

# 伦理跟踪审查和复审

复旦大学附属华山医院

吴翠云

2018.6.8

# 主要内容

## ➤ 跟踪审查

- 审查范围
- 审查要点
- 审查决定
- 常见问题

## ➤ 复审

- 审查范围
- 审查要点
- 审查决定
- 常见问题

## ➤ 总结



## 跟踪审查

- 研究方案修正案的审查
- 研究方案的年度 / 定期审查
- 严重不良事件审查
- 违背方案审查
- 暂停/终止研究审查
- 研究完成审查

伦理委员会应对所有批准的研究项目进行跟踪审查，直至研究结束

## 跟踪审查-审查方式

- ✓ 会议审查：常规方式
- ✓ 快速审查：
  - 对伦理委员会已批准的临床试验方案的较小修正，不影响试验的风险受益比
  - 尚未纳入受试者，或已完成干预措施的试验项目的年度/定期跟踪审查
  - 预期的严重不良事件审查
- ✓ 紧急会议审查：出现重大或严重问题，危及受试者安全

# 修正案审查-法规依据

- 1 2003年《药物临床试验质量管理规范》**第十条**：在试验进行期间，试验方案的**任何修改**均应经伦理委员会批准；**第十五条**：如发现涉及试验药物的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。
- 2 2010年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》**第三十九条**：修正案审查是指对试验过程中试验方案的**任何修改**的审查。试验过程中对试验方案的任何修改均应提交伦理委员会审查批准后方可实施。为了避免对受试者造成紧急伤害而修改方案，研究者可以在提交伦理委员会审查批准前实施，事后及时向伦理委员会作书面报告。
- 3 2016年《医疗器械临床试验质量管理规范》**第十八条** 对伦理委员会已批准文件的**任何修订**，不影响受试者权益、安全和健康，或者与临床试验目的或终点不相关的非实质性改变无需事前报告，但事后应当书面告知。
- 4 2016年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》**第二十四条**：经伦理委员会批准的研究项目需要**修改研究方案**时，项目负责人应当将修改后的研究方案再报伦理委员会审查；研究项目未获得伦理委员会审查批准的，不得开展项目研究工作。

## 修正案审查-审查范围

1	研究方案的修改
2	知情同意书的修改
3	所有提供给受试者的书面材料（包括招募材料、受试者填写的日记卡和问卷等）的修改
4	主要研究者的变更

上述文件的修改均应作为  
修正案提交伦理委员会审查，  
获得批准后方可生效

# 修正案审查-主要报告要素

1	修正内容
2	修正原因
3	是否改变研究风险级别，改变风险/受益比
4	是否增加受试者负担（参加研究的持续时间和花费）
5	是否可能新增不良反应/处理预案
6	其他需要报告的内容

# 修正案审查-审查要点

1

## 研究的风险与收益:

修正内容是否影响研究风险/受益比

科学依据是否充分

是否增加研究风险以及控制风险的措施

是否增加受试者负担及补偿措施

若研究已经开始, 是否对已纳入受试者造成影响及对应措施

2

## 知情同意:

是否需要重新获得知情同意

重新获得知情同意的流程和相应的时限

重新获得知情同意的对象

3

## 相关文件的一致性:

方案内容的修改需确认知情同意书是否需作相应修改

知情同意书更新了重要新信息, 方案是否需要增加新的风险控制措施

受试者日记卡和调查问卷等修改需与方案等文件一致

# 修正案审查-审查决定

1	同意： <u>同意按照修正案开展研究</u>
2	作必要修正后同意
3	作必要修正后重审
4	不同意： <u>按原方案开展研究</u>
5	终止/暂停已批准的研究

# 修正案审查-常见问题

- 多中心临床研究，计划增加一个中心，是否需要提交修正案审查？
- 本中心计划增加纳入的病例数，是否需要提交修正案审查？
- 主要研究者不变，本中心研究人员更换，是否需要提交修正案审查？
- 单独修改方案或ICF等文件，1位主审委员且快审是否合适？

# 年度/定期跟踪审查-法规依据

1	2003年《药物临床试验质量管理规范》 <b>第十二条</b> ：定期审查临床试验进行中 <b>受试者的风险程度</b> 。
2	2010年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》 <b>第四十条</b> ：伦理委员会初始审查时应根据 <b>试验的风险程度</b> ，决定年度/定期跟踪审查的频率，至少每年一次。
3	2016年《医疗器械临床试验质量管理规范》 <b>第三十六条</b> 伦理委员会应当对本临床试验机构的临床试验进行跟踪监督，发现 <b>受试者权益不能得到保障</b> 等情形，可以在任何时间书面要求暂停或者终止该项临床试验。
4	2016年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》 <b>第二十七条</b> 对已批准实施的研究项目，伦理委员会应当指定委员进行跟踪审查。跟踪审查包括以下内容： (一) 是否按照已通过伦理审查的研究方案进行试验； (二) 研究过程中是否擅自变更项目研究内容； (三) 是否发生严重不良反应或者不良事件； (四) 是否需要暂停或者提前终止研究项目； (五) 其他需要审查的内容。 跟踪审查的委员不得少于2人，在跟踪审查时应当及时将审查情况报告伦理委员会。

# 年度/定期跟踪审查-审查范围

1	研究进展报告（本中心/多中心汇总）
2	可能影响研究风险获益的任何事件或新信息，如： <ul style="list-style-type: none"><li>• 更新的研究者手册</li><li>• 阶段安全信息报告</li><li>• DSMB的报告</li></ul>

# 年度/定期跟踪审查-研究进展报告要素

1	研究的进展，含纳入例数和完成例数等
2	对受试者人群、招募方法、选择条件知情同意过程/文件是否有任何变更
3	有否可能影响本研究受试者风险/受益比的文献报道或最新研究结果
4	是否出现严重不良事件及非预期不良事件，按要求上报相关部门与否，对伦理审查意见执行与否
5	有否出现不依从/违背方案事件，是否报告伦理委员会，对伦理审查意见执行与否
6	有否受试者退出研究及退出原因
7	研究者和研究机构人员和数量的变更

# 年度/定期跟踪审查-审查要点

1	<p><b>研究进行情况：</b></p> <p>是否存在影响研究进行的因素 研究人员是否能胜任该项研究 研究条件是否能满足研究的需要</p>
2	<p><b>研究的风险与受益：</b></p> <p>研究中实际发生的风险是否超过预期 受试者提前退出是否与研究风险相关 再次评估研究风险与受益的合理性</p>
3	<p><b>知情同意：</b> 对研究者和/或申办者提供的可能影响研究风险与受益的新信息，审查是否需告知受试者</p>
4	<p><b>其他：</b></p> <p>研究者是否及时递交修正案报告、严重不良事件报告、不依从/违背方案报告等 研究者对伦理委员会各类跟踪审查意见的执行情况</p>

# 年度/定期跟踪审查-审查决定

1	同意： <u>同意按照修正案开展研究</u>
2	作必要修正后同意
3	作必要修正后重审
4	终止/暂停已批准的研究

## 年度/定期跟踪审查-常见问题

- 年度/定期跟踪审查很少能发现问题，如何使年度/定期跟踪审查真正发挥作用？
- 年度/定期跟踪审查主审委员1-2名或2名？
- 如何由“上报文件”式的被动审查转“研究过程”式的主动监查，伦理、机构如何统一，协调一致？

# 严重不良事件审查-法规依据

1

2003年《药物临床试验质量管理规范》**第十条**：试验中发生严重不良事件，应及时向伦理委员会报告；**第二十六条**：在临床试验过程中如发生严重不良事件，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，同时报告药品监督管理部门、卫生行政部门、申办者和伦理委员会，并在报告上签名和注明日期。

2

2010年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》**第四十一条**：严重不良事件的审查是指对申办者和/或研究者报告的严重不良事件的审查，包括**严重不良事件的程度与范围，对试验风险受益的影响，以及受试者的医疗保护措施。**

3

2016年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》**第二十六条** 在项目研究过程中，项目研究者应当将发生的严重不良反应或者严重不良事件及时向伦理委员会报告；伦理委员会应当及时审查并采取相应措施，以**保护受试者的人身安全与健康权益。**

# 严重不良事件审查-审查范围

1	严重不良事件报告表
2	临床研究方案
3	知情同意书
4	研究者手册/药品说明书
5	受试者其他相关资料（如医疗报告和/或病例解剖报告等）
6	其他安全性信息

# 严重不良事件审查-报告要素

1	严重不良事件发生的详细过程，包括发生情况，处理及其原因分析
2	研究药物/器械的用药途径和每日给药量
3	严重不良事件的所属分类
4	判断是否为预期事件
5	与药物/器械/研究的相关性判断
6	是否停用药物，对受试者的医疗保护措施
7	事件的转归
8	合并用药和基础疾病等信息

# 严重不良事件审查-审查要点

1	<p><b>严重不良事件与研究相关性的判断：</b></p> <p>研究用药/器械的干预与事件的发生有无合理的时间先后关系</p> <p>是否与已知的药物不良反应相符合</p> <p>事件的发生是否与合并用药和基础疾病有关</p> <p>停药或降低剂量后事件情况是否会减轻或消失</p> <p>再次接触研究药物/器械后是否再次出现同样反应</p> <p>若与研究干预无明显相关性，判断与研究程序是否有关</p>
2	<p><b>严重不良事件是否预期的判断：</b></p> <p>根据现有资料判断事件是否为预期</p> <p>若严重不良事件的性质、严重程度或频度与“预期的”不同，应考虑为“非预期的”</p>
3	<p><b>研究的风险与受益：</b></p> <p>高度重视非预期的药物严重不良反应</p> <p>再次评估研究风险与受益的合理性</p> <p>受试者保护措施和风险控制措施</p> <p>评估风险大于受益或其他不符合继续研究的情形，须建议终止或暂停研究</p>
4	<p><b>知情同意：</b></p> <p>是否需要告知所有受试者</p> <p>是否需要修改知情同意书</p> <p>是否需要重新获得知情同意</p>

# 严重不良事件审查-审查决定

1	同意研究继续进行
2	要求修改方案和/或知情同意书
3	终止/暂停已批准的研究
4	对该SAE处理的意见/建议

# 严重不良事件审查-常见问题

- 递交时限的要求？ 本中心 vs. 其他中心
- 严重不良事件的相关性和是否预期，由谁负责判定？若PI判断与主审委员判断不一致该如何处理？
- 发生严重不良事件，研究者认为受试者应该退出研究，受试者不愿意，如何处理？
- 本中心发生的SAE，递交的初始报告、随访报告和总结报告是否都需及时完成审查？审查方式？如果已明确与试验无关，是否还需要对随访报告进行审查？

# 不依从/违背方案审查-法规依据

1

2003《药物临床试验质量管理规范》**第四十四条**：研究者不遵从已批准的方案或有关法规进行临床试验时，申办者应指出以求纠正，如情况严重或坚持不改，则应终止研究者参加临床试验并向药品监督管理部门报告

2

2010年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》**第四十二条**：不依从/违背方案的审查是指对临床试验进行中发生的不依从/违背方案事件的审查。伦理委员会应要求申办者和/或研究者就事件的**原因、影响及处理措施**予以说明，审查该事件是否影响受试者的安全和权益、是否影响试验的风险受益。

3

2016年《医疗器械临床试验质量管理规范》**第六十六条** 研究者应当严格遵循临床试验方案，未经申办者和伦理委员会的同意，或者未按照规定经国家食品药品监督管理总局批准，不得偏离方案或者实质性改变方案。但在受试者面临直接危险等需要立即消除的紧急情况下，也可以事后以书面形式报告。

# 不依从/违背方案审查-重点审查范围

1	受试者纳入不符合入选标准
2	受试者符合退出标准而未退出
3	接受了错误治疗和不正确的剂量
4	使用了研究禁止的伴随用药
5	违反GCP原则，可能对受试者权益/健康，研究科学性有显著影响
6	持续违背、方案规定的其他需要报告的内容

# 不依从/违背方案审查-报告要素

1	<b>事件发生原因</b> 研究程序相关原因 其他原因
2	<b>事件造成的影响</b> 对受试者安全/权益的影响 对研究科学性的影响
3	<b>对事件的处理措施</b> 对该事件的处理和补救措施 是否需要后续研究有整改措施 对研究者/受试者/其他相关人员的再教育

# 不依从/违背方案审查-审查要点

1	<p><b>受试者的权益与安全：</b></p> <p>是否给受试者造成了不必要的风险</p> <p>是否侵犯了受试者的知情同意权</p> <p>研究者关于受试者继续参加研究还是退出研究的决定是否合理</p> <p>该事件是否影响整个研究的风险/受益</p>
2	<p><b>对研究科学性的影响：</b></p> <p>是否影响研究数据的完整性、真实性</p> <p>是否影响研究结果的可靠性</p> <p>相应的数据处理措施能否满足研究的科学性的要求</p>
3	<p><b>改进措施：</b></p> <p>是否需要修改研究流程设计</p> <p>改进研究管理</p> <p>重新培训研究者/受试者/其他相关人员</p>

# 不依从/违背方案审查-审查决定

1	同意研究继续进行
2	要求修改方案和/或知情同意书
3	终止/暂停已批准的研究
4	对该事件处理的意见/建议

# 不依从/违背方案审查-常见问题

- 谁负责上报违背方案？报告的时限要求？
- 哪些违背方案应该进行伦理审查？审查方式？
- 研究结题报告审查时发现方案违背，如何进行审查？
- 对于违背方案的研究，什么情况下可以作出暂停/提前终止研究的审查意见？
- 谁负责对违规的研究者进行处理？
- CRA发现违背方案事件后需要递交总公司审核，审核之后才递交研究者和伦理委员会，是否合适？

# 暂停/提前终止研究审查-法规依据

1

2003《药物临床试验质量管理规范》**第三十一条**：研究者中止一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门，并阐明理由；**第四十一条**：申办者中止一项临床试验前，须通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并述明理由。

2

2010年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》**第四十三条**：提前终止试验的审查是指对申办者和/或研究者提前终止试验的审查。伦理委员会应要求申办者和/或研究者报告提前终止试验的原因，以及对受试者的后续处理，审查受试者的安全和权益是否得到保证。

3

2016年《医疗器械临床试验质量管理规范》**第七十六条** 临床试验机构和研究者发现风险超过可能的受益，或者已经得出足以判断试验用医疗器械安全性和有效性的结果等，需要暂停或者终止临床试验时，应当通知受试者，并保证受试者得到适当治疗和随访，同时按照规定报告，提供详细书面解释。必要时，报告所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理局。研究者接到申办者或者伦理委员会需要暂停或者终止临床试验的通知时，应当及时通知受试者，并保证受试者得到适当治疗和随访。

# 暂停/提前终止研究审查-审查范围

1	暂停/终止研究报告
2	临床研究小结
3	其他适用材料

# 暂停/提前终止研究审查-报告要素

1	暂停/终止研究的详细原因
2	研究所取得结果的总结
3	对受试者的善后措施

# 暂停/提前终止研究审查-审查要点

1

## 研究的风险与受益：

终止研究的程序是否合理

提前终止研究受试者的后续医疗与随访安排  
是否需要召回已完成研究的受试者进行随访  
其他需要保护受试者的措施

2

## 知情同意：

告知受试者研究的结果

需要告知的对象（已完成和/或在研受试者）

如何公开研究结果

# 暂停/提前终止研究审查-审查决定

1 同意暂停/提前终止研究

2 要求补充材料后再审

3 对处理措施的意见/建议

# 暂停/提前终止研究审查-常见问题

- 伦理委员会是否可不同意暂停/提前终止研究？
- 哪些人可提出暂停/提前终止研究？
- 项目暂停后的重新启动是否需要伦理委员会批准？

# 研究结题审查-法规依据

1

2010年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》**第四十四条**：结题审查是指对临床试验结题报告的审查。伦理委员会应要求申办者和/或研究者报告试验的完成情况，审查受试者安全和权益的保护。

# 研究结题审查-审查范围

1	结题报告表
2	研究完成报告
3	总结报告

# 研究结题审查-报告要素

1	研究开始和结束日期
2	入组、完成例数、提前退出例数、失访例数
3	安全性信息（严重不良事件和非预期严重不良反应例数、相关性判断、受试者转归情况）
4	对研究过程中伦理审查意见的执行情况
5	数据统计分析结果和研究结论
6	其他需要报告的信息

# 研究结题审查-审查要点

1

## 研究风险和受益：

是否按规定报告了严重不良事件

对伦理审查意见的执行情况

研究中的风险是否大于预期

其他保护受试者的措施

研究的受益是否符合预期

申办者/主要研究者公开研究结果的计划

2

**知情同意书：**如果方案规定需要将研究结果告知受试者，审查落实执行情况

# 研究结题审查-常见问题

- 研究结题了，对还需要治疗的受试者该做些什么？
- 研究结题审查时递交的是分中心小结，伦理委员会同意结题，后研究者又递交了总结报告，还需要受理吗？

# 复审

- 初始审查的复审
- 跟踪审查的复审

# 复审-法规依据

1

2016年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》**第八条** 伦理委员会的职责是保护受试者合法权益，维护受试者尊严，促进生物医学研究规范开展；对本机构开展涉及人的生物医学研究项目进行伦理审查，包括初始审查、跟踪审查和**复审**等

## 复审-审查范围

1	审查意见为作必要修正后同意
2	审查意见为修改后重审
3	不同意（研究者申诉）

## 复审-审查要点

1	<b>完全按伦理审查意见修改：</b> 根据原审查意见核对再次送审的文件，确认完全按照伦理审查意见进行了修改
2	<b>参考伦理审查意见部分修改：</b> 是否符合伦理审查意见的原则 是否符合公认的伦理原则
3	<b>不同意伦理审查意见的申述：</b> 以公认的伦理原则为依据全会充分讨论申述理由

## 复审-常见问题

- 伦理委员会秘书是否可以实施复审？
- 如果在复审过程中，研究者和申办者要修改方案如何处理？是批准后再提交修正案？

## 小结一 (重点关注)

不论在研究过程中、研究完成后，或在受试者退出或完成研究时，伦理委员会应重点关注非预期的、与研究相关的、新出现或增加受试者或他人的风险且需采取相应处理措施的问题，应督促研究者迅速向伦理委员会报告上述事件

## 小结二

- ✓ 明晰的递交要求及申请表格
- ✓ 跟踪审查管理是持续性评估风险/受益比是否改变，并关注试验进行中的实际操作问题
- ✓ 明确详细的审查意见与建议
- ✓ 及时通知，完整记录与归档
- ✓ 多中心临床研究，明确本机构伦理审查委员会的职责

创新

专业

精准

谢谢关注