·药物临床试验规范与进展专栏·

新型冠状病毒肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验受试者的随访分析

李　丹,刘晓红,卢冬青,见　康
(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所国家药物临床试验机构,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142)

[摘要]　**目的**:分析新型冠状病毒肺炎疫情下我院抗肿瘤药物临床试验受试者的随访变化。**方法**:依据院内临床试验工作指南,制定抗肿瘤药物临床试验分类措施,收集疫情下2020年2月3日至4月30日及5月6日至29日受试者的随访状况,使用EXCEL及SPSS 22.0进行数据录入和分析。**结果**:抗肿瘤药物临床试验进行中项目共32项,2020年2月3日至4月30日计划随访1 049人次,实际来院随访为658人次,占比62.73%。其中口服药随访率93.33%,口服药联合非口服药随访率87.73%,而非口服药随访率为70.71%。2020年5月,受试者实际来院随访升至88.97%,而延期用药人次数、外院检查人次数及未用药人次数占比降低。**结论**:疫情对于抗肿瘤药临床试验的随访短期内产生了较大影响,但未造成持续影响。相关随访措施的制定一定程度上改善了受试者的随访率。对于受影响的受试者人群还需要进一步分析,以更好指导后续的紧急事件下的受试者随访工作。

[关键词]　新型冠状病毒肺炎;抗肿瘤药物临床试验;受试者;随访
[中图分类号]　R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)12－1099－04

Analysis of follow-up for subjects of anti-cancer clinical trials under COVID-19

LI Dan, LIU Xiao-hong, LU Dong-qing, JIAN Kang
(*Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, National Drug Clinical Trial Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing* 100142, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To analyze the follow-up changes of subjects of anti-cancer clinical trials in our department under the COVID-19 epidemic situation. **Methods**: The clinical trials were classified. The follow-up status of subjects in our department from February 3 to April 30 and May 6 to 29, 2020 was collected, and the data were input and analyzed by Excel and SPSS 22.0. **Results**: There were 32 anti-cancer clinical trials in our department. From February 3 to April 30, 2020, 1 049 person times were planned to be followed up, and 658 person times were actually followed up, accounting for 62.73%. The follow-up rate of oral drugs was 93.33%, that of oral drugs combined with non-oral drugs was 87.73%, and that of non-oral drugs was 70.71%. In May 2020, the actual follow-up rate of subjects on site rose to 88.97%, while the number of delayed drug users, the number of external hospital inspectors and the number of non-drug users decreased. **Conclusion**: The epidemic situation had a great impact on the follow-up of anti-cancer clinical trials in a short time, but did not cause a sustained impact. The establishment of relevant follow-up measures improved the follow-up rate of subjects to some extent. For the affected subject population, further analysis is needed to better guide the follow-up work of subjects under emergency.

[**Key words**]　COVID-19; anti-cancer clinical trial; subjects; follow-up

2020年1月新型冠状病毒肺炎作为一种强传染性的呼吸道传染病,被国家纳入乙类传染病,按照甲类管理[1]。各地纷纷一级响应,我院药物临床试验机构随后制定了《重大突发公共卫生事件一级响应下的北京大学肿瘤医院临床试验相关工作指南》[2]。肿瘤患者面临着免疫力低、对各种病原体的易感性增加[3]同时又需要抗肿瘤治疗以避免疾

[作者简介]　李丹,女,主管护师,主要从事药物临床试验及研究护士相关研究。E-mail:lidanbelindar@163.com。

病进展的两难境地,该指南的提出,意在保护肿瘤受试者免受感染的前提下,尽量满足受试者的用药,最大限度减少方案违背,保证临床试验的数据收集及质量。本文旨在报道疫情下,2020 年 2 月 3 日至 4 月 30 日及 5 月 6 日至 29 日抗肿瘤药物临床试验受试者的随访变化,以期为后续公共卫生紧急状况下,如何更合理安排临床试验受试者随访提供依据。

资料与方法

1 资料来源

参考我院《临床试验相关工作指南》,制定科内临床试验分类措施,最终收集 2020 年 2 月 3 日至 4 月 30 日及 5 月 6 日至 29 日北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤科现行的有受试者用药随访的抗肿瘤药物临床试验的实际随访情况。

2 方法

2.1 制定科内临床试验分类措施 以尊重受试者意愿为前提,① 受试者居住地为本地的,尽量来院随访。② 口服药临床试验,受试者在当地完成试验方案要求检查,经研究者审阅同意后,邮寄药物给受试者。③ 非口服药临床试验,受试者用药时间大于 1 年且既往肿瘤评估疗效稳定的患者,暂缓用药,按照试验方案要求在当地完成检查,不适随诊;受试者用药时间小于 1 年的,遵照当地防疫政策的同时,鼓励来院随访,申办方提供适当的隔离期补助或承担隔离期间发生的费用。④ 口服药联合非口服药临床试验,首先保证受试者口服药的使用。⑤ 受试者使用试验药物中有已上市药物的,可在当地购买,研究者联系当地医院给予治疗,后续给予费用报销。以上具体的措施均与申办方进行沟通,并获得同意。对于口服药的邮寄,需留存相关快递文件及受试者确认文件;需要提供相关补贴或报销的试验,将签署相关试验协议,以便后续报销;确认不能用药的受试者,为此次用药脱落,后续按照试验方案流程继续随访。

2.2 数据收集及分析 查阅文献,并参考试验相关流程,制定数据收集的内容,涵盖 2020 年 2 月 3 日至 4 月 30 日及 5 月 6 日至 29 日的计划来院随访人次数、实际来院随访人次数、延期用药人次数、未用药人次数、行外院检查人次数、邮寄药物人次数、外院使用已上市药物人次数、发生药物相关严重药物不良反应(SAE)人次数、因疾病进展出组人数、新入组人数等。采用 EXCEL 进行数据采集及整理,使用百分率(%)进行统计描述,使用 SPSS 22.0 进行均数及中位数描述。

结 果

1 抗肿瘤药物临床试验状况

抗肿瘤药物临床试验状况见表 1。科内现行的有受试者用药随访的抗肿瘤药物临床试验共 32 项,其中口服药试验 7 项(占 21.88%),口服药联合非口服药试验 7 项(占 21.88%),非口服药试验 18 项(56.25%),非口服药及联合试验中受试者用药时间大于 1 年的项目有 4 项(12.5%)。32 项临床试验中 2 周用药方案的有 18 项(56.25%),3 周用药方案的有 6 项(18.75%),4 周用药方案的有 6 项(18.75%),其他(口服药试验访视频率大于 4 周)有 2 项(6.25%)。Ⅰ期临床试验 4 项(12.5%),含有已上市药物的临床试验有 13 项(40.63%)。在组人数共 267 人。疫情期间无肿瘤受试者及医务人员感染。

表 1 抗肿瘤药物临床试验状况

试验项目分类	数量/项	试验项目分类	数量/项	试验项目分类	数量/项
口服药	7	2 周用药方案	18	Ⅰ期项目	4
非口服药	18	3 周用药方案	6	含上市药物试验	13
口服药联合非口服药	7	4 周用药方案	6		
		其他	2		
合计	32		32		17

2 抗肿瘤药物临床试验受试者随访状况

抗肿瘤药物临床试验受试者随访状况见表 2。2020 年 2 月 3 日至 4 月 30 日计划随访 1 049 人次,实际来院随访为 658 人次,占比 62.73%。其中口服药临床试验实际来院随访率为 33.33%,加上邮寄药物人次数后,随访率为 93.33%。口服药联合非口服药临床试验实际来院随访率为 58.64%,加上邮寄药物人次数后,随访率为 87.73%。而非口服药临床试验实际来院随访率为 67.52%。排除受试者用药均大于 1 年的项目,非口服药的实际来院

随访率为70.71%。延期用药人次数及外院检查人次数占计划访视总数的15.44%和16.40%。2020年5月6日—29日,单月计划随访272人次,实际来院随访242人次(占88.97%),延期用药人次数及外院检查人次数占计划访视总数的8.09%和6.25%。

表2 疫情下科内抗肿瘤药物临床试验受试者随访状况

时间	项目	计划访视人次数	实际来院人次数	延期用药人次数	外院检查人次数	外院使用上市药物人次数	邮寄药物人次数
2020年2月3日—4月30日	口服药	90	30	0	58	0	54
	非口服药	739	499	122	31	12	0
	口服药联合非口服药	220	129	40	83	8	64
	非口服药(排除用药大于1年的项目)	693	490	118	24	12	0
	合计	1 049	658	162	172	20	118
2020年5月6日—5月29日	合计	272	242	22	17	0	8

3 疫情下受试者发生SAE及出组、入组状况

2020年2月3日—4月30日,有210人次未用药,占计划访视人次数的20.02%,发生药物相关SAE的8人次。2020年5月6日—29日,有14人次未用药,占计划访视人次数的5.15%,发生药物相关SAE共5人次。2020年2月3日—5月29日因肿瘤疾病进展出组92人,其中22人为未用药患者,占比为23.91%。进一步评估患者因疫情停药导致疾病进展出组情况,有15人平均停药时间为超过计划用药时间51.3 d(17~112 d)。2020年2月3日—4月30日,40人疾病进展肿瘤评估为来院评估,占比57.14%,5月6日—29日,17人疾病进展肿瘤评估为来院评估,占比77.27%。2020年2月3日—4月30日期间共入组22人,平均每月入组约7人,5月6日—29日单月入组19人。具体见表3。

表3 疫情期间发生SAE及受试者出组、入组状况

时间	项目	未用药人次数	发生药物相关SAE人次数	疾病进展出组人数	未用药人数	本院评估人数	新入组人数
2020年2月3日—4月30日	口服药	0	5	15	0	4	1
	非口服药	128	2	44	11	31	16
	口服药联合非口服药	82	1	11	6	5	5
	非口服药(排除用药大于1年的项目)	102	2	43	10	31	16
	合计	210	8	70	17	40	22
2020年5月6日—5月29日	合计	14	5	22	5	17	19

讨 论

1 疫情对于抗肿瘤临床试验的随访短期内产生了较大影响,未造成持续影响

2020年5月6日—29日较2月3日—4月29日的受试者实际来院随访率升高,单月入组人数增加,而延期用药人次数、外院检查人次数及未用药人次数占比降低。这可能是由于疫情初期,对于疾病的了解较少,为了延缓疾病传播,减少医疗挤兑,各地纷纷采取了严格的防疫措施,切断传播途径,保护易感人群。2020年2月14日,北京出台“即日起,所有返京人员到京后,均应居家隔离或集中观察14 d”的政策[4]。正是基于此,5月疫情控制见成效,北京自2020年4月30日0时起,将突发公共卫生事件一级响应调整为二级,并相应调整相关防控策略。对国内低风险地区进京出差、返京人员,不再要求居家隔离观察14 d[5]。受试者逐步回归试验随访正轨,使得实际来院随访率上升。6月在北京遭遇了小规模疫情反复时,受试者实际来院随访率较5月没有下降,且未造成受试者及医务人员感染。这可能是由于前期抗疫经验及后期实施“精准抗疫”措施的结果。本研究中的疫情初期受试者的随访率较蒋云等[6]和朱松林等[7]报告的访视结果偏低,但与5月受试者的随访率相比,结果差异不明

显,这可能是由于两者对于抗肿瘤临床试验的分类有差别,且本文主要统计的为正在用药的受试者试验。而且随着近几年抗肿瘤免疫治疗的快速发展,科内多为免疫或免疫联合靶向相关试验,而免疫治疗多为静脉给药方式,用药方案也多为 2 周或 3 周用药,这为疫情下临床试验受试者的定期随访增加了难度。

2 疫情下对临床试验及受试者实施分类管理有助于提升临床试验的随访

针对口服药及含有口服药的联合试验,使用当地医院检查、研究者审阅、邮寄药物的方式明显提升了受试者的随访率,且避免了受试者感染的风险,保证了受试者抗肿瘤药物的使用,这与众多其他疫情期间针对口服药试验的策略相一致[6-9]。在疫情期间,入组口服药或口服药联合非口服药的所有受试者,均接受了邮寄的试验药物,并保留相关邮寄资料,同时研究者对于受试者在外院的检查均进行了评估,有个别受试者因不良事件停药,待恢复后继续用药,未因停药造成相关的严重不良事件。

对于用药时间大于 1 年且肿瘤疗效评估稳定的受试者,可考虑暂缓用药,并告知在当地进行检查以及时关注疾病状态。薛侃等[10]研究表明一定限度内的治疗等待通常不会对疗效造成本质影响,同时作为免疫治疗,治疗大于 1 年后继续用药较 1 年固定剂量给药带来的获益较大,虽暂缓用药,其抗肿瘤效应可能持续存在[11]。

对于受试者试验药物涵盖已上市药物的临床试验,占比虽然为 40.63%,但仅约 20 人次在当地用药。这可能是由于临床试验的严格要求,药物的使用需按照试验方案流程进行,且需要与申办方各方沟通协调,研究者与当地医生紧密联系和沟通,以保证患者用药安全。如已上市试验药物没有在当地销售,这一措施也无法实现。蒋云等[6]的报告中也提到使用已上市试验药物的一些要求,但未报告最终实际情况。

3 受试者外院随访数据的采集有助于受试者的安全及试验数据的完整性

2020 年 2 月 3 日至 4 月 30 日,有约 16.40% 的受试者在当地进行了试验方案要求的相关检查,同时,这些数据也将作为有效的试验数据录入电子系统,这些措施一定程度上减少了数据的缺失。在报告的 13 例 SAE 当中,均为受试者发生的院外 SAE,未造成 SAE 的报告延迟及漏报,保证了对于受试者安全性的关注。而对于因持续未用药导致疾病进展出组的受试者,2020 年 2 月 3 日至 5 月 29 日共 15 例,其中 1 例因疾病进展导致死亡上报 SAE,考虑与试验药物肯定无关。15 例受试者平均停药时间为超过计划用药时间(51.27 ± 25.35) d,中位数 45 d,而这些受试者的具体情况比如疾病情况、入组临床试验、用药期间评估疗效、用药周期数等还需进一步分析,以更好指导突发公共卫生事件时,哪类受试者需尽量按照方案要求进行用药,以避免用药延迟导致疾病进展。

突发公共卫生事件对抗肿瘤药物临床试验带来了较大短期影响,但未持续。在保护肿瘤受试者免受传染的同时,保证临床试验的质量、为受试者提供试验药物治疗是一项挑战。我们还需要进一步分析因疫情持续未用药导致疾病进展的受试者人群特征,以更好地筛选高危人群,结合具体的临床试验,科学、合理安排受试者的随访,既保护受试者参与临床试验的权益,又避免其受到公共紧急事件的影响。

[参 考 文 献]

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国务院新闻办公室 2020 年 5 月 15 日新闻发布会文字实录[EB/OL]. (2020)[2020-06-22]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202005/68e05a8886854eeb9b5132d1585c5cf0.shtml.

[2] 重大突发公共卫生事件一级响应下的北京大学肿瘤医院临床试验相关工作指南[EB/OL]. (2020-01-27)[2020-06-22]. https://mp.weixin.qq.com/s/D1HE39VWwqLDxG-qFNyeyg.

[3] RAPOPORT BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia[J]. *Semin Oncol*, 2011, 38(3): 424-430.

[4] 返京人员隔离 14 天是根据北京防控工作需要出台的政策[EB/OL]. (2020)[2020-06-22]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658585634042462545&wfr=spider&for=pc.

[5] 4 月 29 日疫情防控和复工复产最新消息[EB/OL]. (2020-04-29)[2020-06-22]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-04/29/content_5507540.htm.

[6] 蒋云, 刘小保, 汤清涛, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验中受试者访视管理的紧急应对[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(Suppl 1): S11-S15.

[7] 朱松林, 衡建福, 肖亚洲, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验数据问题和统计分析思考[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(Suppl 1): S27-S31.

[8] 刘小保, 高素彬, 衡建福, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验现状与紧急应对策略[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(Suppl 1): S2-S10.

[9] 陈雪, 邓俊, 邹敏, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验研究者的职责[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(Suppl 1): S42-S47.

[10] 薛侃, 李子禹, 吴舟桥, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间胃癌患者的院外管理策略[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(3): 239-243.

[11] REMON J, MENIS J, ASPESLAGH S, *et al*. Treatment duration of checkpoint inhibitors for NSCLC[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10): 835-837.

编辑:杨青/接受日期:2020-09-25