DCT 的优势在于通过技术的使用打破地理障碍, 为参与者提供更多便利。然而, 仅仅通过实施 DCT 尚不足以解决临床试验在 D&I 方面的不足, 需要采取全方位的方法来克服障碍, 在基于 DHT 的 DCT 中, 实现强化 D&I 的价值。这些方法应包括一系列监管、组织和试验参与者层面的 D&I 计划。

## 传统临床试验在 D&I 方面存在的障碍

传统的临床试验难以招募和保留可反映全球趋势和变化的多样化人群 (包括种族和族裔少数群体以及代表性不足的群体)。据报道, 临床试验在 D&I 方面存在的障碍包括:

- 族裔少数群体在社会经济地位、临床试验可及性方面存在的差异
- 临床试验人员存在无意识偏倚, 且缺乏文化能力
- 族裔少数群体对临床试验缺乏信任
- 患者招募和保留方面的障碍, 例如并未针对不同的人群、未扩大筛选池 (screening pools) 以及并未针对符合条件的少数族裔采取合理的临床试验登记措施

缺乏 D&I 会导致传统临床试验出现多种偏倚, 进而对试验结果的普遍性产生影响。此外, 对族裔少数群体使用新型医疗产品的获益和风险评估时也遗漏了很多关键信息。试验人员缺乏多样性, 甚至会在询问不同人群的相关健康问题而造成差异。

## D&I 为传统和现代临床试验带来的益处

多样性是临床研究质量的驱动力, 包含了诸如种族、民族、性别、地理位置、社会经济地位、文化

习俗和信仰、性取向以及宗教和阶级身份差异等特征。包容性包括了解不同人群的贡献、存在及观点, 并将其融入临床试验当中。据报道, D&I 带来的益处包括:

- 通过新型医疗产品在多样化人群中的使用, 申办方和研究人员可更加精确地评估这些新型医疗产品在这些人中的安全性和有效性;
- 增加临床研究中可考虑的个体数量;
- 有机会解决健康方面的差异, 实现公平;
- 提高不同人群对临床试验的信任度, 并从参与中获益;
- 多样化人群的纳入可以激发新观点、促进创新。

基于 DHT 的支持以及 D&I 策略的实施, DCT 将会为申办方、试验人员、受试者、甚至整个社会带来显著的获益。

为了克服 DCT 中 D&I 不足的弊端, 需要在监管、组织、临床团队以及试验参与者等不同层面采取全方位的措施。

## 监管层面

此前, 为了克服 D&I 方面的不足, 美国政府已采取了一系列监管措施。然而, 这些行动应继续致

力于解决DCT实施中的多维度问题，并提高多样化人群对DCT的可及性。其中一些监管措施如下：

- 1993年，美国国立卫生研究院颁布《振兴法案》(Revitalization Act)，要求将妇女和少数族裔纳入临床试验；
- 2012年，颁布《FDA安全和创新法案》(FDASIA)，希望(并非强制要求)申办方在生物医学研究中纳入更多不同年龄、性别、种族和民族的多样化试验参与者；
- 2015年12月，FDA开始实施《妇女健康研究路线图》(Women's Health Research Roadmap)，并由FDA妇女健康办公室支持建立一个战略性框架；
- 2016年，FDA颁布《临床试验中人种和种族数据收集——行业及FDA工作人员指南》，对医疗产品在临床试验提交中收集和报告人种以及种族数据的标准化方法提出了建议和期望；
- FDA多样性和包容性战略计划(2018-2021)促进了FDA内部工作的D&I；
- 2017年，《FDA再授权PDUFA法案》赋予其更大的权力，以解决在招募合适的患者中可能存在的障碍；
- 2020年，FDA颁布《加强临床试验人群的多样性、入选标准、入选条例和试验设计》的指导原则，建议临床试验的申办方应采取措施来解决临床试验中招募人群代表性不足的问题。

### 组织和临床试验团队层面

在组织和试验团队层面，D&I包含多个维度：基于多样性构成、工作场所的包容性、人员的绩效指标和包容性能力指标，对D&I的差距进行判断评估。另外，还包括了对包容性挑战的理解，进而采取明智的行动来改善组织和试验团队的多样性。这需要制定相应的策略并建立跟踪系统来反应D&I的程度，在强化过程中关注特定领域，并根据表现建立参与和奖励激励机制。这个层面的D&I包括：

- 增加有关潜在的偏倚、健康差异、不平等、宣传以及临床研究中D&I需求方面的学习机会；



- 加强培训策略，提高文化胜任力，并在试验人员与试验参与者的互动中识别并克服潜在的种族和性别偏倚；
- 通过建立D&I价值观和领导能力，强化组织承诺和责任；
- 在员工队伍、试验团队和未来领导者的发展中建立D&I。

### 试验参与者层面

不管是传统临床研究还是现代临床研究，纳入不同人群应该是重中之重，因为这会使临床试验更加符合伦理和公平性，也是医学所必须的要求。这个层面包括以下措施：

- 对试验参与者进行教育和培训，反映当代社会的D&I；
- 利用文化胜任力为族裔少数群体和代表性不足的群体实施个性化的延伸策略；
- 避免因技术的缺乏、技术服务(如网络)、医疗保健、交通和社会经济因素等问题成为参与临床试验的障碍。

总之，在现代试验中实施多种创新的方法(例如基于DHT的DCT)可以大大减少以往传统临床试验的D&I失败，这需要在监管、临床试验组织和试验参与者层面采取多方行动。

本文出处：  
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/april-2021/>

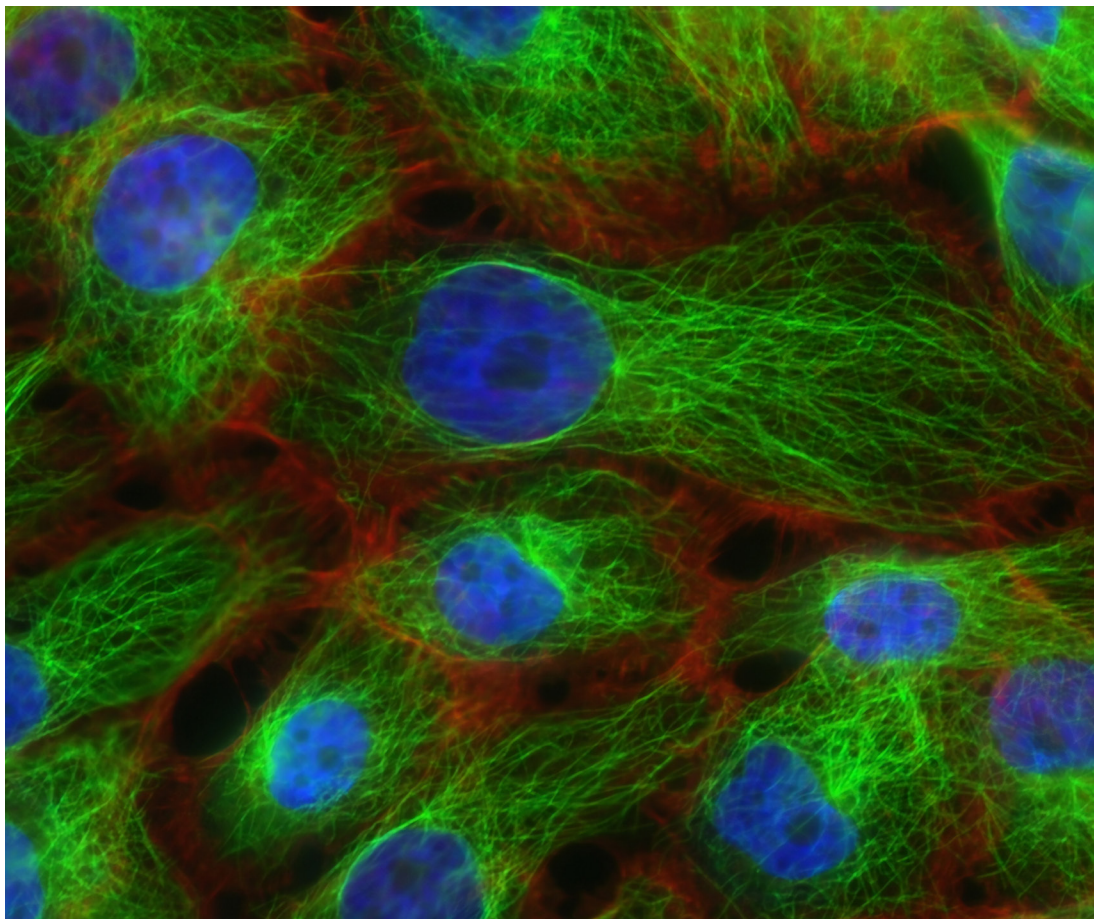
# I-SPY 2.2: 发展I-SPY 2试验 ——为每位患者寻求适当疗法并优化临床结局

作者: Laura Esserman<sup>1</sup>, Angela DeMichele<sup>2</sup>, W. Fraser Symmans<sup>3</sup>, Laura van't Veer<sup>4</sup>, Doug Yee<sup>5</sup>, Denise Wolf<sup>6</sup>, Christina Yau<sup>7</sup>, Nola Hylton<sup>8</sup>

作者单位: 1. University of California, San Francisco, 2. University of Pennsylvania, 3. University of Texas MD Anderson Cancer Center, 4. University of California, San Francisco, 5. University of Minnesota, 7. University of California, San Francisco, 8. University of California, San Francisco

授权: 本文翻译已获作者授权

I-SPY 2是一项针对早期复发风险较高的2-3期乳腺癌患者进行的长期适应性平台试验,自2010年该试验开放以来,已涵盖了22种药物或药物组合的研究。其中有12种药物已完成招募,7种药物至少在一种肿瘤亚型中取得显著进展(这表明该药物在确证性3期试验中成功的可能性为85%)。





I-SPY 2虽然未在最初得到证实,但其作为一项原型平台 (archetype platform) 试验现已得到了广泛认可,并且其设计正越来越多地适用于其他癌症和适应症。目前,我们正处于一个关键时刻,I-SPY 2试验经历了第一个10年发展。在此期间,医疗保健取得了一定的进步,而这些经验将会重塑I-SPY 2试验的未来。FDA的关键领导者对这种新颖的临床试验结构给予了明确的支持,并将这种试验模式转变成了一种主流试验方法。事实上,大型制药公司的高级研发领导层已广泛接受了平台试验和适应性试验(例如针对危重患者进行的I-SPY COVID试验),这表明人们已经接受了这种加速药物开发的新范式。

### I-SPY 2平台试验的主要进展

1. 无论接受何种治疗,病理学完全缓解(pCR)可为患有分子分型为高危疾病的患者提供重要的预后标志物。

2. 我们开发了一种基于MRI的“预测性残留癌负荷”(pre-RCB)策略,以预测每种治疗方案实施之后、且进行手术之前的pCR,该方法的特异性较高,敏感性中等,目前并且正在对其进行前瞻性测试。此外,我们还在开发相关的ctDNA,以将其作为改善残留病灶的预测和结局的辅助治疗手段。

3. 改良版的肿瘤分类提高了预测性pCR率,并为分子分型为高风险人群提供了最佳药物分配方案。

I-SPY 2旨在根据激素受体、HER2和MammaPrint(70基因检测)状态定义的生物标志物亚型,对有前景的药物或药物组合进行快速2期临床试验评估和个性化靶点研究。I-SPY 2试验是运行时间最长的平台试验,截止至2021年第三季度,该试验会在美国扩展至28个研究中心。2022年底,I-SPY 2.2将会演变为2/3期无缝设计。

### I-SPY 2.2的设计

I-SPY 2也在不停地发展中,部分原因在于

该试验成功识别出了能够改善亚型特异性响应的治疗方法。目前仍有很多改善女性患者管理的机会,这些机会主要来源于多个因素,首先是病理完全缓解(pCR)与无事件生存期(EFS)及无远处转移生存期(DRFS)存在一定的预后关系;其次是定量残癌负担评分具有额外预测价值,且发现达到pCR后再进行额外化疗并不能改善患者生存;第三是令人兴奋的新疗法的出现;此外,还有临床医生希望尽可能避免给予含有多柔比星的治疗方案。多年来,我们一直与FDA合作,探索并制定“I-SPY 2.2”最佳策略。一项NCI赞助的项目让我们能够专注于开发并测试更多以患者为中心的试验模式。我们(临床医生和患者权益倡导社区)正在推进一种更加个性化的策略,以安全地让响应良好的患者接受更少的治疗(使治疗毒性更小),而那些响应不佳的患者可能会接受额外的治疗。

我们的临床试验设计策略形成了一个推动个性化医疗的框架。在此框架内,我们会基于生物学和治疗响应,采取直接措施监测治疗期间(例如MRI下肿瘤体积的变化)或治疗后(术后残留病灶)的患者响应来指导新疗法的应用。这种做法的目的在于让每位患者都实现最佳的早期终点,即pCR或低RCB。影像学检查在实现这些变化中发挥着至关重要的作用。

I-SPY 2.2将使新兴靶向药物和生物制剂组合的测试成为可能,并允许这些药物与毒性较小的化疗方案联合使用。此外,在毒性较小的药物的有效性得到证实时,能够完全替代细胞毒性化疗。重要的是,当这些方法不成功时,使用紫杉烷类药物组合进行后续治疗将是此类亚型疾病的最佳管理方案。

我们根据上述MRI下的肿瘤体积的变化以及其他生物标志物发生的变化(包括ctDNA),采取了一些优化治疗响应的策略,进而对各种治疗方案产生的影响进行评估(图1)。

· Block A: 无需标准化疗即可测试最有前景的新药。

· 靶向降阶梯治疗: 对经过Block A之后有望

产生完全缓解的患者进行手术切除。

· 靶向早期升阶梯治疗: 治疗3周后影像学检查结果不佳的患者将在第6周时进行重复影像学检查, 如果没有发现缓解, 则将进行下一步“Block B”中的治疗方案。

· Block B: 患者将进行最佳治疗组合(基于I-SPY 2和其他改变临床实践的试验结果, 每个亚型为最佳治疗组合)。

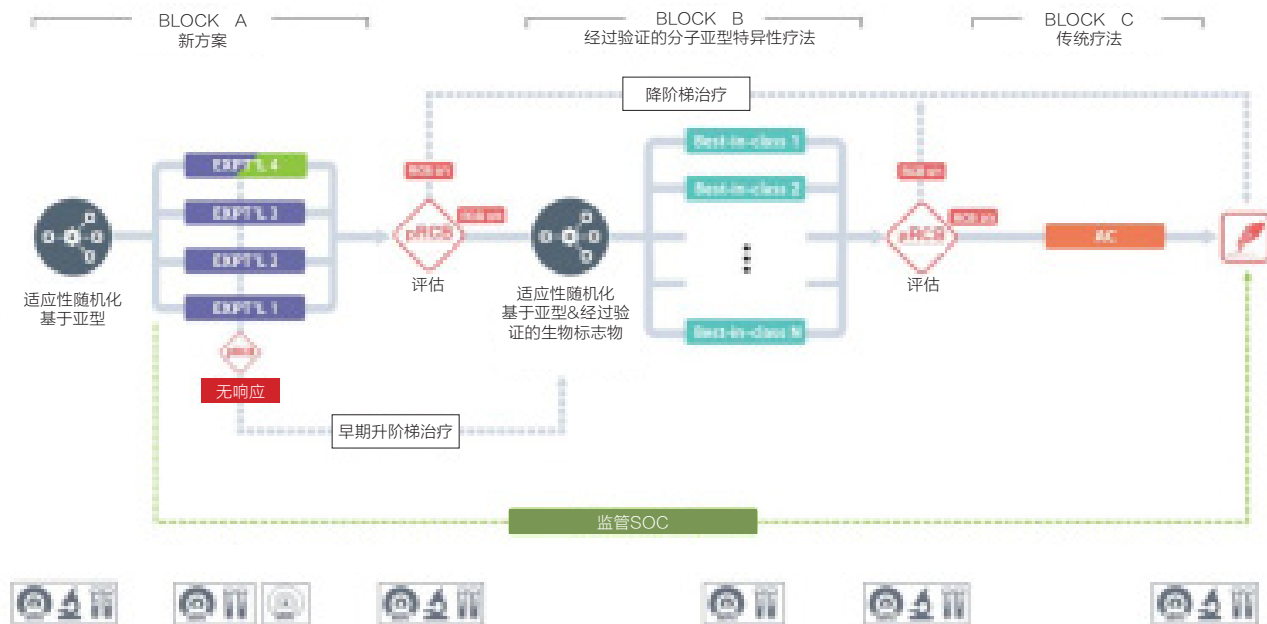
· Block C: 在接受Block B治疗方案后, 疾病持续存在的患者将进行AC(阿霉素/环磷酰胺)治疗, 对有望产生完全缓解的患者将进行确定性手术切除。

这种方法还使我们能够对治疗顺序进行优化和评估, 最大限度地减少药物毒性并使获益最大化, 同时为最有前景的药物提供监管框架和加速批准途径。

降低药物毒性是更新设计的核心目标。I-SPY 2试验能够测试出显著提高pCR率的药物

(主要与紫杉烷类药物联合使用)。然而, 继续改善患者结局并不是简单地增加药物种类。对于很多患者而言, 不使用大量药物便能得到良好的治疗, 而在增加药物种类后, 反而增加了毒性和成本。I-SPY的目标在于为有需要的患者确定新的合理疗法, 同时确定那些能够通过更少的治疗、以更小的毒性以及更低成本便能实现治愈的患者。需要强调的是, 我们的目的是以亚型特异性方式使用新兴靶向药物开始对患者进行治疗, 如果患者不需要, 则可放弃标准化疗药物。这种方法的重点在于将毒性降低作为临床终点, 这对患者及其医师和监管机构都具有重要的意义。该试验将继续利用新辅助治疗的显著优势, 以循序渐进的方式实施靶向、基于响应的升阶梯或降阶梯疗法进行治疗, 从而实现患者治疗的早期(pCR)和长期(DRFS)成功。我们的首要目标是确定能够实现较高短期响应率的治疗策略, 进而使每种肿瘤亚型的三年DRFS比例超过90%。

图1. I-SPY 2.2试验的设计。



患者从适应性随机化阶段开始接受包含化疗的非标准治疗方案。如果患者在第3周和第6周(RCB2/3)时的治疗响应不佳或者并未产生治疗响应, 患者将会进入Block B进行随机分组。Block B由一些亚型特异性治疗方案组成, 并且先前在I-SPY 2或标准护理(SOC)中已得到测试。Block B的随机化方案是根据亚型进行分类的最佳方案, 随机化将基于其在I-SPY或其他试验中的后验概率进行。在预测残留病灶(RCB2/3)时, Block B中的患者将进行AC(阿霉素/环磷酰胺)治疗。在每个方案结束时对患者进行评估。那些有望产生完全缓解(RCB 0/1)的患者将有可能得到确定性手术治疗。无缝3期设计: 试验会保留通过Block A的药物(确定的亚型使用固定随机化, 用紫色/绿色表示), 并根据特定亚型的监管标准进行测试(绿色虚线)。如果个性化策略优于标准护理(SOC), 那么个性化治疗将成为新的监管SOC。

### 实现无缝3期的过渡

I-SPY 2是一项2期信号探索试验。从药物开发的视角，该试验是为了提高效率而设计的，即从越来越多有前景的药物中快速识别出在目标人群中具有最强疗效信号的药物，而这些药物可能会在3期研究中取得成功。在此期间，我们的目标是加快审批；从长远来看，这个目标是一种实现快速分流的方法，能够降低大型、昂贵且耗时的3期试验的风险。

基于I-SPY 2.2的设计，原始设计方法的效率会得到提高，进而保证无缝3期确证性研究的实施。随着I-SPY临床中心网络的发展（截止至2021年第二季度末，共涵盖28个临床研究中心），这种模式的效率也有机会得到进一步提高。I-SPY 2.2将利用经过验证的I-SPY试验网络设计和2期试验中收集的数据，将已成功创新药无缝过渡到3期试验（图1）。

I-SPY的另一个重点是识别和验证生物标志物，并结合对现有生物标志物的前瞻性评估（由CLIA [临床实验室改进修正案]实验室进行并开展独立分析），以改善治疗的生物靶向性。研究人员通过全转录组阵列肿瘤分析、磷蛋白阵列、多重免疫测定、循环肿瘤DNA (ctDNA) 以及其他靶向检测，对所有患者的临床数据和结局数据都进行了补充。在过去的十年中，我们已经掌握如何通过改进肿瘤分类来提高已知药物的总体pCR率。例如，Mammaprint 评分为超高的激素受体阳性肿瘤中，三分之一的患者（对应基底样型乳腺癌）对联用PD1和PD L1抑制剂的治疗方案会产生较好的治疗效果，而对于三阳性腔面B型乳腺癌对Her2靶向治疗的响应程度较低。

2021年底之前，I-SPY 2.2会过渡至临床试验2期（信号发现阶段），开始选择药物和药物组合方案。实现全面过渡的关键步骤在于降阶梯临床工作流程的优化、早期升阶梯方案的实施，以及为了进行适应性随机化而进行的强化肿瘤分类。

我们还实施了动态对照方案（包括对照组在



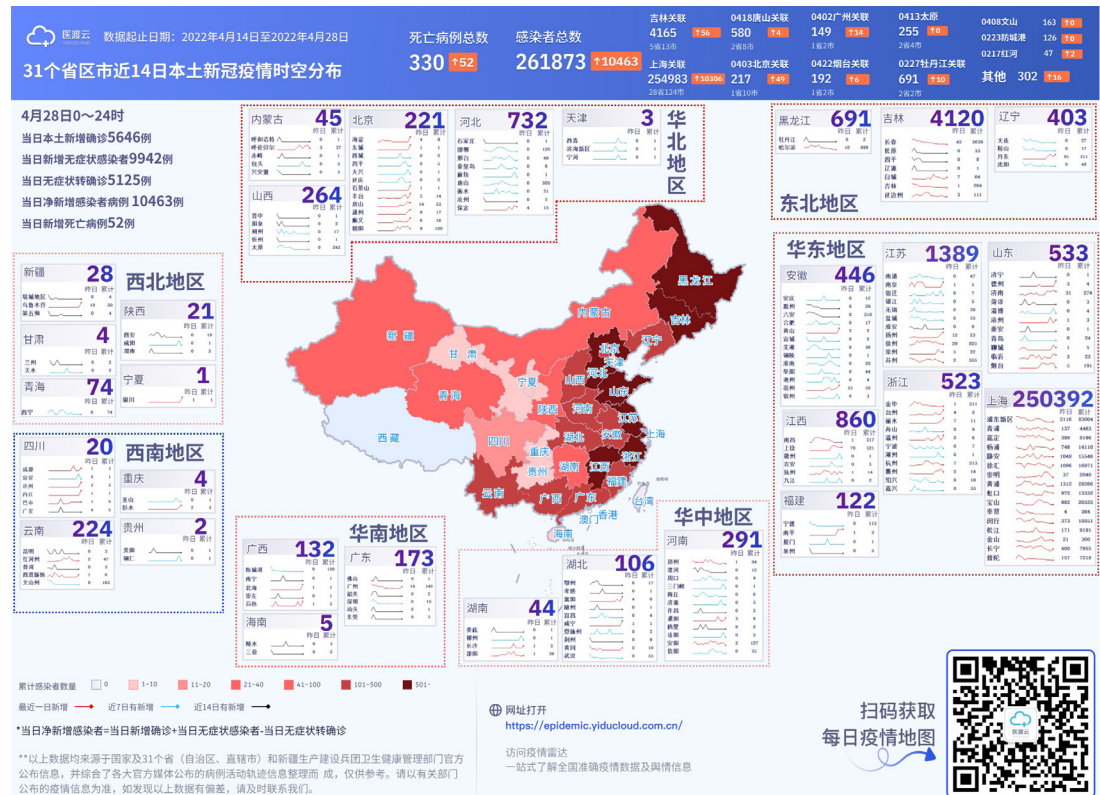
内的最佳治疗，实现自适应分配），并将根据整个治疗顺序的效果以及Block A中的治疗效果和能力制定通过阈值，减少部分人群的治疗。一旦确定了某种药物能够提高pCR，特别是能够减少治疗总负担，那么该药物的研究便可无缝过渡到确证性3期临床试验研究。单纯的新药联合方案或根据疾病亚型与最佳药进行序贯治疗，都将会与亚型特异性监管标准疗法进行对比研究（图1）。在实现pCR的患者中，三年生存终点超过92%将是药物获批的确证性终点。2021年底，FDA召开了一场C型会议，以对该试验的无缝2/3期研究进行审查。最终目标是找到能够最大限度提高每位患者治愈机会的药物序贯方案，并利用这个生物驱动的、快速学习临床试验平台让90%的患者实现完全缓解。

# 数据可视化在临床研究中的十大应用场景

作者：李高扬<sup>1</sup>，李蹊，吴磊，孙殿龙<sup>2</sup>，阙兆麟<sup>3</sup>，王培丽<sup>4</sup>，徐海涛<sup>5</sup>，盛勤芬<sup>6</sup>

作者单位：1. 天津开心生活科技有限公司，2. 百济神州生物科技有限公司，3. 辉瑞（中国）研究开发有限公司，4. 天津开心生活科技有限公司，5. 杭州泰格医药科技股份有限公司，6. 翼健（上海）信息科技有限公司  
@DIA 中国数字健康社区（DHC）临床研究可视化专题组

图1. 全国31省区市近14日新冠疫情时空分布



“数据可视化”是将科学可视化、信息可视化和可视分析学三个学科方向整合在一起形成的新学科，这是可视化研究领域的新起点。它作为一种媒介，将晦涩的原始数据与数据用户连接起来，并对原始数据进行有效整合和反馈，有力地促进了信息的传递与交流，帮助我们发现某种规律和特征，挖掘数据背后的价值。交互式可视化分析是将计算机的计算能力与人类的感知和认知能力相结合，以便从大型和复杂的数据集中提取知识的一组技术。这

些技术在很大程度上依赖于用户交互与人类视觉系统，是可视化分析和大数据的交汇，是数据可视化的一个分支。2020年新冠疫情爆发时，印度两位学者采用当时新冠疫情的实时数据，用Python编程工具进行多维的数据展示，以帮助政府做决策[1]。展示界面包括截至2020年4月2日，印度的病例总数、患者增长率（与前一天相比）、患者年龄组、以及印度地区分组等。中国的疫情时有爆发，也常常看到一图解读某地感染者等内容，受到大家关注，



图2. 数据可视化在临床研究中的十大应用场景



说明了数据可视化直观且综合的优势。如图1为中国医疗大数据服务公司医渡云开发的疫情门户，可以实时汇总分析疫情，通过数据可视化，为公共卫生决策和公众查阅提供支持。

随着医疗数据数量的迅猛增长，医疗领域数据可视化研究对推进医学知识传递、成果交流、技术优化等方面尤为重要。临床研究的发展，一方面更多的利用日常诊疗数据，另一方面利用数字化技术。随着数据和流程的日益复杂，如何及时发现数据价值，降低风险成为新的课题。数据可视化作为一种“即插即用”、立竿见影的工具，对临床研究的应用价值重大。然而，传统临床实验中只是利用了简单图表，没有充分发挥数据可视化的优势，尤其是未能充分利用交互式可视化分析的优势。本文根据临

床研究的主要环节，结合临床试验中不同场景的特点，基于数据可视化的价值，来说明可视化在临床研究中的应用（图2），抛砖引玉，希望能够给临床研究人员带来一些思考和启发，促进数据资源的高效利用和基于数据可视化的沟通协作。

### 1.0 基于风险的质量管理(RBQM)可视化分析

临床研究中，普遍认为质量源于设计(QbD)。近年来，基于风险的质量管理成为医药研发行业的新趋势。FDA和EMA于2013年发布相关指南鼓励临床研究人员采用基于风险的方法进行监查或者质量管理，并建议将中心化监查作为临床研究采取基于风险的质量管理(RBQM)策略的关键组成部分之一。NMPA于2020年在新版GCP中建议使用基

图3. 基于风险的质量管理之中心化监查

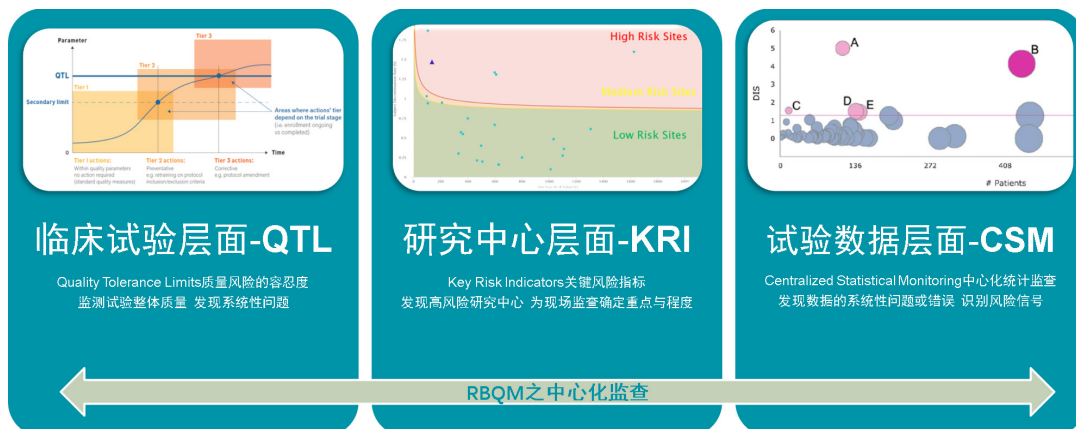
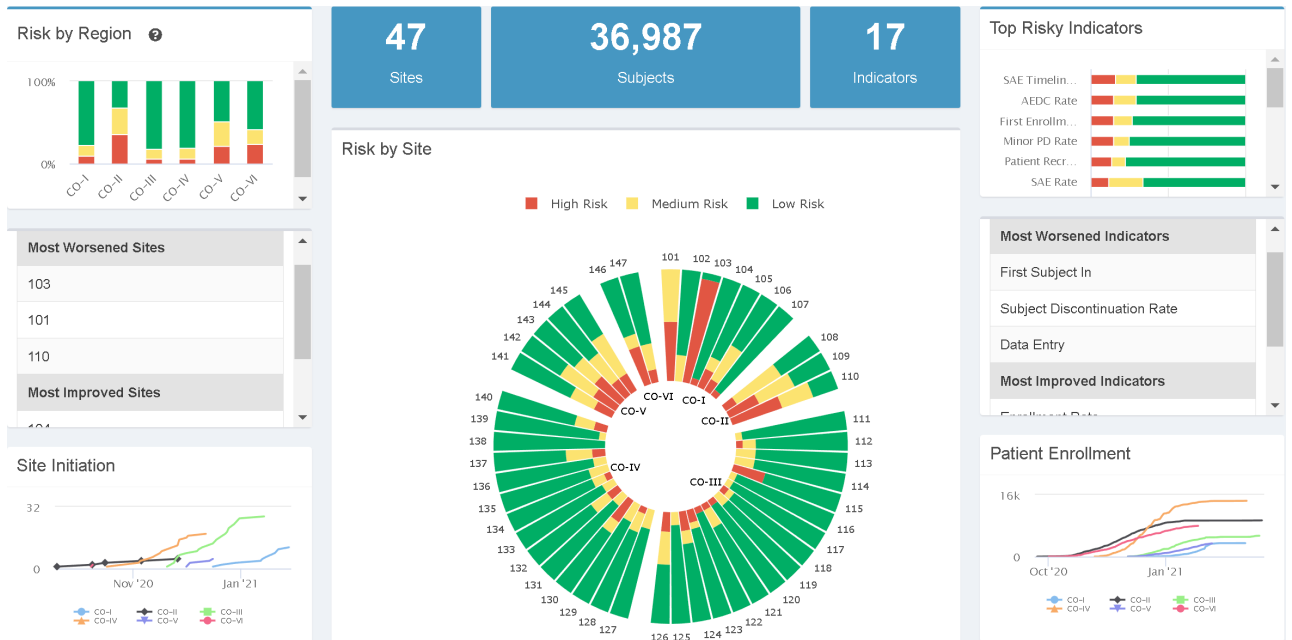
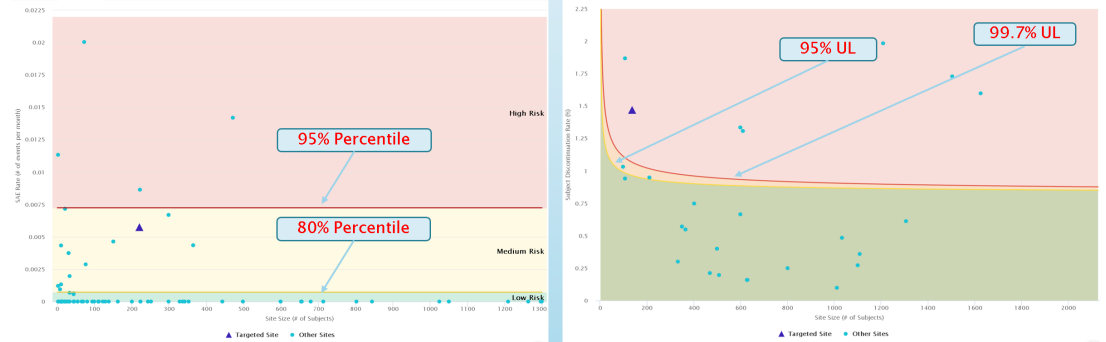


图4. 基于关键风险指标的可视化仪表盘



来源：泰格RBQM系统

图5. 基于不同风险判定方法的KRI风险分布



来源：泰格RBQM系统

于风险的方式来更好地监督临床试验的质量, 包括使用中心化监查; 而CDE在2022年发布的《药物临床试验中心化监查统计指导原则(试行)》中, 为实践与应用中心化监查提供了具体的技术指导。基于风险的质量管理(RBQM)作为内外提倡的临床试验质量管理方法, 可使得质量管理更加有的放矢, 同时结合交互式可视化分析技术, 可以大大提高临床试验质量管理的覆盖范围和执行效率, 从而达到风险和质量的实时管理。

用于中心化监查的方法包括QTL(质量风险的容忍度)、KRI(关键风险指标)和CSM(中心化统计监查), 三者分别对应临床试验层面、研究中心层面和试验数据层面的风险监控与质量管理。本章将

讲述KRI与CSM相关的可视化应用。

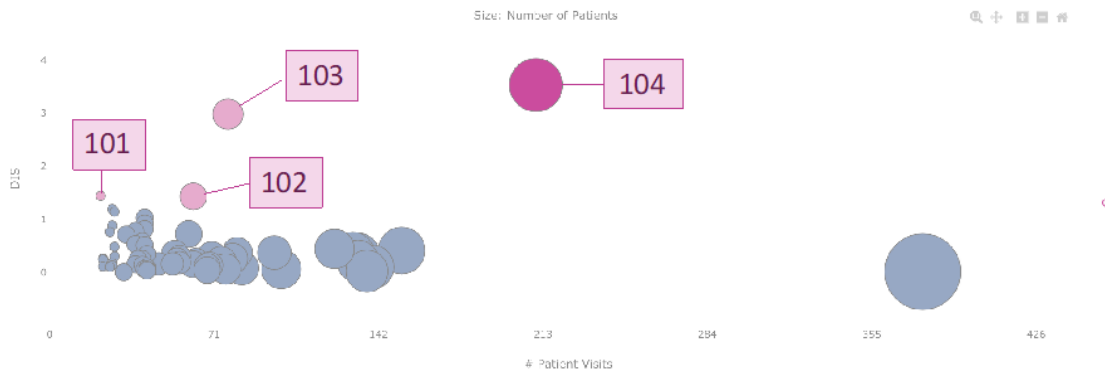
### 1.1 基于关键风险指标的研究中心层面风险可视化

关键风险指标(KRI)是一组用于监测临床运营及数据质量相关的统计指标。对于单个试验, 一般建议选择15个左右关键风险指标, 设置相关的阈值, 并规划触发阈值后应采取的缓解风险措施。

临床试验的研究中心数量多, 而且每个研究中心涉及多个关键风险指标, 导致信息繁杂。通过集成的可视化仪表盘(见图4), 项目管理者可以快速掌握试验的整体情况以及关键问题。

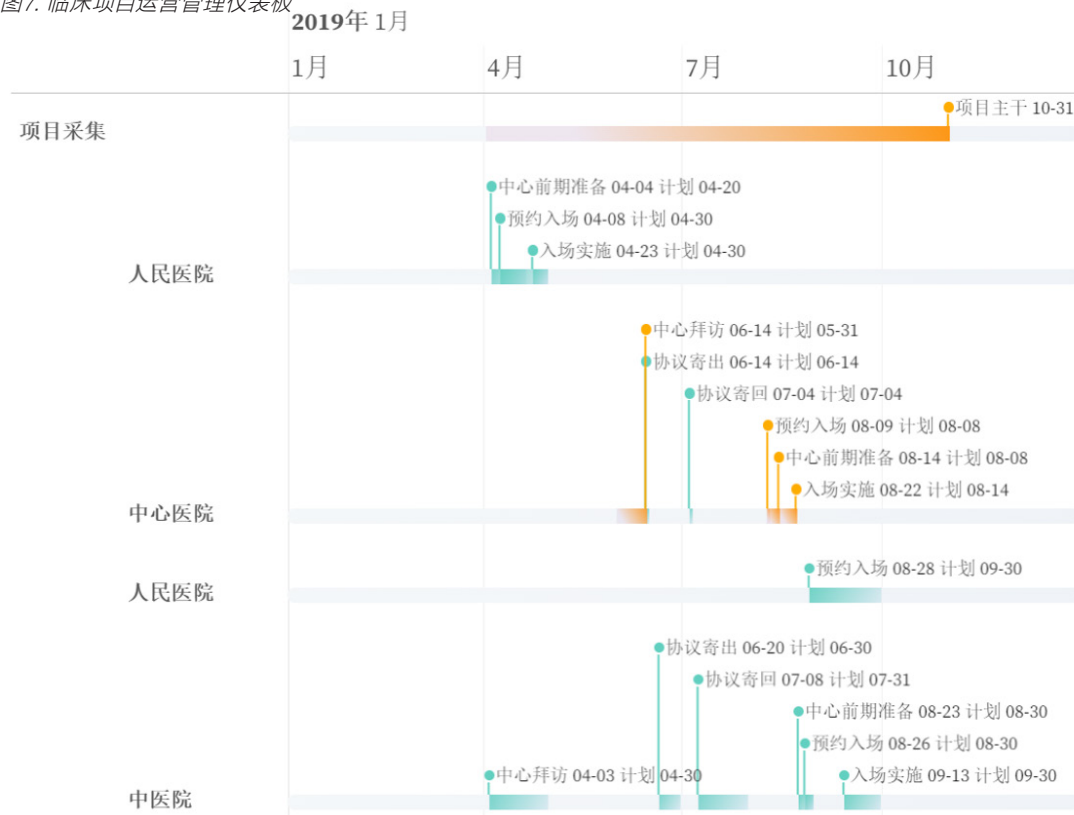
对于单个KRI, 需结合KRI数据特质与允许的

图6. 基于CSM的DQA(数据质量评估)可视化



来源: CluePoints

图7. 临床项目运营管理仪表盘



来源: 开心生活科技 (HLT)

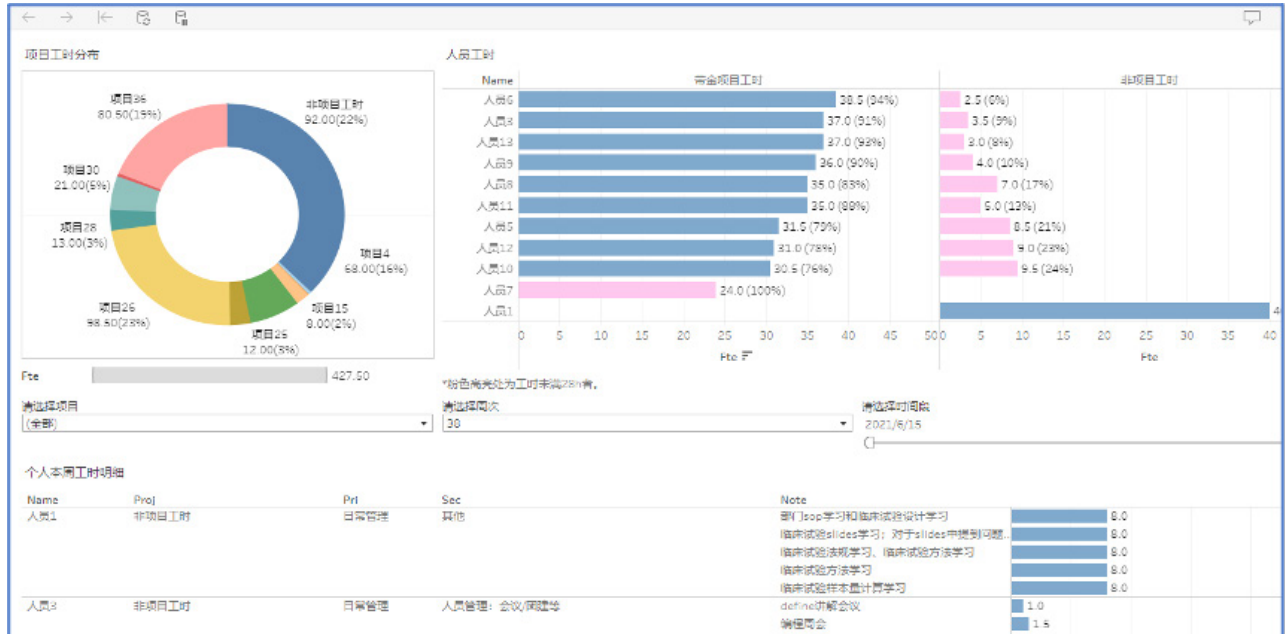
技术手段, 选取合适的统计学方法进行风险判别。如对于可以事先预设静态阈值的SDV率, 适合使用定序风险判定 (见图5左侧部分); 而对于数值易受研究中心入组的受试者数量影响的受试者中止率, 适合使用基于二项分布风险判定 (见图5右侧部分)。针对该应用场景设计的带散点的区域图, 不仅

直观可辨地展示出各研究中心的风险等级, 同时清晰地解释了复杂深奥的风险判别方法。

## 1.2 基于中心化统计监查 (CSM) 的试验数据层面风险可视化

中心化统计监查是一种应用统计分析对临床

图8. 临床项目资源管理仪表盘



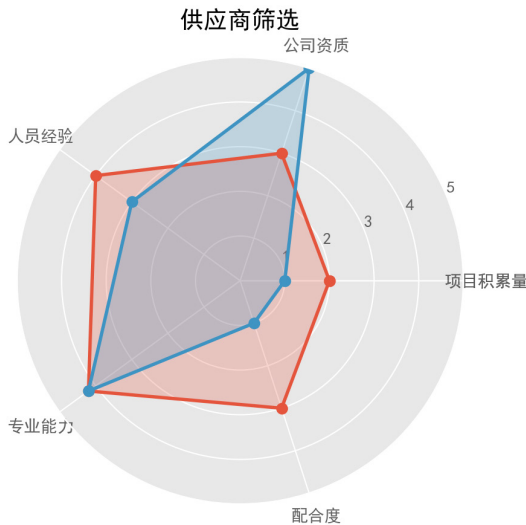
来源：开心生活科技 (HLT)

试验进行中心化监查的方法。通过分析各个研究中心内部和中心之间的数据趋势、数据范围及一致性，并分析数据的特点和质量，可发现研究中心的风险程度从而优化监查的针对性和效率。

例如，CluePoints公司的CSM方法对试验中所有数据点分别按其分布特征进行研究中心之间的

离群检测，并计算每一家中心相对于总体的P值，然后取该P值对数的负数，并根据数据点的关键程度加权累计，最终得出统计指标DIS（数据不一致性得分）。研究中心的DIS值越高，代表该中心的数据与其它研究中心差异程度越大。该评估方法逻辑复杂，较难理解。但通过图6的气泡图，审阅者可以直观地掌握各研究中心的数据差异程度，同时了解研究中心大小（气泡大小）与研究中心进度（横轴受试者访视数量）。

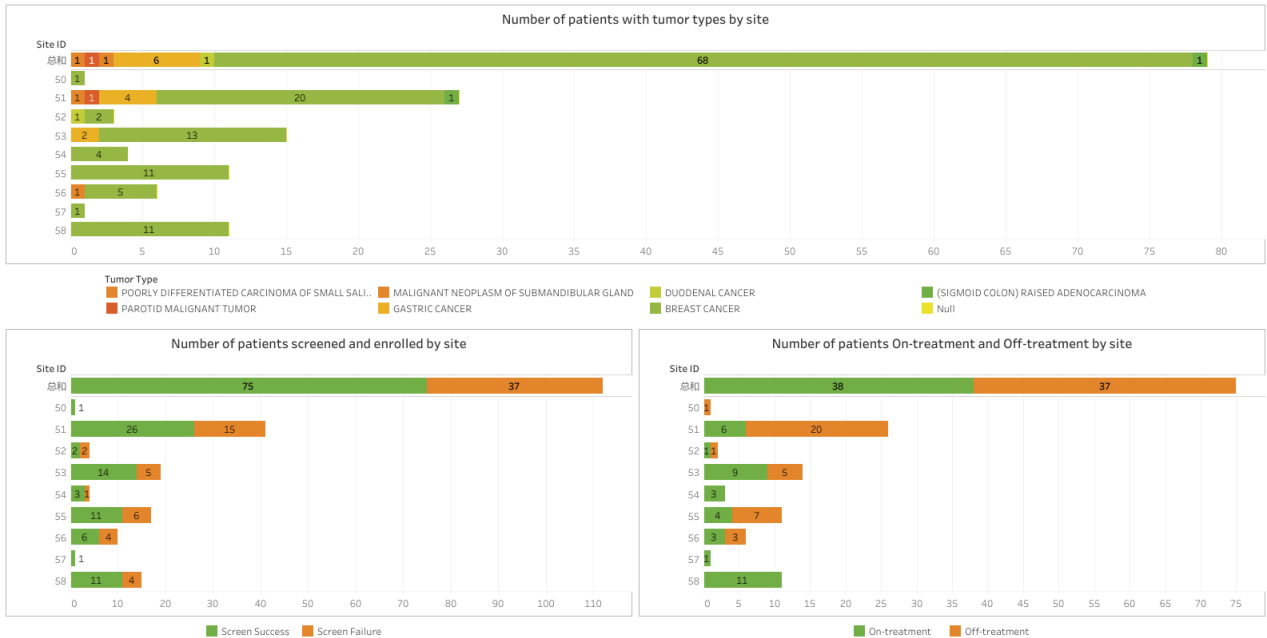
图9. 供应商筛选雷达图



## 2.0 临床运营可视化监测

临床运营部门对临床项目的成功至关重要，不仅要负责单个项目的全部运营过程，同时负责全部临床研究项目的协调管理，一方面关注项目的全局状况和项目里程碑，同时关注整体风险控制和不同任务的具体风险控制。随着数字化和可视化的技术发展，综合所有主要信息的可视化大屏给项目管理团队提供了一个很好的解决方案，可实现贯穿全流程的实时监督，及时调整计划和方案，降低系统性风险等。单个项目层面，项目启动和患者入组是临床试验执行的两大限速因素，项目组根据中心实际情况制定详细的启动入组计划，可视化平台则通过

图10. 不同中心患者的不同类型肿瘤的数量



来源: 开心生活科技-悟空平台

可视化图表将实际和计划的差异实时地呈现给项目组, 方便项目组能够快速地了解项目的真实情况, 发现潜在风险, 进而采取措施提高入组和启动的效率, 为运营智能化管理监测提供了技术支持。运营部门层面, 申办方一般会有多个平行运行的项目, 可视化平台集成所有项目的进度和资源, 并且通过数据之间的联动, 动态的呈现项目于资源使用情况, 帮助公司层面的项目管理团队更合理地分配资源。

### 3.0 供应商管理可视化评估

随着临床试验的分工越来越细化, 要求越来越专业, 申办方或者合同研究组织 (CRO) 需要各种各样的供应商来协助支持, 以高质量完成临床试验项目。如何选择临床研究的供应商, 确保临床数据的真实规范, 以及与各个供应商更有效的沟通, 成为影响临床研究项目质量的重要因素。对于供应商管理, 首先需要对供应商进行分类管理, 一般常见的分类包括SMO的选择和管理, CRO的选择和管理, 中心实验室的选择和管理, 以及数统供应商的选择和管理。然后会基于一系列量化的评价标准和质量管理的原则来建议一套机制, 从而帮助申办方

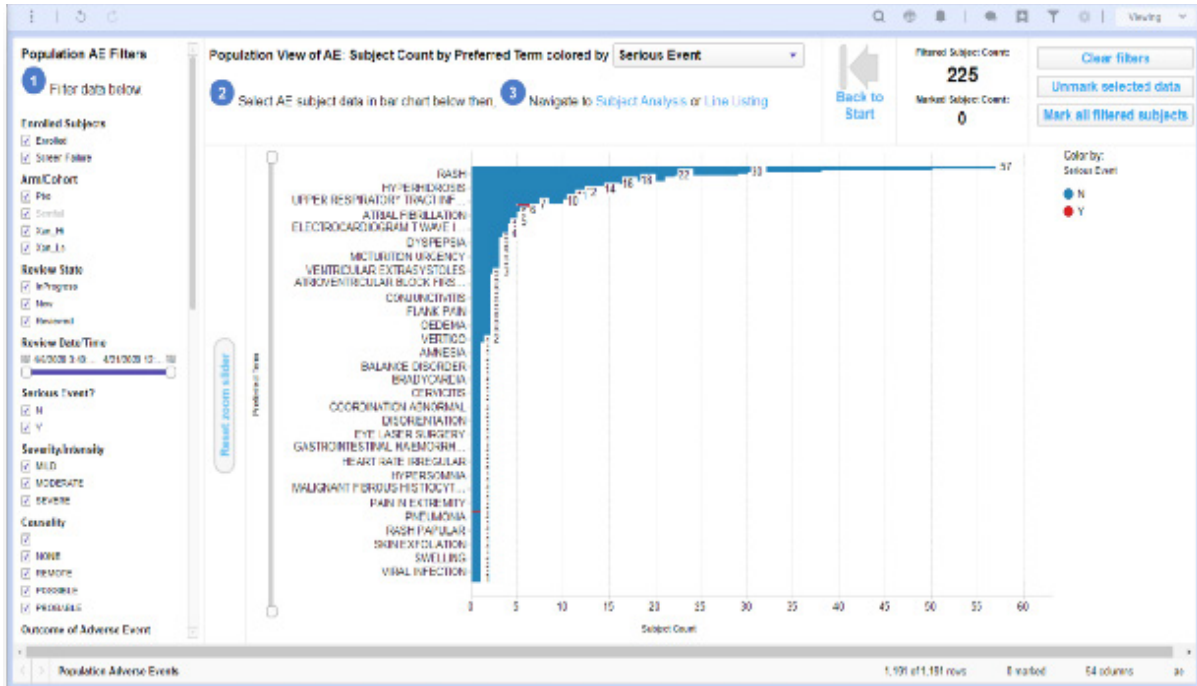
选择适合的供应商。在供应商管理的场景下, 多维度评估的可视化视图提供了一个很好的解决方案, 典型代表即是雷达图。雷达图可以很直观地从多个角度评价同一类型的供应商。例如从项目量 (项目量可以看出供应商的整体项目经验)、人员经验 (项目组的人员配置情况和相关人员经验)、公司资质 (是否有潜在的资金和合规问题)、专业能力 (专业是否能够达到预期)、配合度 (沟通能力和工作积极性) 5个方面评估一家供应商并量化, 然后通过雷达图将多个供应商基于这5个维度呈现出来, 这样可以很清楚的凸显出每家供应商的优劣势, 从而帮助公司更快的做出最恰当的决定。

### 4.0 医学监查可视化审阅

项目进行过程中, 医学监查的主要内容为受试者基线信息和安全性数据, 尤其是对不良事件, 合并用药, 实验室检测等的关注。医学人员除了借助原始数据列表开展审核工作, 还会利用总结报告和趋势图对安全性数据进行分析。例如, 按各研究中心或不同访视审核不良事件发生的情况等, 有时也会通过整合多种指标对不良事件进行评估。例如, 根



图11. 以不良事件为例筛选不同状态下的数据进行审阅



来源: Spotfire for Clinical- Medical Review Case Study

据不良事件的开始时间所对应的给药周期为横轴，分析不同组别和药物相关性状态下的不良事件发生次数（纵轴），医学人员可利用趋势分析监测药物相关不良事件发生的异常信号。

不难看出，可视化技术的优势在于能提供高度直观的分析界面，若有成熟的平台建设基础，还可实现同步或定期更新的模式，更加切合医学日常巡查的需求。同时针对多维度数据挖掘的需求，医学人员可利用其数据交互可视化功能对数据进行分层筛选，在数据巡查过程中轻松辨别异常数据，并针对兴趣点进行数据钻取和溯源，大大提高其审核数据的效率。例如不良事件汇总可以按严重程度、相关性或转归等多个变量进行分层处理，图11左侧菜单栏呈现的是各变量的选项，右侧图表会在筛选后同步完成各状态下不良事件的分析，点击数字后可以跳转到源数据页面逐个查看受试者的详细信息。可视化平台可兼容并打破统计分析报表的设计思路，医学人员通过简单操作即可完成数据审核，促进其及时发现有意义的数据信号和快速有效地提出医学

解决策略，以保证受试者的安全。

在医学审核可视化平台建设中，会涉及不同来源的数据，可视化平台可支持多数据源的整合，并可同时提供多种类型的图表展示。另外平台内可以实现实时审阅/线上联动沟通的功能，帮助医学人员追踪数据审核状态，有利于不同角色之间的协作沟通。

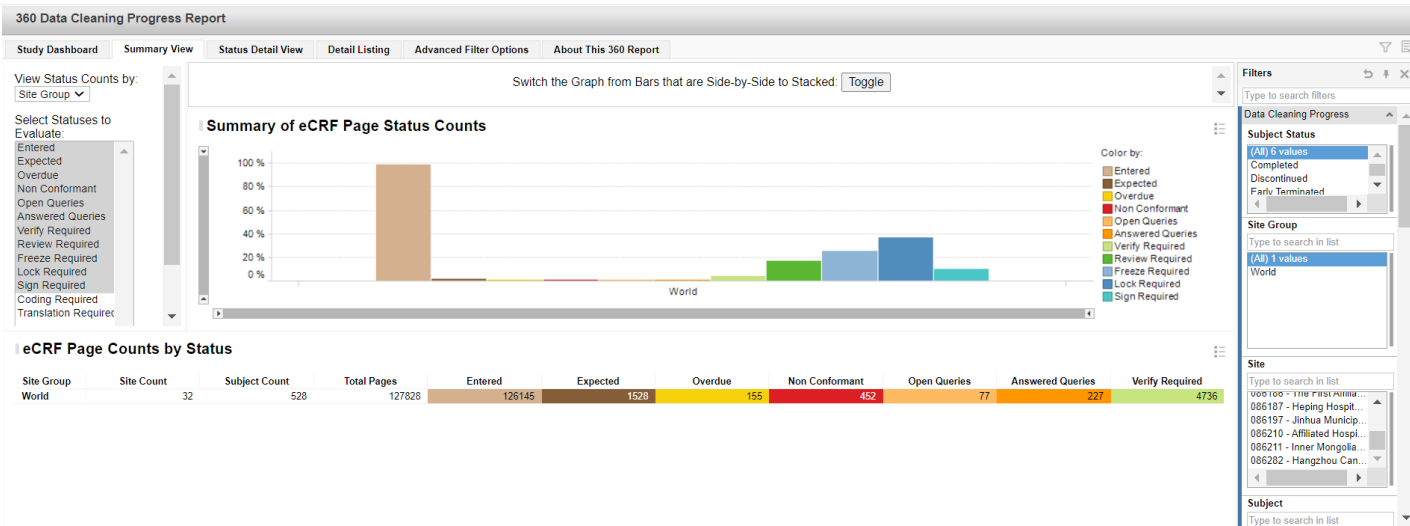
## 5.0 药物警戒信号可视化发现

安全性事件是临床试验最关注的要点之一，安全事件的监控和预警是药物警戒部门的重要职责。一方面针对安全事件的监控，安全医生需要对每个受试者的安全数据（特别是不良事件）进行审核，其中会包括不良事件涉及到的伴随用药CM，给药记录EX等。为了提高安全医生审核的效率，可视化模式可以帮助他们更好的掌握不良事件与用药的关系，为及时采取适当的药物剂量调整措施，提供了可靠的依据。可视化模式通过时间轴将不良事件，给药记录和伴随用药关联起来，让安全医生能够快速判断出不良事件的发展与试验给药/伴随给药是否存在时间



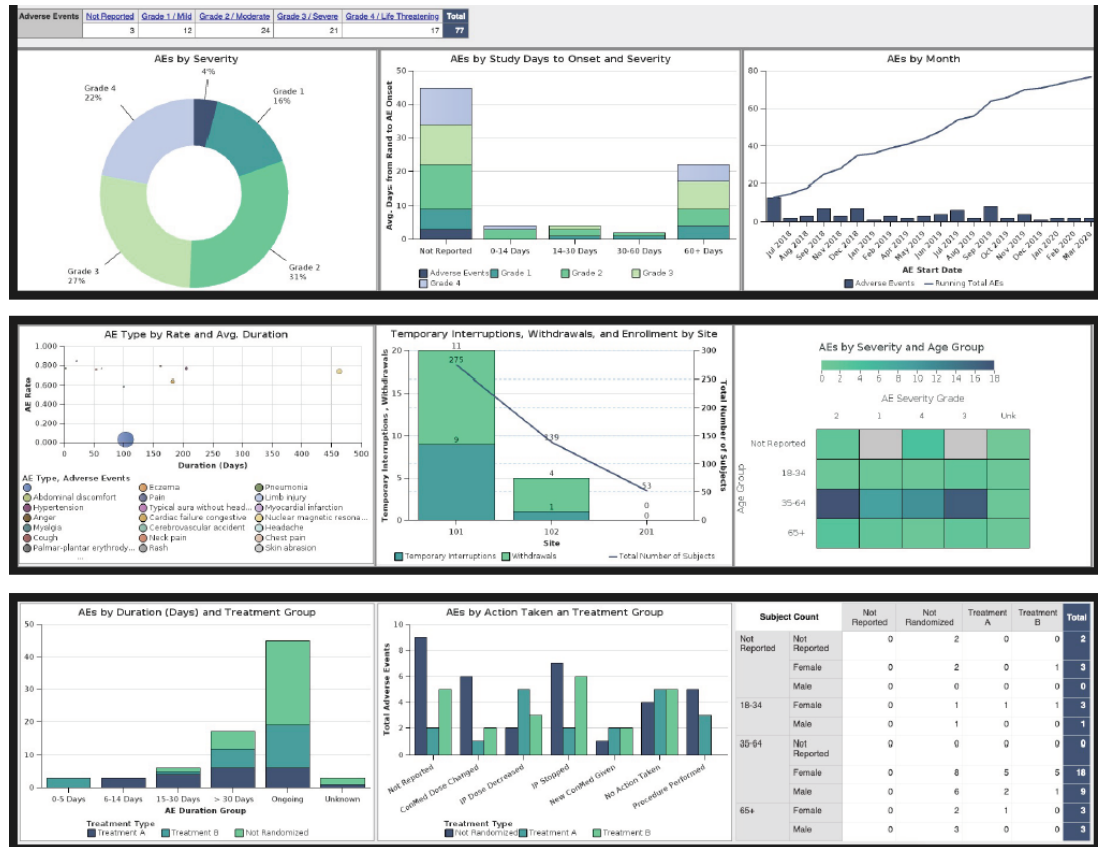


图14. Medidata Rave EDC, 360 数据清理报告



来源: Medidata

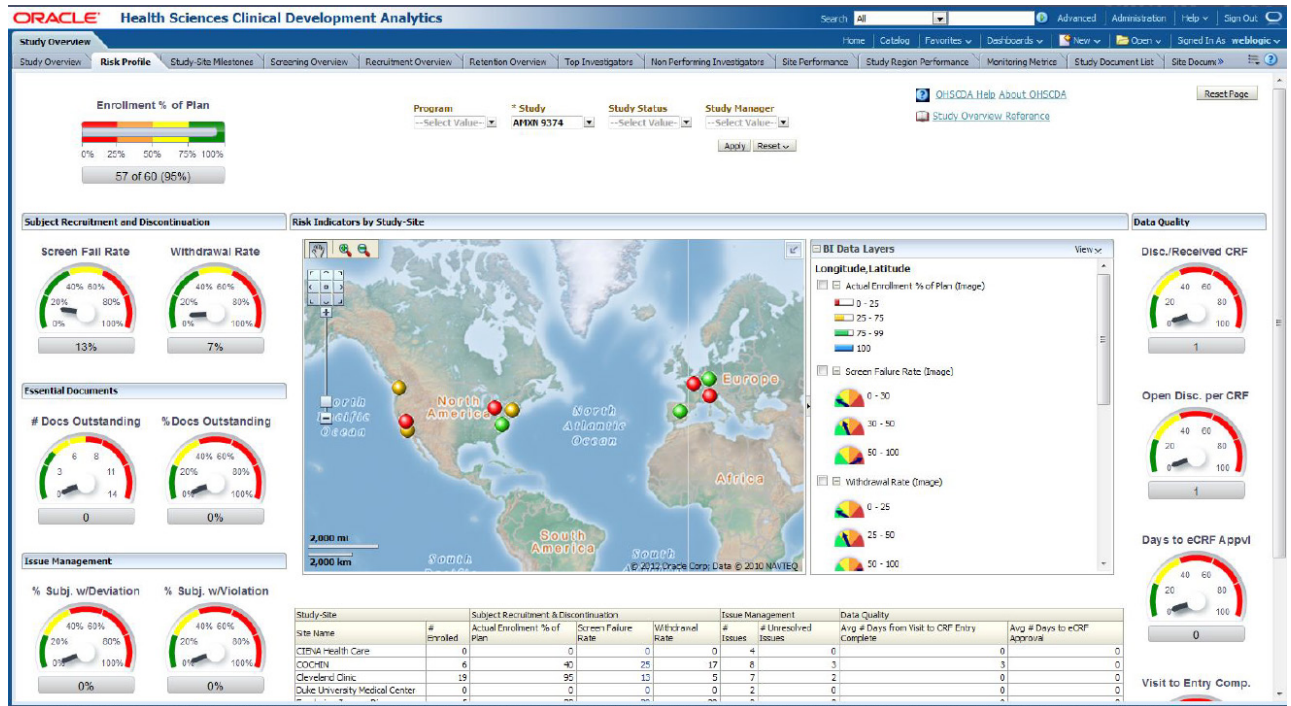
图15. IBM Cognos 智能报告



图注: 通过分析不同维度(研究, 中心, 受试者)的不良事件严重程度、人口学统计和事件相关数据和可视化展示, 让数据管理部门和药物警戒部门更深入更及时地了解该研究的不良事件发生和进展情况。

来源: IBM

图16. Oracle CTMS的可视化平台CDA 项目风险管理仪表盘



来源: Oracle

上的逻辑关系,从而帮助安全医生撰写研发期间安全性更新报告(DSUR)。另一方面,针对安全事件的预警,运用聚类方法对不良事件进行计量分析,通过聚类分析图呈现出来,可以直观地看出不良事件与病例分组的某种潜在联系,以达到预警的作用。

## 6.0 研究数据库实时可视化

数据库系统在临床试验的不同阶段都有应用,比如EDC, CTMS, IRT等。系统中收集了基线数据如受试者信息包含国家/地区、研究中心、受试者数量状态、年龄、性别和人种等,也收集了诸多的临床数据以及非临床数据如质疑和注释等。数据来源多且繁杂,需要可视化报告实时查看如患者招募情况、受试者入组速度、数据清理进度以及进行项目管理追踪等,数据库系统自带很多标准化报表可以初步满足这一需求,有些系统会同时提供独特的自定义报表开发平台或者和第三方系统如Business Object, JReview等整合的平台。现实中临床生命周期各个阶段应用的系统间通过接口进行整合达到数据的相互通信,这也为数据可视化提供了更丰富的来源以及更

多更广的实际需求,实际上跨平台系统的可视化需求越来越多。各个系统厂商也越来越重视可视化的需求,纷纷加强或者开发更多的可视化报表或者提供更强大的自定义可视化开发平台。综上所述,目前数据库系统可视化的主要特点是来源于系统内和系统间的可视化报表,随着需求的广泛性和多样性,借助于可视化软件以及编程语言的可视化越来越多。

## 7.0 数据可视化管理

近年来,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)连续颁布和更新了多个数据管理和统计分析领域的行业指导原则,旨在进一步提高临床数据的质量。在临床数据管理过程中,日常的数据管理报表能帮助项目团队及时发现问题,进而解决问题,从而保证临床试验数据的完整性,一致性和逻辑性。数据的质疑情况可以在某种程度上解释数据的逻辑性,如果质疑越多,数据的逻辑性则一般会有潜在的问题。借助可视化,数据管理员不仅可以从数据分布总结找出数据错误/问题,还可以通过质疑报告识别数据问题/错误的所有者,方便更高效地解决数据

图17. Oracle可视化报告



图注: 展示了一个乳腺癌项目中按影像学检查类型的病人数, 按肿瘤分期的病人数, 以及按良性、恶性的肿瘤分期和影像学检查类型等。

来源: Oracle

的逻辑问题。而对于数据的完整性, 特别是关键数据点的缺失 (比如治疗的完成度), 可以反映一个受试者的依从性。通过可视化的途径将受试者的服药记录呈现出来, 具有自叙性, 交互性, 数据探索等功能, 极大地提高了数据审核的效率, 可以快速定位到数据的异常。

## 8.0 统计分析可视化报告

统计分析贯穿于临床研究之中, 简单来讲, 统计会对临床数据进行分析, 以找出是否存在治疗之间存在着统计学意义上的显著差异。近几年国内抗肿瘤药物临床试验数量爆发式增长, 肿瘤研究进入大数据时代, 相关的数据分析借助可视化, 从而帮助医学科研人员更好地实现对数据的解读。针对肿瘤治疗领域, 统计上有很多的可视化应用, 一方面可视化可以实时展示临床试验结果, 尤其是疗效。另一方面可视化也可以动态比较治疗组、亚组和总体与特定亚组之间的主要终点。

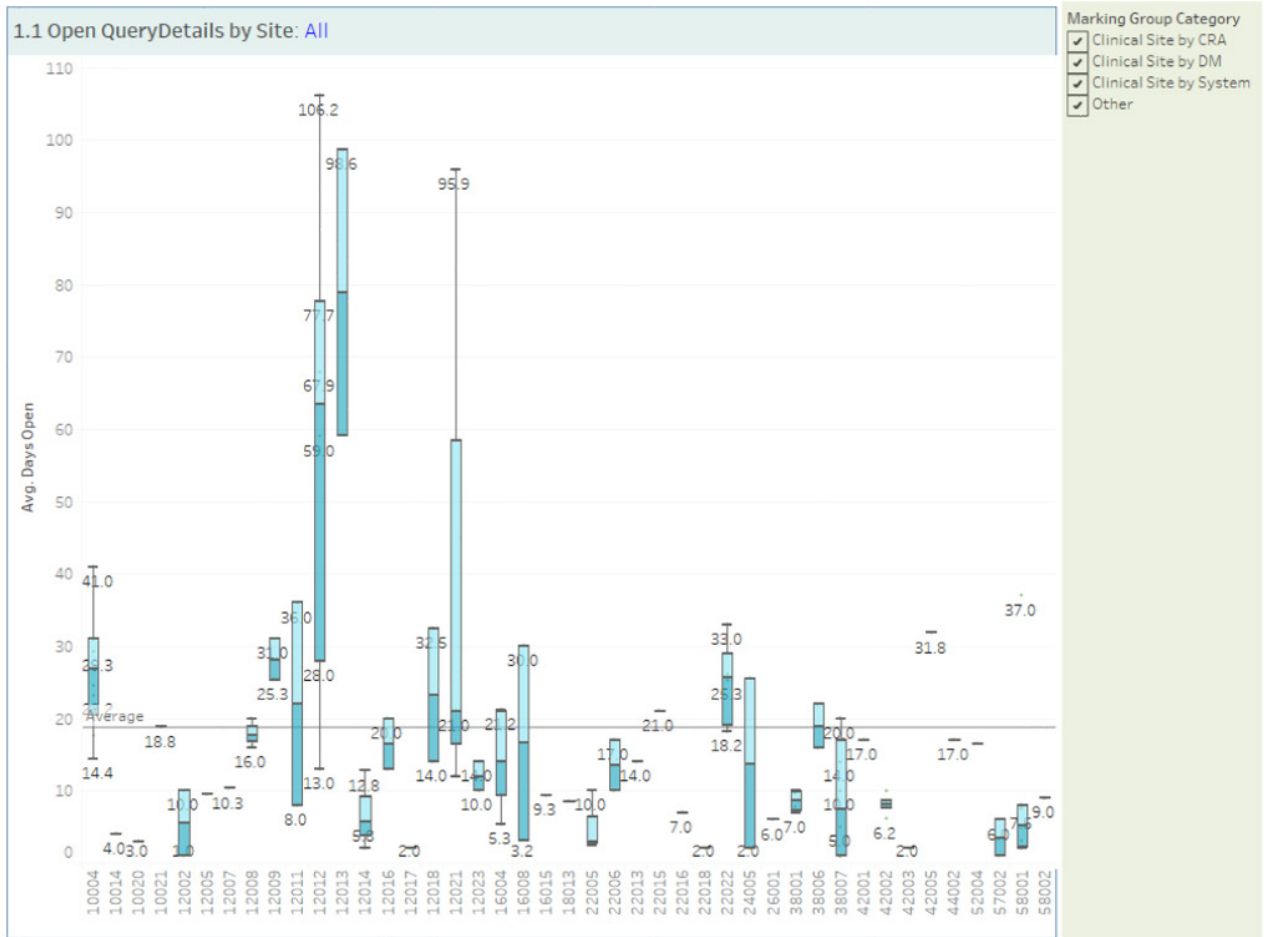
## 9.0 注册申报可视化管理

药品注册是药品研发的过程中的收尾环节。在这个阶段, 药监部门依照法定程序, 对拟上市销售的药品的安全性、有效性、质量可控性等进行系统评价, 并决定是否同意其申请的审批过程。因此注册申报是药品生命周期中承上启下的重要阶段, 不仅仅是对药品研发的一个总结, 也是获取药品销售许可证, 开展药品销售的起点。药品注册阶段的顺利与否对药企的盈利能力有着重要的影响。

注册项目管理也是一种项目管理。注册人员需要在同一时间管理多个注册项目。如何更好的管理这些注册项目, 查看各个项目于的状态, 以及让它们可以按照既定的里程碑成为注册人员的痛点之一。此外, 对于一些公司, 整个注册项目是由多个团队共同贡献的, 对于每个模块文件状态的跟踪也是注册管理人员的另一个痛点。

随着中国注册电子化的推进, 注册管理软件的使用越来越广泛了。注册管理软件本身并没有很好

图18. 各中心的数据质疑情况



来源：开心生活科技-悟空平台

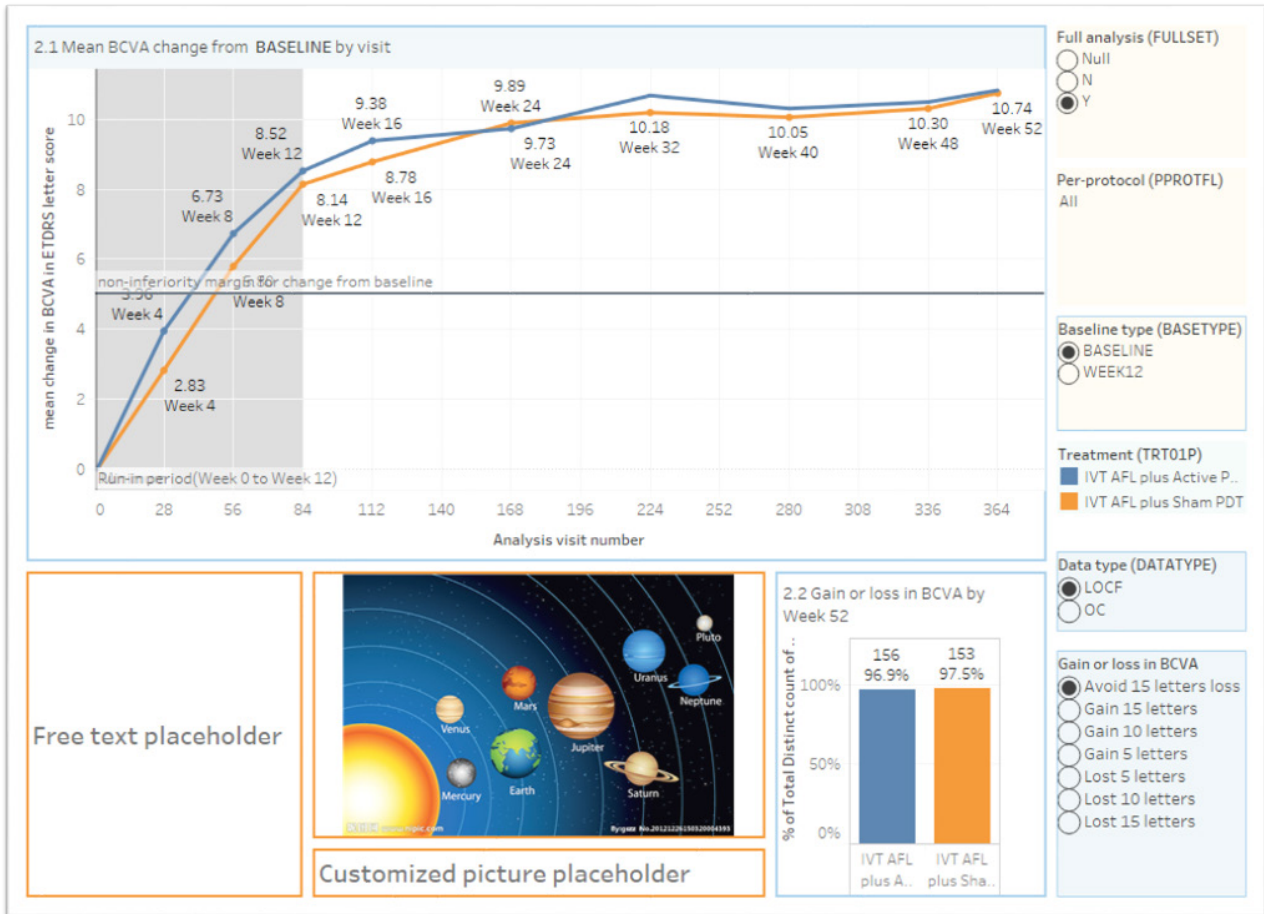
的可视化功能，但是可以利用注册管理软件背后的数据库，包括相关注册项目的基本信息，重要节点，作为可视化应用的数据基础。通过常用的可视化软件如，Tableau、Spotfire、Power BI等定制化的进行开发，设立汇总及分项目/注册人员的分页面等控制仪表盘，进行相应的管理。将注册申报信息可视化可以便于注册人员对多个项目的多个关键节点进行监控，在仪表盘中可以一目了然的掌握自己所有注册项目的状态，迅速发现其中存在问题并进而采取进一步的措施。此外注册信息可视化仪表盘也可以用于跨部门之间对于注册项目进度的沟通，直观地让各个部门了解自己负责项目的状态，大大避免由于沟通不畅带来的项目延误。最后，团队的负责人或者企

业的管理层，也可以通过注册信息可视化，迅速了解到公司注册项目的进展，方便进行相关决策。

## 10.0 真实世界数据交互式可视化

在全球范围内，基于真实世界数据（RWD）开展真实世界研究（RWS）获取真实世界证据（RWE），用以支持药品/医疗器械的临床和监管决策，已成为值得研究与关注的重要话题。RWD的来源包括电子健康记录、保险账单、医疗影像（CT，MRI）、疾病和药物登记，以及随身穿戴设备如智能手机和手表等。真实世界数据来源多，种类复杂，如何快速从真实世界数据获取见解并应用在不同的场景中，比如在临床试验场景中查看入排标准对目标患者数量的影响、查

图19. 有效性指标综合仪表盘



来源: 开心生活科技-悟空平台

图20. 注册项目汇总管理示意图

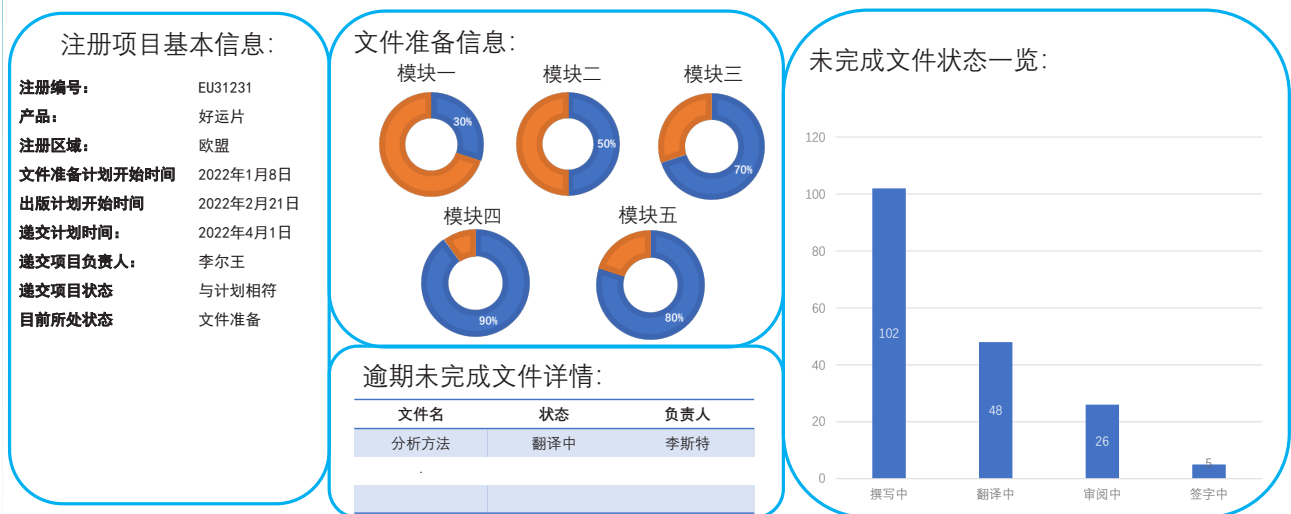




图21. 注册项目分项管理示意图

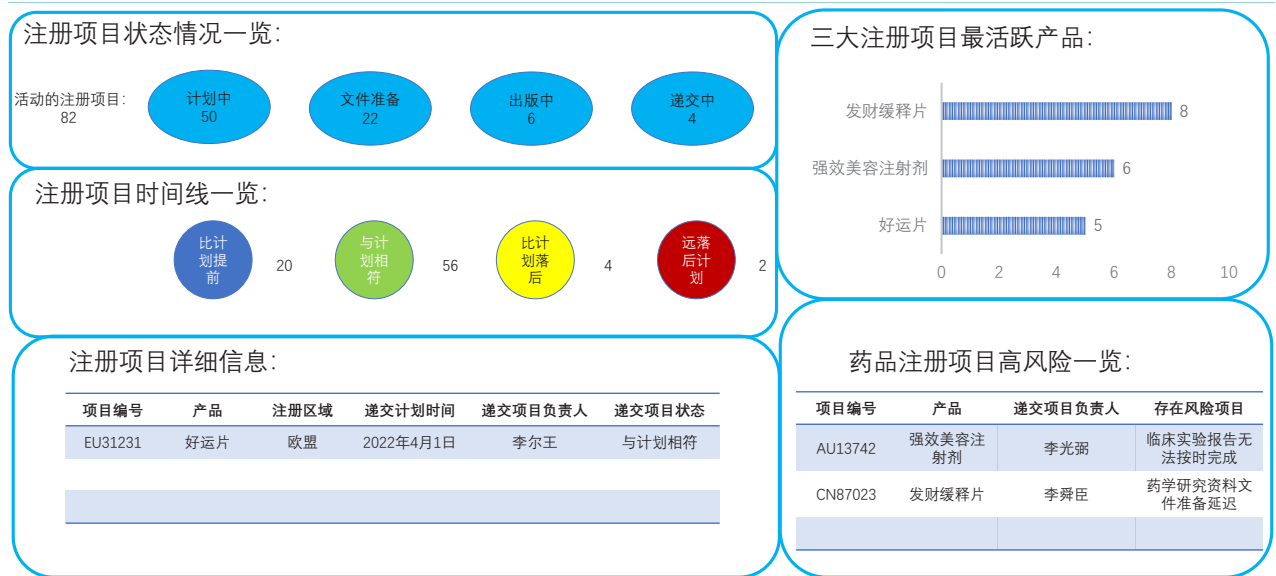
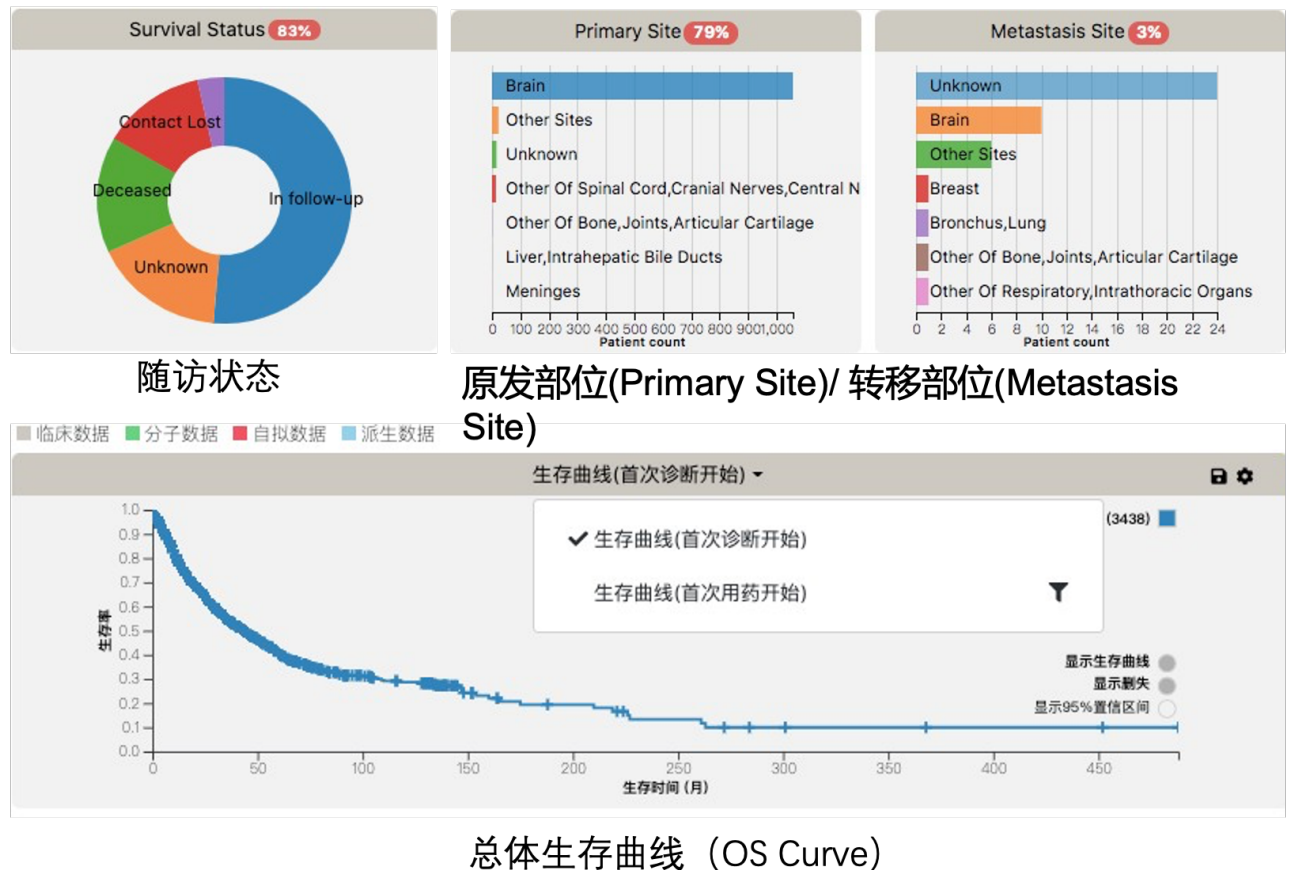
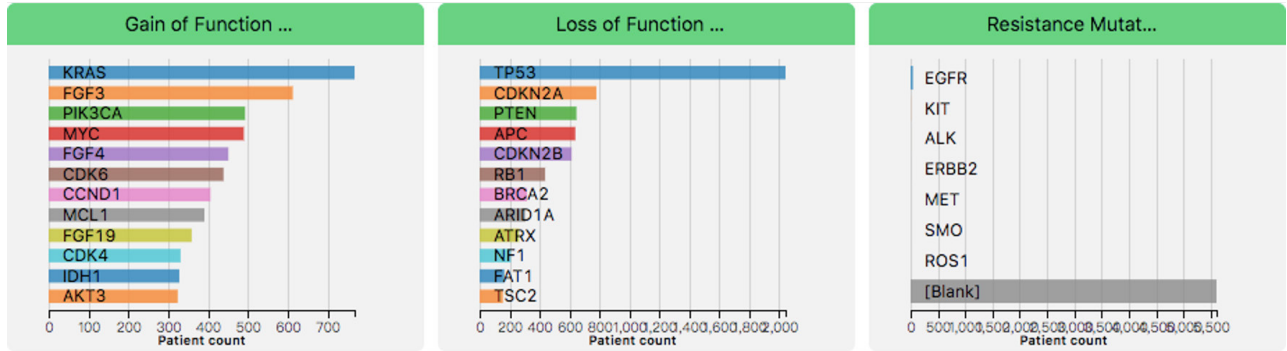


图22. 临床表型数据分析总体生存曲线 (OS Curve)



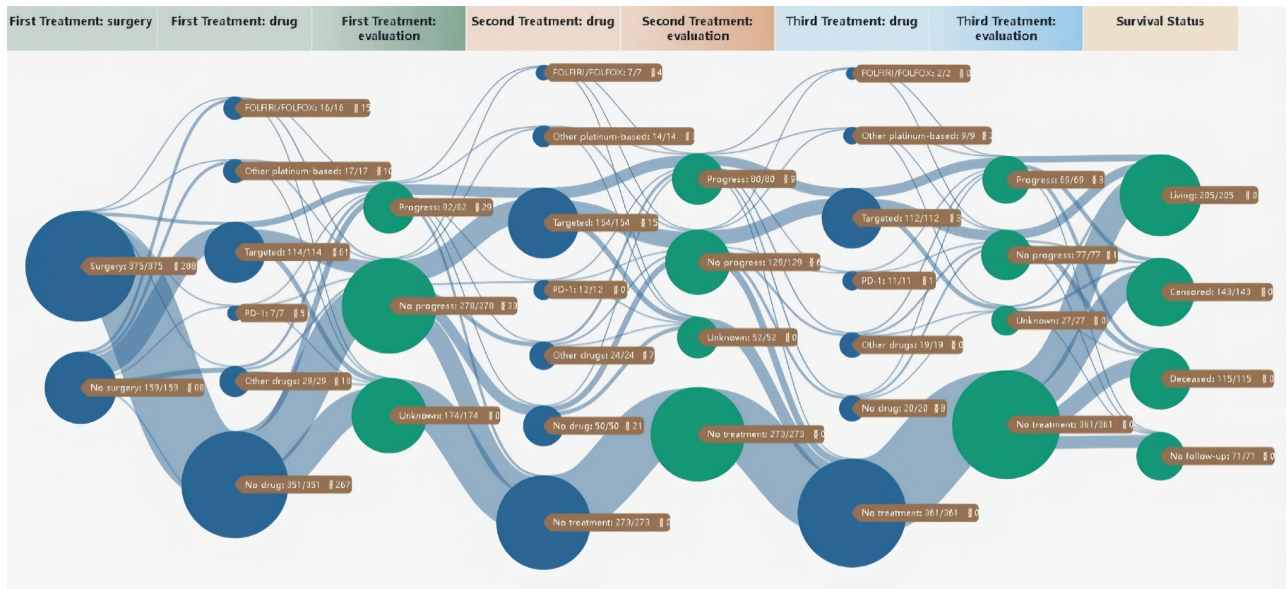
来源: 领星医学DI系统

图23.功能性激活 (Gain) /失活 (Loss) /耐药 (Resistance) 突变基因



来源: 领星医学DI系统

图24. 真实世界肿瘤患者治疗路径



来源: 领星医学DI系统

看患者的临床路径等, 交互式可视化分析是不可或缺的技术。

以肿瘤领域的真实世界研究为例, 它需要整合患者的基因组数据、临床表型数据和随访数据, 并构建交互可视化分析平台进行临床数据和分子数据的联动交互。以下以RWD数据分析系统为例, 展示系统在临床、基因以及患者路径的可视化界面。

基于上述的临床十大场景, 我们可以看出, 在临床研究中使用可视化平台和分析工具, 会得到不一样的观感: 数据通过图形的形式展现给临床研究人员, 传达的信息会更加清晰明了, 便于执行决策和行动, 而这就是我们使用可视化工具的目的和意义。本文通过对十大场景的介绍, 希望能够提供一些好的可视化实践给临床工作人员, 从而提高临床研发的效率。

参考文献:

[1] MSCICT PROGRAMME, VEER NARMAD SOUTH GUJARAT UNIVERSITY, SURAT, INDIA., PANDEY\* K, PANCHAL R, etc. A study of real world data visualization of covid-19 dataset using python[J]. International Journal of Management and Humanities, 2020, 4 (8) : 104 - 107. DOI:10.35940/ijmh.H0834.044820.





# 立刻加入DIA全球会员!

## 两年期会员 优惠已开启



## DIA全球会员遍布80多个国家

会员们携手共同合作直面生命科学领域的挑战

### 专属全球月刊和 学术期刊

- DIA Global Forum 国际版月刊, 可在线阅读
- DIA Global Forum 中文版月刊, 可下载 **NEW**
- DIA科学期刊 《治疗创新与监管科学》 双月刊, 可下载

### 免费视频课程和 注册优惠

- DIA中国资源库两个主题模块(100+视频课程) 免费学习 **NEW**
- 会员专享DIA全球年会热点视频(美国、中国和欧洲年会精选话题) **NEW**
- 会员专享会议视频(如肿瘤创新论坛全程视频) **NEW**
- 会员专享社区直播回放观看权限 **NEW**
- 会员专享完整版蓝皮书阅读权限 **NEW**
- 线上能力建设课程注册优惠
- 全球年会和培训注册优惠

### 社区活动专区

- 优先获得线下学术社区沙龙现场机会
- 参与DIA社区每月直播活动
- 有机会免费参加DIA与国际知名培训机构的联名课程 **NEW**
- 有机会参与DIA定向邀请的会员活动 **NEW**

### 助力工作与 职业发展

- 成为DIA志愿者
- 成为DIA讲者
- 获得DIA青年领袖机会
- 参与组织委员会
- 成为主旨演讲及年会嘉宾

Learn More at [DIAGlobal.org.cn](http://DIAGlobal.org.cn)



