

在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的 技术指导原则

2024年5月

目录

| | |
|-----------------------|----|
| 一、背景 | 1 |
| 二、开展罕见疾病药物 DCT 的基本原则 | 2 |
| 1. 以患者为中心 | 3 |
| 2. 切合目的 | 4 |
| 3. 基于风险的质量管理 | 4 |
| 三、关注数字健康技术的应用 | 5 |
| 四、罕见疾病药物 DCT 的设计与实施 | 6 |
| 五、DCT 元素的应用场景 | 8 |
| 1. 受试者远程招募 | 9 |
| 2. 电子知情同意 | 9 |
| 3. 远程访视与评估 | 10 |
| 4. 医患交流互动/患者教育 | 11 |
| 5. 受试者的安全性监测 | 12 |
| 6. 试验药物的直达和回收 | 13 |
| 7. 就近使用医疗资源 | 14 |
| 六、实施过程中需关注的问题 | 16 |
| 1. 预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道 | 16 |
| 2. 制定有效的风险控制计划 | 18 |
| 3. 关注合规性与数据安全 | 18 |
| 4. 关注数据可溯源性 | 19 |
| 5. 加强与监管机构的沟通交流 | 20 |

参考文献..... 20

一、背景

罕见疾病是发病率/患病率极低的一组疾病的统称。罕见疾病以遗传性疾病为主，多数在儿童期发病，具有发生率低、病死率较高等特点，且大部分罕见疾病尚缺乏有效的治疗手段，严重危及患者的生命健康。

罕见疾病药物临床研究存在诸多挑战：由于罕见疾病单病种人数少，患者居住分散，加剧了临床试验招募难度；试验流程复杂，访视方式多样，临床试验周期长，终点指标复杂，儿童人群需要特殊保护等等，进一步加大了罕见疾病药物临床试验难度。此外，一些罕见疾病患者的疾病症状严重，行动不便，限制了患者前往研究中心参与临床试验的意愿和能力。因此，探索更有利于患者参与的临床试验新模式将有助于提高罕见疾病药物研发效率。

去中心化临床试验（Decentralized Clinical Trials, DCT）是指在传统临床试验中心以外地点通过远程医疗和移动/本地医疗来执行部分或全部试验相关活动的临床试验。DCT可通过完全远程模式或者混合模式，结合应用数字健康技术（Digital health technologies, DHT），为罕见疾病药物临床试验提供更加灵活、可及的新方法、新路径。

利用 DHT 开展以患者为中心的 DCT，并在罕见疾病研究领域予以推广，将有助于患者更便利地参与药物临床试验，使患者更少地因地域限制而失去参与药物临床试验的机会；

有助于最大限度地保障比如生活在边远地区或存在读写障碍的患者参加药物临床试验的权利；有利于减轻受试者负担，增加受试者的代表性和多样性，提高受试者的参与度和依从性。这些优势，既保障了患者权益，增强了对受试者的保护，同时，对于本身患者少、临床试验招募困难的罕见疾病药物临床试验更是非常重要的助力。

本指导原则将结合罕见疾病特征，对罕见疾病药物临床研发过程中如何应用 DCT 提出建议，为罕见疾病药物研发中科学、规范地开展 DCT 提供参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。此外，DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法规，在实施 DCT 时，应确保符合相关法律法规的要求。

二、开展罕见疾病药物 DCT 的基本原则

无论是否采用 DCT 元素，均应遵循 GCP 的基本原则，即保护受试者的安全与权益，以及确保数据真实、可靠、可溯源。其中，保护受试者的安全与权益高于对其他因素的考

量。在罕见疾病药物临床研发过程中应用 DCT 元素不应增加受试者的安全性风险。

除遵循 GCP 基本原则以外，在开展 DCT 时还需有以下关注要点：（1）遵循“以患者为中心”的原则；（2）遵循“切合目的”的原则；（3）遵循“基于风险的质量管理”的原则。上述三项原则之间是相辅相成的关系：要实现“以患者为中心”，就需要做到“切合目的”，以患者需求为“目的”来进行 DCT 设计；做好“基于风险的质量管理”，保障临床试验质量，才能有效地实现“切合目的”。

1. 以患者为中心

“以患者为中心”是 DCT 设计与实施过程中的重要原则。在设计和实施 DCT 前，收集、倾听患者声音，了解特定的患者人群在参与药物临床试验中存在的难点与痛点，并以解决这些难点与痛点为目标而设计与实施 DCT，并可将这些信息作为临床试验关键质量要素之一，纳入罕见疾病 DCT 试验的全周期管理中。另一方面，需充分考虑受试者需求（例如，受试者有强烈的与研究者/研究医生面诊的沟通需求），不应为了降低临床试验的操作难度，或以损害临床试验质量为代价，而将必要的“中心化”临床试验流程/操作，改为“去中心化”。即使在 DCT 中，也应保障受试者权益。

此外，实施 DCT 不应增加参加临床试验机会的不平等性。技术和设备的可用性、参与试验数据收集的技能水平不

应成为研究参与者的排除标准，对于不具备相应设备或设备性能不达标的受试者，应该由申办者提供必要设备；同时要保障受试者不接受 DCT 元素（如远程知情同意）而选择传统临床试验模式的权利。

2. 切合目的

在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT，应符合“切合目的”（Fit for Purpose）的原则。DCT 元素的适用性取决于（包括但不限于）试验人群、罕见疾病、评估类型、试验药物的特性（包括其开发阶段）、目前对其疗效和安全性特征的了解，以及其安全性风险是否可控。

建议在临床试验规划阶段，对拟采用的 DCT 元素进行获益与风险评估。根据试验目的，并结合患者需求和试验药物特点，合理采用具备可行性的 DCT 相关元素，并对试验进行整体设计。

3. 基于风险的质量管理

鉴于当前对罕见疾病的认知相对于常见疾病存在明显不足，相关研究缺乏，建议当计划在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT 时，在试验开展之前就建立质量管理体系，及早针对已知/潜在风险制定应对措施；同时，申办方还需具备对发生未知风险进行及时监测和处理的能力。根据“质量源于设计”原则，建议申办方充分识别 DCT 模式和 DHT 应用过程中可能的关键质量要素变化，并对其进行获益风险评估和

风险管理。

三、关注数字健康技术的应用

DHT 是将现代计算机技术和信息技术应用于医疗过程的新型现代化医疗方式。在药物临床试验中，可通过应用移动医疗或远程监护设备，实现对受试者的治疗，或信息的远程收集。

在药物临床试验中使用 DHT 时，需要考虑罕见疾病受试者的实际情况和需求（年龄、健康状况、生活习惯和治疗目标等），选择符合目的、适合受试者使用的 DHT，且该技术需经过临床验证，以确保其安全性和有效性。在选择 DHT 设备时，还须考虑罕见疾病受试者的依从性，确保受试者对穿戴设备的使用意愿、接受程度并可正确使用。

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。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；应保证所采集自患者的数据的可溯源性；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。

在使用 DHT 收集数据作为终点时，需要仔细地计划和考虑，选择合适于目标受试者群体的 DHT，同时需要确保研

究终点经过全面而充分的验证。

当计划采用 DHT 收集的数据作为试验终点时，鼓励申办方从早期研发阶段即开展相关 DHT 验证工作，包括验证和确认 DHT 的性能，以确保其灵敏度、特异性、准确性、精密度，以及以该 DHT 在实践环境中所收集的数据作为试验终点的可行性与合理性。

四、罕见疾病药物 DCT 的设计与实施

为精巧地设计罕见疾病药物临床试验并保证试验的顺利推进，鼓励在试验方案设计之初，就进行 DCT 框架设计，即在了解罕见疾病患者需求的基础上，预先设计在临床试验中的部分/全部环节采用哪些 DCT 元素，之后按照该计划实施 DCT。

在罕见疾病药物临床试验设计中加入 DCT 元素需要仔细考虑目标适应症人群的独特需求。在设计实施框架时，可对以下要点（包括但不限于）进行考虑：

当在方案设计中计划利用 DCT 元素进行院外访视及数据采集时，如果涉及到采集与药物安全性和/或有效性评价相关的一些关键数据（如主要终点），需要预先进行充分评估和必要的验证，避免 DCT 的实施影响关键数据的质量。

选择符合研究目的的技术。例如，如果试验涉及可穿戴设备，则需确保该设备适合目标年龄组人群，且该穿戴设备

的应用是“切合目的”的。必要时，需在早期研究或者探索性队列中对所采用的技术进行验证。

确保语言通俗易懂，与受试者年龄、理解水平、教育程度匹配。由于罕见疾病中大多数涉及儿童患者，在开展儿科研究时，DCT 元素应根据目标年龄段患儿的语言和理解水平进行调整。不同年龄段的患儿可能具有各自独特的需求，可采用灵活的方法，协助患儿理解和参与临床试验，例如可以在电子知情同意中设计动画来帮助患儿理解知情内容。

确保数据质量。由于在罕见疾病药物临床试验中的样本量可能很小，因此单个数据的质量应予以特别关注，确保数据可靠。例如，当受试者接受使用就近医疗资源时，要确保受试者在研究中心以外所接受的医疗活动都能被合规地记录和追踪；再如，当受试者使用电子日志，可穿戴设备时，需尽可能提高受试者使用的依从性，确保数据能被持续、完整地采集等。

开发数字化试验终点。在方案的设计中可以考虑应用 DHT 采集的数据作为试验终点。在经过充分验证的前提下，通过 DHT 持续、精准地采集高质量的客观数据，可能用于支持试验药物的有效性和/或安全性评价。

应用 DHT 开展适应性设计的临床试验。通过应用 DHT，可以实现在罕见疾病药物临床试验中及时、持续地大量采集

临床试验数据，从而有助于采用适应性试验设计，提高设计灵活性，缩短试验时间，提高研究效率。

提供充分的培训。对临床试验参与的各方进行充分的培训将有助于保障临床试验质量。培训可考虑包含以下内容：

(1) 针对整体 DCT 设计和实施流程，以及预估的关键风险因素和应对措施的培训；(2) 针对 DHT 及设备 and/或软件的培训，通过集中培训和/或阅读操作手册以及模拟操作，保证各方熟练使用；(3) 针对数据安全和个人信息保护的培训；(4) 针对安全性监测的培训，尤其是在计划开展远程访视时，需对如何进行药物安全性监测、不良事件收集、受试者可采取的紧急救助方式进行培训。

需关注的是，DCT 实施计划涵盖但不仅限于所使用的 DCT 元素的总结、使用目的、设计依据、任务范围和场景、实施方案概要、项目涉及的设备、平台和软件、评估与验证的数据、数据管理和数据流程图、风险评估和风险控制措施、培训和沟通计划等，还应在研究方案概述以及其他相关文件内详述相关任务的职责分工、工作流程、项目实施的时间安排以及在试验中拟采取的行动。

五、DCT 元素的应用场景

DCT 为药物临床研发提供了全新的数字化模式。在罕见疾病药物临床研发中，DCT 可应用于以下场景：

1. 受试者远程招募

受试者招募是推进临床试验的瓶颈环节，在罕见疾病药物研发领域尤为突出。寻找合适的罕见疾病患者参与临床试验，不仅仅存在数量上的挑战，还涉及到患者对临床试验的理解和参与的意愿。DCT 在罕见疾病药物临床试验的受试者招募过程中，可考虑采用远程招募的形式让有需求的罕见疾病患者参与合适的临床试验，或可通过人工智能等技术加速罕见疾病药物临床试验受试者招募。

2. 电子知情同意

电子知情同意是指采用多元化电子媒体的电子系统和程序，包括采用文本、图形、音频、视频去传达与临床试验有关的信息并获得知情同意记录。从呈现形式上而言，电子知情同意包括采用电子化与纸质混合形式或完全电子化形式。从过程上而言，电子知情同意可在研究现场进行，也可以远程进行，通过电话、视频、线上会议等方式进行沟通。

当采用电子知情同意时，知情过程需被记录和归档存储，并确保可被溯源。

由于罕见疾病多发病于儿童期，因此在知情同意的过程中，采用多媒体交互模式，例如视频、音频、图表等方式，将更有利于儿童受试者的理解，帮助其充分知情。对于一些存在认知障碍（如神经发育相关的读写障碍）或书写障碍（如原发性遗传性肌张力不全）的罕见疾病患者，可以引入监护

人（代理人）等模式，以更好地保护受试者权益。

对于行动不便的罕见疾病受试者，通过远程化的知情同意方式，可以方便快捷地获知更新的知情同意书，并确保所有受试者都能及时地获知最新版本。

在使用电子知情同意时应避免电子设备和程序的使用给罕见疾病患者带来额外负担，需要确保程序的易用性和可及性，同时需要准备纸质知情以防受试者无法顺利操作设备。使用电子知情同意时，需预先进行评估和验证，对受试者做好使用说明介绍和必要的培训；在拟采用电子知情同意前，需充分告知受试者在电子知情的过程中所产生数据的采集范围，访问权限等，在知情同意过程中，确保数据安全性及受试者（包括其监护人）隐私信息受到保护。

3. 远程访视与评估

远程访视是指研究者及项目成员以在线方式，通过视频、音频或电话、即时通讯工具等，实时与患者进行互动，完成方案要求的访视系列流程。

远程临床试验访视是使试验更方便、使受试者更易参与的重要策略。药物临床试验是否适合完全使用远程访视或以混合试验方式进行访视，取决于评估流程和所需收集的数据。

当计划采用远程访视时，可能需要对研究者、受试者、监护人或照护者开展额外的、针对如何进行或参与远程访视的培训，以确保远程访视时所执行流程和数据信息收集方法

的一致性。计划远程临床试验访视或临床试验相关活动时，试验方案或者试验操作手册应规定何时适合与试验受试者进行远程访视以及何时应现场访视受试者。此外，试验方案还应规定如何评判和管理远程发现的不良事件；当通过多种途径报告不良事件时，还应制定程序来识别潜在的重复项。对紧急或需要现场关注的不良事件，方案应提供应对措施。研究者需确保远程访视病历记录的及时性与完整性。

罕见疾病药物临床试验终点的远程电子化临床结局评估是罕见疾病药物 DCT 的重要组成部分。通过 DHT 等方法实现测量的 eCOA 工具可以提供实时数据收集和监控，减少数据记录的错误和漏报，提高数据质量和完整性。

临床结局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）工具的开发包括开发新的 COA 工具、对已有 COA 工具进行翻译和/或文化调适、和对已有 COA 工具进行改进三种模式。由于罕见疾病药物研发的经验往往不足，缺乏可参考的既往案例，因此往往缺乏明确适用于该疾病患者群体的疗效终点。在开展远程评估或应用 eCOA 时，申办方需审慎考虑所应用/开发的 eCOA 工具的适用性。鼓励在药物研发早期开展 eCOA 的应用/开发，并适时恰当地延续至后续临床研究和关键注册研究中。

4. 医患交流互动/患者教育

医患交流互动/患者教育对于确保药物临床试验的成功

和受试者安全至关重要。利用 DCT /DHT，研究人员可更及时、更便利地提供药物临床试验相关的教育材料，以便向受试者充分解释试验的目的、过程、可能的风险和潜在获益，帮助受试者及其家庭了解临床试验的背景和重要性，获得更清晰、透明的信息。同时 DCT/DHT 所提供的更便捷的沟通方式，也有助于研究人员及时全面地倾听患者的声音，了解患者的需求并及时调整试验设计，促进罕见疾病患者及早参与到试验设计中。

在临床试验中向受试者（包括其家庭成员）提供更符合受试者需求的医疗咨询和监测，可有助于减少临床试验的受试者脱落。医患交互平台有助于研究医生进行远程咨询和随访，同时也可利用平台将患者端的数据智能映射到电子数据收集管理系统（Electronic Data Capture, EDC），协助形成完整的受试者数据链。

5. 受试者的安全性监测

一些罕见疾病的特定症状和对药物的反应可能需要更频繁和持续的监测。开展 DCT 进行安全性监测，申办方可使用 DHT 对受试者的安全性进行实时监测与报告，例如通过受试者的手机 APP、远程访视平台或可穿戴设备，实时采集受试者安全性数据并直接传递给研究者。

在开展 DCT 时，申办方需要制定明确的安全监测计划，以确保受试者的安全和权益，数据的准确性和及时性；研究

者负责做好受试者的安全监测。建议在计划中明确何时、在何种情况下以及如何收集、分析安全性数据（包括受试者报告不良事件的方式）。需注意的是，在计划开展 DCT 时，研究者需向受试者特别强调在何时/何种情况下，例如发生特定不良反应时，应该尽快就近就诊，避免延误对不良反应的诊治。

如果在 DCT 或试验药物使用期间出现重大安全性风险，申办方必须立即停止 DCT，并及时通知监管部门、伦理委员会以及所有研究者，予以谨慎和充分的评估后，再决定是否可继续临床试验。

6. 试验药物的直达和回收

罕见疾病受试者地理位置分布广泛，其中包括许多儿童患者，部分患者受疾病影响而行动不便，因此药物直达（Direct to Patient, DTP）和远程药物回收对于罕见疾病患者而言是一种便捷且利于减轻受试者（包括监护人）负担的药物管理方式。

在采用 DTP 时，需要充分考虑药物的类型和特性，例如，采用口服途径给药、保质期较长、常温储存的药物通常更适合采用 DTP；对于需要注射或低温保存的生物制品，需谨慎评估 DTP 的可行性；对于采用静脉输注等需要医护人员操作的给药途径的药物，在特定情况下，可以通过 DTP 方式结合上门访视/当地医疗机构访视的方式，在受试者家中/就近进行治疗给药。

在采用 DTP 前,研究者应确保受试者了解正确的用药和药品储存方式,并提前考虑特殊情形(如药物超温或用药错误)的应对方式;建议定期评估药物治疗依从性,并提前制定依从性不佳的应对处置计划。为确保药物管理的顺利执行,研究者和临床试验机构应明确药物管理计划,包括药物的配送、回收和安全处理,以及剩余药物的追踪和记录;同时预先对过程中可能发生的问题(如发生超温)提出处理预案;此外,还需定期对药物管理计划的执行情况进行评估。

为了确保试验药物质量,需要建立全流程的质量控制体系,包括温度控制、药物监测、破损药物处理等。对于 DTP 订单,应实施处方、确认、取药、发药、运输、签收、服药要求、受试者服药依从性跟进以及药物返还和销毁等全方位的质量控制措施。对于需要温控运输的药物,应建立实时温度监测系统,确保运输安全。

7. 就近使用医疗资源

上门医护或在居住地附近就医会为罕见疾病患者提供更多便利,这对于儿童、老年、行动不便或存在免疫缺陷的患者尤为重要。

上门医护或居住地附近医护涉及多个场景,包括访视、生物样本采集、护理、给药与药品回收和仪器维护等多个方面。在采用上门或居住地附近访视和护理时,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，均经过相应资质评估和认可，有能力执行临床试验相关职责和功能。相关人员应具有相应专业资质并接受培训。在研究者认为必要时，研究者/申办方可提供培训和指导，确保相关人员了解临床试验的要求和标准。不论采用何种访视和护理方式，其诊疗及检查检验结果应及时传输给研究者以进行充分地评估，避免受试者承担不必要的风险。

如在家中或居住地附近进行采样,需严格遵照实验室手册或者采集方案进行操作，确保样本采集质量，明确样本类型，采集时间和采集技术。对于需要温度控制的样本，应在适当的温度条件下进行运输，以保持样本的完整性。建立监测系统，追踪样本的位置和状态，以确保安全性。

在制定上门或居住地附近医护计划时，方案中须清晰明确每次访视的安排，确保其合理性和有效性。对于一些需要医护人员操作的药物，在特定情况下，可以通过结合 DTP 和上门给药的方式，在受试者家中进行治疗给药。为了确保受试者的安全，建议在给药后进行必要的观察，并进行随访，以监测他们的状态。

需注意的是，并不是所有临床试验均适合使用就近的医疗资源开展。例如，当试验药物采用静脉输注给药时，虽然从提高便利性角度出发，可考虑使用就近医疗资源，但由于静脉给药方式可能容易发生起病更急、进展更快、更严重的

不良反应（如输液反应），因此在其安全性特征未经充分暴露的情况下，可能不宜采用上门医护或在居住地附近就医的方式；如果是已上市产品开展临床试验以增加适应症的情形，考虑到临床实践中对该产品已有一定的使用经验，此时则可考虑使用就近医疗资源。再如，对于口服给药途径的试验药物，在其安全耐受性尚未被充分了解的早期临床试验阶段，一般不宜采用就近医疗资源的方式；当早期研究显示试验药物的治疗窗较宽，剂量限制毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）剂量较高，所接受的治疗剂量与 DLT 剂量/最大耐受剂量（Maximal Tolerable Dose, MTD）之间存在较广安全窗时，则可能适合采用上门医护或在居住地附近就医的方式。

六、实施过程中需关注的问题

当前 DCT 在我国药物注册临床试验中的应用经验有限。作为一种新兴的临床试验模式，在 DCT 的实施过程中，须关注其可能带来的未知风险，以便在保障受试者的安全与权益、保证数据可靠性的基础上，充分发挥新技术、新方法的优势，促进、推动创新性的罕见疾病药物研发。

在罕见疾病药物临床研发中实施 DCT 时，建议申办方关注以下问题（包括但不限于）：

1. 预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道

应用 DCT 模式开展罕见疾病药物临床研发时，申办方、临床研究机构与研究者、伦理委员会等临床试验各方需履行

GCP 以及其他法规文件规定的职责义务。

当开展 DCT 时还可能涉及众多 DCT 服务供应商、当地医疗资源（包括就近医疗机构和上门医护）等相关方，当药物临床试验在研究中心以外开展和/或有其他服务供应方参与时，须在临床试验开始前明确申办方、研究者和任何其他各方的具体职责。研究者对执行所授权活动的人员或相关方进行适当监督，以确保试验参与者的权益、安全和健康以及数据的可靠性。

申办方在 DCT 中的职责与传统的基于研究中心的临床试验相同，协调与管理临床研发过程中的 DCT 活动，为各个 DCT 元素建立可行的操作流程；申办方可采用适应的措施确保参与患者的多样性，制定科学的数据管理计划（Data Management Plan, DMP），确保数据的可靠和稳健，在试验方案中描述如何实施 DCT 的相关操作。

在药物临床试验中，研究者承担受试者医疗护理和安全的责任；申办方承担对临床试验的实施进行充分监督的责任。在 DCT 中，研究者和申办方在履行职责的过程可能存在挑战，因此须预先建立所有相关方之间（包括受试者、研究者、申办方和任何服务供应商）有效的沟通渠道；所有相关方均应随时了解和履行其与临床试验实施相关的职责和信息；须预先制定紧急情况下的有效沟通计划，以便所有相关方可以及时共享信息并迅速应对紧急情况。申办方须在临床试验开

展前确保受试者已充分了解研究中的沟通途径和联系方式（例如，发生紧急医疗事件时的联系人，发生器械故障、远程访视问题等时的联系人）。

2. 制定有效的风险控制计划

在计划开展 DCT 时，可能存在 DCT 相关的潜在风险和挑战。例如，如何保障数据的完整性、隐私和安全，以及如何开展远程数据收集和监控管理等。

在计划实施 DCT 时，建议申办方进行全面的风险评估，识别 DCT 中与数据质量、隐私和安全相关的潜在风险，建议制定应急预案，以尽量降低相关风险（例如 DHT 故障可能导致数据丢失或损失、计划访视的中断）的影响，并确保对患者安全的影响降至最低。

若出现 DCT 计划或实施过程变更，应该描述和记录在研究过程中出现变更的时间和原因、决定变更的过程、负责变更的个人或群体，以及进行变更后对试验的影响和后续行动计划。

3. 关注合规性与数据安全

DCT 采用新方法、新模式，涉及受试者个人隐私保护、数据安全及其他合规问题，需在传统临床试验实施基础上，对 DCT 流程进行特别考量。

DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法规，在实施 DCT 时，应确保符合相关法律法规的要求。在符合法律法规的前

提下，根据临床试验需求进行必要的授权，例如在 DCT 中，若需要委托服务供应商提供 DTP 服务，需要研究机构和研究者向 DTP 服务供应商授权；当计划使用就近医疗资源时，需确认其资质，必要时通过研究者对当地或上门医疗服务提供者进行授权，以确保其能够提供符合方案规定和标准的医疗服务；再如在进行远程电子知情同意时，需要受试者提供电子签名。

在使用 DHT 相关工具（例如远程医疗、实时视频会议、电子健康记录、可穿戴设备）时，需关注是否与数据隐私安全法律法规存在冲突，实施数据安全和隐私保护措施，以确保受试者个人信息的安全和隐私。

4. 关注数据可溯源性

在 DCT 的实施过程中，申办方需关注并确保所产生的数据被良好、真实、完整地记录，且可被溯源。

申办方应对 DCT 系统的源数据、源文件在试验实施前进行明确定义，必要时可与研究机构/研究者协商确定或与药审中心进行沟通。申办方、临床研究机构/研究者、服务提供商、受试者等各相关方均应对各自所涉及的源数据、源文件进行良好的记录和保存。DCT 系统的源数据、源文件应当能够充分地重建和评价临床试验相关过程，反映受试者保护、方案执行、数据记录、结果报告等方面情况，在需要时以供查阅，以满足监查、稽查和检查的需要。

临床试验必备文件的管理应遵循 GCP 和相关法律法规的要求，保证保存的必备文件的完整、可读，并应监管机构的要求可直接查阅。

5. 加强与监管机构的沟通交流

在新技术、新方法的实施过程中，特别是在早期实施阶段，由于缺乏相关经验，可能存在一些未知风险，因此建议申办方在计划将 DCT 元素及 DHT 纳入临床开发计划中时，及早与药审中心进行沟通交流，并在整体的实施过程中，与药审中心保持密切的沟通。

当在临床试验中采用新技术、新模式等相关元素时，申办方应在方案中阐述其必要性、科学性、可行性，并与药审中心形成共识。药审中心鼓励申办方继续探索和开发多方合作的新研究方法，实施的新技术，以支持以患者为中心的罕见疾病药物研发。

参考文献

- 1.丁洁,王琳.中国罕见病研究报告(2018)[R].北京:中国医药科技出版社,2018.
- 2.张抒扬,董咚,李林康,等.2020中国罕见病综合社会调研[M].北京:人民卫生出版社,2020.
- 3.中国罕见病联盟.罕见.数读[R].北京:中国罕见病联盟,2020.

- 4.李高扬.远程智能临床试验蓝皮书.DIA 中国数字健康社区蓝皮书专家组. 7
- 5.Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. et al. What role can decentralized trial designs play to improve rare disease studies. *Orphanet J Rare Dis* 17, 240 (2022).
- 6.FDA. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices. Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders DRAFT GUIDANCE [EB/OL]. [2023-05-03].<https://www.fda.gov/media/167696/download>
- 7.EMA. Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials [EB/OL]. [2022-12-14]. https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en
- 8.Inan OT, etc. Digitizing clinical trials. *NPJ Digit Med*. 2020 Jul 31;3:101. doi: 10.1038/s41746-020-0302-y.
- 9.LIU C, YUAN C, BUTLER A M, et al. DQueST: Dynamic questionnaire for search of clinical trial[s J].*J Am Med Inform Assoc*, 2019, 26(11) : 1333 - 1343.
- 10.Ghadessi, M. et al. Decentralized clinical trials and rare diseases: a Drug Information Association Innovative Design Scientific Working Group (DIA-IDSWG) perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 18, 79 (2023).

12. Garcia-Gancedo, L. et al. Objectively Monitoring Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Symptoms During Clinical Trials With Sensors: Observational Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 7, e13433 (2019).
13. Cialone, J. et al. Quantitative telemedicine ratings in Batten disease: Implications for rare disease research. *Neurology* 77, 1808–1811 (2011).
14. Defer, G. et al. Adverse Drug Reaction Reporting Using a Mobile Device Application by Persons with Multiple Sclerosis: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Drug Saf* 44, 223–233 (2021).
15. FDA. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 3: SELECT, DEVELOP OR MODIFY FIT-FOR-PURPOSE CLINICAL OUTCOME ASSESSMENTS, October, 2018
16. Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. & Reites, J. What role can decentralized trial designs play to improve rare disease studies? *Orphanet J Rare Dis* 17, 240 (2022).
17. 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心关于发布《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试

行)》的通过(2023年第44号)[EB/OL].(2023-07-27).
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd>

18.Thorpe, K.; Fettiplace, J.; Gorey, C.; Kang, E. G.; Madden, K.; Bhat, S.; Zhang, S.; McLaughlin, M. M..Decentralized Clinical Trial (Dct) Design with the Potential to Improve Patient Recruitment and Retention in Glisten: A Phase 3 Study of Limerixibat for Cholestatic Pruritus in Patients with Primary Biliary Cholangitis (Pbc). Hepatology ; 76(Supplement 1):S1479, 2022.