

快速发展中的现代临床研究管理

(二) 方法学创新对研究管理的启示

武阳丰

北京大学临床医学高等研究院

通信作者: 武阳丰, Email: wuyf@bjmu.edu.cn, 电话: 010-82805836

【摘要】 临床研究方法学正在快速发展。一方面是发展超越传统的新型临床试验设计, 如适应性试验、平台试验和去中心化试验等, 另一方面积极利用日益快速增加的真实世界数据, 生产能够指导临床实践的真实世界证据。这些创新在加速科学发现、提升临床相关性和增进患者获益等方面蕴含着巨大潜力。然而, 临床研究方法学的发展必须与临床研究管理同步前进, 相伴而行。本文将从以上两个紧密联系的方法学变革方向入手, 详细探讨临床研究管理体系建设的必要性、重要性和基本原则。

【关键词】 临床研究; 科研管理; 创新设计; 方法学

【中图分类号】 R19;R-05 **【文献标识码】** A DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20260316-00091

Modern clinical research management in a rapidly changing world

(II) Implications of methodological innovation for research management

Wu Yangfeng

The Institute of Advanced Clinical Medicine, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wu Yangfeng, Email: wuyf@bjmu.edu.cn, Tel: 0086-10-82805836

【Abstract】 Clinical research methodology is evolving rapidly, moving beyond the limitations of traditional randomized controlled trials. On one front, this evolution involves the development of novel clinical trial designs that transcend conventional approaches, such as adaptive trials, platform trials, and decentralized trials. On another front, it entails the active utilization of rapidly expanding real-world data to generate real-world evidence capable of informing clinical practice. These innovations hold immense potential for accelerating scientific discovery, enhancing clinical relevance, and improving patient outcomes. However, the advancement of clinical research methodology must progress hand in hand with clinical research management. This article will delve the necessity, importance, and fundamental principles of establishing a robust clinical research management system, taking from discussing these two closely interconnected methodological transformations.

【Key words】 Clinical research; Research management; Innovative designs; Methodology

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20260316-00091

自将随机对照试验(RCT)确立为临床医学领域获取科学证据的“金标准”以来, 临床研究方法学正经历着其历史上意义最为深远的转型时期。生物统计学、数字健康技术、监管科学和数据可获得性的进步, 催生了更高效率、更加灵活和更具临床价值的创新研究设计与分析方法。当前, 临床研究方法学的创新主要呈现两大方向: 一是以随机对照为基础, 发展超越传统 RCT 的新型临床试验设计, 如适应性试验、平台试验、实效性试验和去中心化试验等; 二是以观察性研究为基础, 结合数据科学, 利用日益快速增加的真实世界数据, 进行因果推断, 生产能够指导临床实践的真实世界证据(RWE)。

然而, 单凭方法学创新并不能保证做出更好的临床研究。新的设计带来了新的实操复杂性、治理

挑战、伦理考量及数据质量等问题。如果没有与之相应的管理体系, 新方法反而可能产生不可靠的证据、造成监管不确定性或导致实施效率低下。因此, 临床研究方法学的发展必须与临床研究管理同步前进, 相伴而行。

本文将从以下两个紧密联系的变革方向探讨临床研究管理体系建设的必要性和重要性。

1 超越传统 RCT

1.1 传统 RCT 的持久价值与固有局限

RCT 长期以来被视为评估临床干预措施的“金标准”。随机化能够最大限度地减少偏倚, 严格规定的试验条件增强了内部真实性, 事先确定的研究方案则为监管提供了依据。经典 RCT 推动临床医学取得了巨大的变革和进步, 迎来了循证医学时代。

然而,传统的 RCT 模式也存在明显的局限性:高昂的成本与漫长的研究周期,不能适应快速发展与迭代的创新疗法;严格的入组标准,可能限制了研究结果的普适性;操作上的固化,阻碍了研究过程中的学习与调整。正是这些局限性,推动产生了更灵活、更高效的试验范式。

1.2 适应性试验设计

适应性试验允许基于期中数据进行事先计划的修改,例如重新估计样本量、剔除无效治疗组、适应性随机化,因阴性或阳性结果提前终止等。如果运用恰当,适应性设计能够减少患者接受劣效治疗的风险,缩短研发时间,提高统计效率,并加速监管决策。但适应性设计也引入了管理上的复杂性,表现为:

1.2.1 统计与操作上的复杂性 适应性试验要求在制定研究方案时进行统计学模拟,在试验过程中能够实时对数据进行监查并快速做出处理决定。这就需要专业化的基础设施(如 EDC 系统)和配备具有专业技能的团队,如果没有专业的技术平台支撑,这是难以做到的。

1.2.2 监管协调的复杂性 监管机构对适应性设计的接受度日益提高,但需满足以下前提:决策规则已事先设定、I 类错误得到控制、数据完整性得到保障。因此,研究管理者需促进早期的对话,从一开始就整合统计学、临床和监管不同视角的看法,并使之达成一致。

1.2.3 伦理审查的复杂性 适应性试验风险/获益的平衡会随时间改变,伦理委员会需理解期中决策背后的逻辑、不断变化的分组概率及提前终止的涵义。这就要求伦理委员会具备相应的伦理审查能力。

适应性试验不是简单地增加灵活性,而是确保科学、可信条件下的灵活,是负责任的灵活。

1.3 平台试验与主方案试验

平台试验和主方案试验允许在一个共享的基础上评估多种干预措施,实现规模化效率,是最能体现“有组织科研”的临床研究范式。这些设计在新冠疫情期间受到全球广泛关注,并日益应用于肿瘤和罕见病领域的临床研究。其主要优势包括:在特定疾病领域内持续学习、共享对照组从而减少样本量、快速添加或移除治疗组、高效利用临床资源。然而,这类试验取得成功高度依赖于管理架构,而不仅仅是统计理论。

首先,这类试验面临巨大的治理挑战。需对平台给予长期稳定资助,而不只是对分散的单一项目给予资助;需要一个科学公正的决策委员会决定治疗组的进入/退出;需要有跨申办方的数据共享协议;还需对利益冲突进行管理。这些都是重要的管理问题,而非方法学问题。

其次,这类试验严重依赖平台资源。可持续的平台需要高度协调的试验协作网、统一标准化的数据系统、中心化的统计学支持,以及稳定的运营团队。若无医院或大学对共享基础设施的投入,平台试验无法有效运作。

1.4 实效性研究与去中心化试验

实效性试验旨在评估真实世界条件下的干预效果,通常嵌入在日常医疗体系中进行。去中心化试验利用数字工具、远程监测和远程医疗来减少对传统研究中心的依赖。这些模式有望使临床研究结果具有更好的普适性,减少参与者和研究者的负担,提升入组速度。然而,它们也带来新的管理风险。

首先,真实世界数据异质性较大,质量存疑。真实世界情况下临床数据常常有缺失,疾病诊断或数据测量的标准也会发生改变,病人回访时间长短不一等。确保数据可靠性由此成为一项核心管理任务。

其次,监管对去中心化试验接受的不确定性。传统的监管框架是为基于中心的 RCT 构建的。去中心化试验结果若想得到监管部门的承认,需要能够被监管部门认可的远程操作标准(如电子知情同意标准)、经过验证的数字化终点、可监查的远程医疗及跨司法管辖区的监管政策等。

2 RWE 及观察性数据科学大发展

真实世界在这里是指日常的医学诊疗和公共卫生实践。真实世界数据则是指日常医学诊疗和公共卫生实践中产生的常规数据,常见的有电子健康记录、医保报销数据、疾病登记数据及可穿戴设备等数字健康设备产生的数据等。RWE 是指通过对真实世界数据的分析,得出的关于药物、器械或治疗方案“实际表现”的证据。

监管机构、医保支付方和医疗系统越来越依赖 RWE 来补充 RCT,特别是在评价药械上市后的安全性,开展不同干预技术的效果比较研究,针对罕见病的研究,以及评价对长期结局的影响等领域。

RWE 具有规模、速度和临床相关性方面的潜力,但也带来了深刻的方法学和管理挑战。

2.1 无随机化条件下的因果推断

观察性研究不做随机化,很容易发生各类偏倚,如混杂偏倚、选择偏倚和永恒时间偏倚等。现代因果推断方法,如倾向性评分、逆概率加权、目标试验模拟及工具变量等,旨在解决这些不足。然而,单凭方法学工具是不够的。RWE 的质量还取决于数据完整性、测量准确性、透明的假设及可重复的分析。确保这些条件从根本上是一项管理责任,涉及治理、培训和基础设施。

2.2 RWE 的数据质量

在 RWE 研究中,数据质量取代随机化,成为可信度的首要决定因素。数据质量的关键维度包括:完整性、准确性、一致性、及时性和标准化。与 RCT 数据不同,真实世界数据并非为研究目的而产生。因此,提高 RWE 的质量需有标准化的数据采集与质控、统一的临床编码、持续的数据验证及透明的数据释疑等。这些也需要系统层面的投入,而非项目层面的修补。

2.3 RWE 的伦理与社会考量

RWE 的兴起也带来了新的伦理问题,如:患者数据在日常医疗目的之外被二次利用、大型数据库的知情同意模式、隐私保护与科学价值之间的平衡及算法偏见等。伦理监督需从研究层面的审查演变为数据生态系统层面的治理。这一转变需机构承担数据管理职责,还要有令公众信任的管理机制和透明问责。同样,这些主要是管理上的挑战。

2.4 监管机构对真实世界证据的接受度

全球监管机构日益将 RWE 纳入决策考量,但其接受度取决于清晰的研究设计、透明的研究方案、可靠的数据溯源及必要的敏感性分析。研究管理者必须能够支持早期与监管机构接洽,确保文件记录标准,并提供经得起审计的数据治理。缺乏严谨的管理,RWE 可能被视为廉价但不可靠的证据。

3 临床研究的未来范式

3.1 创新 RCT 与 RWE 的融合

临床试验与真实世界研究之间的界限正在消融。新兴的方法包括:基于登记系统的随机对照试验、队列内的随机对照试验、由 RWE 提供外对照试验及学习型医疗系统等。这些混合模型将随机对照的内部真实性和真实世界诊疗的外部真实性、共享数据系统的高效率三者加以整合。这些创新设计,统计学上的新颖性并不多,更多是依赖于系统性的整合与治理。

3.2 支持持续学习的研究基础平台

现代临床研究正朝着持续生成证据的方向发展,而非一个一个孤立的研究。做到这一点,需要持久的研究协作网、可互操作的数据平台、嵌入式分析能力、能够快速反馈至诊疗实践的闭环。没有长期的管理远见和投资,这种转型无法实现。

3.3 对人才队伍的影响

方法学创新将改变临床研究的人才队伍。未来的研究团队必须整合临床专家、生物统计学家、数据科学家、试验方法学家、信息学专家及监管专家。为此,临床研究管理必须提供相应的职业规划和晋升通道、培训路径及跨学科协作,并对这些专业人员提供稳定的资助。若没有人才队伍的更新与升级,方法学创新将会停滞。

4 临床研究新时代的研究管理

纵观上述新型试验设计与真实世界证据的发展趋势,可以从中提炼出指导未来临床研究管理的四条核心原则。

第一,重视基础平台和体系建设。传统的科研资助模式往往聚焦于单个研究项目,导致大量重复建设与资源浪费。而在适应性设计、平台试验和真实世界研究成为主流的新时代,可持续创新的前提是拥有共享的技术平台和稳定的研究网络。管理者的核心任务,正是推动从资源分配模式转型,为整个研究生态系统提供可重复使用的公共产品。

第二,加强贯穿研究全生命周期的整合治理。传统模式中,伦理审查、科学评估与数据监管往往由不同机构在不同阶段分别完成,导致流程割裂、决策矛盾、效率低下。在新的研究框架中,如适应性试验中,期中分析的决策需同时满足统计学严谨性、伦理可接受性和监管合规性,任何单一视角的缺位都可能导致研究失败。管理者的职责在于建立跨职能的决策协调机制,确保各要素能够形成合力而非相互掣肘。

第三,将数据质量确立为临床研究管理的战略重点。在 RWE 和去中心化试验日益普及的今天,数据本身的质量成为决定证据可信度的首要因素。管理视角下,数据质量不是单纯的技术问题,而是需要系统性投入的战略资产。只有将数据治理提升到与试验方案设计同等重要的地位,RWE 才能真正获得监管与临床的信任。

第四,推动人才队伍的系统性转型。方法学创新必然要求人才结构同步升级。未来的临床研究团

队将是由多学科整合的团队。管理者面临的挑战在于:如何设计新的职业发展路径以吸引和留住交叉学科人才?如何塑造一种鼓励创新、包容失败、强调协作的组织文化?人才转型是四项原则中最具挑战性、也最需要长期投入的一环,但它决定着其他所有原则能否真正落地。

5 结语

临床研究方法学正在快速发展,超越传统随机对照试验的不足,走向适应性设计、平台化设施、实效性研究及真实世界数据整合。这些创新在加速科学发现、提升临床相关性及增进患者获益等方面蕴

含着巨大潜力。

然而,缺乏有效管理,创新可能只是用新的不确定性取代了旧的低效率。现代临床研究的可信度、伦理性 and 影响力,不仅取决于方法学的巧妙,更取决于能够支撑起方法学变革的机构治理、基础设施、数据管理和领导力。

因此,临床研究的未来将不仅取决于如何设计,也同样取决于如何管理。认识到这一现实,对建立更具创新性、更值得信赖、更高效和更具社会价值的研究体系至关重要。

《中华医学科研管理杂志》第六届编辑委员会编委名单

编辑委员(按汉语拼音字顺排):

蔡 铮	曹春梅	陈建国	陈 锐	陈园生	程英升	董尔丹	杜 建
范少萍	范艳存	顾爱华	关 健	郭 兵	郭 华	郭峻莉	韩苏夏
郝继辉	郝峻巍	贺 祥	黄春基	黄 飞	黄 锋	黄 辉	贾仁兵
贾晓峰	姜 宏	蒋 琰	焦作义	孔德领	李宗芳	林 旭	刘 勇
吕 明	曲 鹏	商洪才	单艳华	邵江华	邵雪梅	宋纯理	宋玉琴
孙瑞华	田卫东	王成增	王国庆	王嘉东	王坚成	王 敏	王 艳
王占黎	王 峥	温 浩	徐天昊	徐增光	薛丽香	杨 波	杨 莉
杨利军	姚 芬	易 凡	阴赫宏	余化刚	袁 军	张 弘	张 农
张召才	赵 静	赵炜明	赵翔宇	赵醒村	赵 镇	周翔天	