·临床研究·

新型冠状病毒肺炎疫情期间临床试验工作现状的调查与研究

朱晓芳,戴　建,刘灵烨,朱静静,鲁　萌,王璐璐,朱　青,王　健
(南京大学医学院附属鼓楼医院国家药物临床试验机构,南京 210008)

[摘要]　新型冠状病毒肺炎疫情蔓延下,临床试验工作的节奏遭受巨大挑战,南京大学医学院附属鼓楼医院基于疫情期间临床试验工作指引和相关法规,通过设计调查问卷,调研临床试验工作开展现状并进行分析,对在研项目的研究者、临床监查员(clinical research associate,CRA)、研究协调员(clinical research coordinator,CRC)、试验管理人员进行调研。调查显示,大多数研究人员认为临床试验进度受影响(68.24%),非口服药临床试验影响较大(69.96%),主要表现在恶性肿瘤项目(88.2%),试验过程中访视超窗影响最为明显(92.7%),并且受试者担忧疾病恶化(78.97%),邮寄药物存在药物超温的风险(60.09%),试验数据及时性(89.09%)和完整性(79.61%)最受影响。因此,完善临床试验应急机制,加强试验监管,实现临床试验数据共享和全程信息化管理,是临床试验机构将探索的一种新的工作模式。

[关键词]　新型冠状病毒肺炎;临床试验;数据共享;工作现状调查;临床试验调查与研究
[中图分类号]　R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)01-0050-05

Investigation and research on the state of clinical trials during epidemic period of COVID-19

ZHU Xiao-fang, DAI Jian, LIU Ling-ye, ZHU Jing-jing, LU Meng, WANG Lu-lu, ZHU Qing, WANG Jian
(*National Drug Clinical Trial Institution of the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School*, *Nanjing* 210008, *China*)

[**Abstract**]　With coronavirus disease 2019 (COVID-19) spreading, the rhythm of clinical trials has been challenged. Based on the guidelines and relevant regulations of clinical trials during the epidemic period, the Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University School of medicine has designed a survey to investigate the current situation of clinical trials. Association, CRA, clinical research coordinator (CRC), and test managers were involved in the research. According to the survey results, most researchers reflected that the progress of clinical trials was affected (68.24%), and the clinical trials of non-oral drugs were greatly affected (69.96%), which was mainly manifested in the malignant tumor project (88.2%), during the trial, the most obvious influence is 92.7% for out of visit window, and the subject worrying about the deterioration of disease (78.97%), the risk of drug overtemperature exists in mailing drugs (60.09%), and the number of trials timeliness (89.09%) and integrity (79.61%) were the most affected. Therefore, it is a new working mode for our clinical trial institutions to improve the emergency mechanism of clinical trials, strengthen the supervision of trials, and realize the sharing of clinical trial data and the whole process information management.

[**Key words**]　coronavirus disease 2019; clinical trial; data sharing; work status survey; clinical trial survey and research

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-19,以下简称新冠肺炎)疫情发生以来,国家积极开展防疫控制措施。目前,疫情已在全球范围蔓延,临床试验工作的开展同样也遭受到强烈的冲

[基金项目]　多学科联动的心衰患者信息化延续护理方案的构建与应用课题资助项目(NDYG2019014)
[作者简介]　朱晓芳,女,硕士研究生,主要从事临床试验管理工作。E-mail:13611575453@163.com。
[通讯作者]　王健,男,硕士研究生,主要从事科研管理工作。E-mail:13809005974@163.com。

击,临床试验管理规范国际通用准则(ICH-GCP)对临床试验数据管理质量提出了数据的追溯性、清晰性、及时性、原始性和准确性原则[1],在如此严峻形势下,虽然,机构一方面保证疫情防控下试验工作安全和规范开展,另一方面仍然要保证临床试验质量不受影响,但是,临床试验原始数据的采集和管理环节仍不免受到了重创。本文通过调研新冠肺炎疫情期间南京大学医学院附属鼓楼医院临床试验工作开展现状,总结临床试验工作开展现状的问题和难点,并分析临床试验研究者、临床监查员(clinical research associate,CRA)、研究协调员(clinical research coordinator,CRC)、机构和伦理管理人员对医院临床试验工作的建议和意见,在保障疫情期间受试者合法权益以及临床试验质量高效、科学、规范的前提下,为今后临床试验信息化发展和管理提供有效的参考依据和指导。

方　　法

1　研究对象

南京大学医学院附属鼓楼医院是一家集医教研为一体的综合性三级甲等医院。先后多次通过国家药品监督管理局组织的国家药物临床试验机构复核和专业资格认定、并提交医疗器械临床试验机构备案和干细胞临床研究机构备案。主要承担Ⅰ~Ⅳ期药物临床试验、医疗器械和诊断试剂临床试验。目前,在研临床试验项目共计200余项,本次研究调查对象为承担在研项目的研究者、CRA、CRC、机构伦理管理人员。

2　研究方法

2.1　调查问卷　依据《中华人民共和国药品管理法》[2]、《药品注册管理办法》[3]、《药物临床试验质量管理规范》[4]、《临床试验数据管理工作技术指南》[5]和2020年2月25日,国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制科研攻关组发布《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》[6]设计调查问卷。调查研究的内容包括3方面:① 研究人员基本情况。② 疫情期间临床试验工作开展现状的调查。③ 研究人员对医院临床试验发展规划的意见和建议。调查问卷以问卷星软件进行发放、回收,采用不记名方式进行填写,发放466份问卷,回收450份,回收率96%。

2.2　统计学方法　运用SPSS 21.0进行数据整理和分析处理,具体来说,对整体情况描述性统计,定性资料以频数和构成比进行描述。

结　　果

1　研究人员基本情况

调查显示,绝大部分研究人员为女性,从年龄上来看主要是中青年25~30岁(57.51%),在我院承接项目数量多在2~3个(37.12%),工作年限在1~5年居多(42.92%~36.7%),工作人员中大多数为护理(43.35%)和药学(40.99%)专业背景,学士学历占72.75%,初中级职称占36.27%~26.18%,具体见表1。

表1　研究人员基本情况

调查项目	人数/*n*	构成比/%
性别		
男性	42	9.01
女性	424	90.99
研究角色		
研究医生	19	4.08
研究护士	20	4.29
CRA	82	17.6
CRC	329	70.6
临床试验管理人员	16	3.43
年龄		
<25岁	101	21.67
25~30岁	268	57.51
30~40岁	73	15.67
40~50岁	21	4.51
>50岁	3	0.64
工作年限		
1~2年	200	42.92
2~5年	171	36.7
5~10年	54	11.59
>10年	41	8.8
专业背景		
临床医学	35	7.51
护理	202	43.35
药学	191	40.99
其他	38	8.15
职称		
初级	169	36.27
中级	122	26.18
高级	69	14.81
其他	106	22.75
学位		
博士	14	3
硕士	43	9.23
学士	339	72.75
大专	70	15.02
承接项目数量		
1~2	120	25.75
2~3	173	37.12
4~5	82	17.6
>5	91	19.53

2 疫情期间临床试验工作现状调查

疫情期间临床试验工作现状调查见表2。

表2 疫情期间临床试验工作现状调查

调查项目	人数/n	构成比/%
您认为以下哪些工作会因为疫情受阻？		
找研究者签字	261	56.01
受试者随访	417	89.48
与监查员沟通	37	7.94
与机构/伦理委员会沟通	132	28.33
临床试验药物使用与回收	222	47.64
填写 EDC 等文件资料	110	23.61
您认为疫情对什么类型的临床试验最有影响？		
非口服药临床试验	326	69.96
口服药临床试验	64	13.73
器械类临床试验	55	11.8
诊断试剂类临床试验	21	4.51
您认为什么类型的受试者受影响较大？		
恶性肿瘤	411	88.2
免疫系统	224	48.07
血液系统	218	46.78
心血管系统	94	20.17
消化系统	56	12.02
内分泌系统	43	9.23
其他	34	7.3
您认为研究项目进度会受到哪些影响？		
项目立项、启动、入组等暂停	402	86.27
无法现场监查	260	55.79
关闭中心延迟	115	24.68
药物无法正常使用和回收	268	57.51
无法及时稽查和质控	159	34.12
您的访视计划完成得怎么样？		
非常好，基本上完成	81	17.38
好，部分不能完成	184	39.48
一般，因突发事件打乱访视计划	174	37.34
不好	27	5.79
您认为受试者访视过程中存在哪些问题？		
访视超窗	432	92.7
不愿配合	244	52.36
失访	105	22.53
无法住院	255	54.72
您认为，受试者无法进行随访，对于受试者的影响是什么？		
无影响	8	1.72
疾病恶化的担忧	368	78.97
被感染的焦虑情绪	213	45.71
不能及时得到治疗的焦虑情绪	329	70.6
新增安全性事件无法及时被发现或者本身的安全性事件恶化	287	61.59
您认为研究药物使用环节有哪些风险？		
快递公司的资质	126	27.04
运送途中无冷链	219	47
药物超温	280	60.09
非口服药受试者无法用药	344	73.82
药物服用剂量错误，剂量不足或者药物过量	168	36.05
您认为临床试验研究者存在哪些困扰？		
支援一线工作	303	65.02
隔离/被隔离	254	54.51
无暇顾及临床试验	324	69.53
研究病历不能及时书写	242	51.93
您认为临床试验监查中存在哪些问题？		
沟通不及时	178	38.2
突发情况，无法及时解决	342	73.39
无法远程监查	209	44.85
无法来院进行协助关中心	165	35.41
数据审阅不及，问题重复出现	232	49.79
您认为申办方在临床试验沟通过程中存在哪些问题？		
不同意寄送药物	96	20.6
要求患者尽快返院随访	333	71.46
不报销新冠筛查费用	171	36.7
不提供有效防护设备	299	64.16
您认为疫情对临床试验的结果有哪些影响？		
试验数据的真实性	62	13.3
试验数据的完整性	371	79.61
试验数据的有效性	217	46.57
试验数据的及时性	415	89.06
您认为线上办公对于临床试验的工作效率如何？		
非常好	16	3.43
很好	99	21.24
一般	294	63.09
不好	57	12.13
您认为哪些方式有助于提高临床试验效率？		
提供完善的临床试验工作指引	371	79.61
良好的工作氛围	133	28.54
合理有效的防护措施	344	73.82
及时线上办公	185	39.7
远程监查病历查阅系统	181	38.84
您目前所工作的氛围怎么样？		
积极向上，气氛融洽	232	49.79
各司其职，按部就班	226	48.5
死气沉沉，气氛压抑	8	1.72
最近，您觉得自己的状态很好，也不会发生什么不幸。		
没有或很少	88	18.88
偶尔	86	18.45
相当多的时间	135	28.97
大部分时间或全部时间	157	33.69
最近，您觉得自己的精神状态糟糕，感到恐惧和害怕。		
没有或很少	302	64.81
偶尔	151	32.4
相当多的时间	10	2.15
大部分时间或全部时间	3	0.64
在疫情临床试验工作中，给您带来了哪些压力？		
担心感染的风险	276	59.23
试验进度受影响	318	68.24
影响工作效率	304	65.24
方案违背较多	266	57.08
家属对去医院上班不理解	49	10.52

3 研究人员对医院临床试验发展规划的意见和建议

研究人员对医院临床试验发展规划的意见和建议见表3。

表3 医院临床试验发展规划的意见和建议

您对医院临床试验工作过程中有哪些意见和建议
对不同类型的项目和给药方式给予不同的指引或建议
建议开展运程监查等线上模式
建议使用远程监查病历系统,会提高工作效率
远程监查病历查询系统的实施,机构伦理财务实现网络办公,避免因疫情原因 CRA 无法来院导致试验进度延长
希望机构伦理可以及时回复
因为项目处于立项阶段,且一直未收到立项审查意见,希望老师可以建立一个流程,比如系统上提交立项资料后多久出审查意见,如果规定时限内未收到意见,是否可联系机构沟通? 同时,对于需递交签字的纸质版资料,是否接受 PI 邮件授权?
咱们医院从研究者到机构都很好,希望越来越好
体谅一下无法去医院工作导致的数据不及时更新
希望机构保护 CRC,避免申办方的无理要求
可以开设临床试验患者专属通道,避免与其他患者的交叉感染
疫情期间希望能够明确机构伦理工作相关要求,实行分流预约制,避免扎堆随访和工作,应该可以在风险低的情况下完成临床试验工作
效率严重下降,如果可以提升就好了
希望研究中心能够理解 CRC 的工作,现在在医院办公十分不便,住院部都需要刷门禁,而 CRC 并没有一张万能卡。防护措施虽然有,但是隔离区宣教不够。年纪大的患者来院诸多不便,CRC 可能需要花费更多时间在患者身上

讨　论

1 疫情背景下临床试验工作开展的影响

1.1 临床试验的进度和节奏遭到破坏 疫情期间临床试验工作现状调查研究中,首先,临床试验立项、伦理委员会审查会议、试验项目启动和筛选入组工作全部暂停;因疫情防控隔离的要求,受试者入组进度缓慢,随访超窗;项目质控、稽查、监查和结题等日常工作全部陷入了前所未有的困境,临床试验工作几乎处于半暂停状态,临床试验进度遭受巨大的影响(68.24%)。

1.2 受试者的权益受到较大损害 疫情试验过程中,受试者临床试验访视超窗最为明显(92.7%),随访会因疫情受阻严重(89.48%),尤其表现在肿瘤类(88.2%)和非口服药物临床试验(69.96%),受试者甚至无法按照方案要求住院随访并得到及时的药物治疗(73.82%);大部分受试者极为担忧疾病恶化(78.97%),试验中新增安全性事件无法及时被发现或者本身的安全性事件恶化(61.59%)均存在较大隐患;因不能及时得到治疗,受试者感到非常焦虑(70.6%)。因此,关注受试者在此次疫情下合法权益和安全性问题尤为关键。

1.3 临床试验的质量受到影响 临床试验规范化数据采集和管理是药物临床试验中的重要部分,数据的质量直接影响到药物临床试验的安全性和有效性[7]。然而,疫情下大部分研究者(69.53%)无暇顾及临床试验,受试者随访超窗、脱落和失访;合并疾病、合并用药、不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)不能及时上报和处理、邮寄药物存在药物超温的风险(60.09%)等问题接踵而至;国际上发达国家已经研发并实施了药物临床试验数据采集管理系统[8],然而,国内研究机构试验数据共享和远程监查系统的研发远远落后。本次调查中,研究人员认为目前线上办公的工作效率一般(63.09%)。因此,试验监查、稽查和质控工作的滞后,以至于难以保证临床试验高质量、高效率完成,试验质量大受影响。

1.4 临床试验数据链不完整,核查难度增加 调查显示,试验数据及时性(89.09%)和完整性(79.61%)影响巨大,试验数据链的不完整,原始数据(source data,SD)部分缺失、各种说明文件或其他相关补充数据给国家药监局核查审评工作带来了一定的难度,试验数据的真实性、科学性、有效性和溯源性有待商榷,这对于国家药监部门和申办方来说都将成为极为困扰的难题。

1.5 临床试验管理工作造成了困扰 试验过程中各种突发应急事件的发生,层出不穷的方案违背,给申办方(sponsor)、合同研究组织(clinical research organization,CRO),临床机构管理组织(site management organization,SMO)、试验机构研究和管理人员造成了一定的影响和损失。此次疫情,试验进度缓慢,受试者失访、脱落、超窗、药物超温和试验药物未按方案要求使用等问题造成了试验数据的大量缺失和不完整,这将给申办方试验项目注册上市带来了空前的影响和经济损失;CRO(73.39%)面对原始数据无法远程监查、质控,无法及时沟通和有效解决试验突发问题,监查工作几乎处于停滞状态;同时试验进度、试验质量和研究人员疫情防控问题给CRO,SMO 和临床试验机构均带来了巨大的挑战和特别的考验。如何解决此次困境,做好临床试验发

展工作,这对于临床试验研究人员来说无疑是个值得深思的问题。

2 应对策略和建议

2.1 完善临床试验应急机制 研究显示,及时制定并更新重大突发公共卫生事件国家药物临床试验机构相关工作指引(79.61%),能够有效提高工作效率,系统性整合和调配临床试验所需的资源,机构办、伦理办均采取线上办公,纸质版资料集中递交,随时汇总疫情下临床试验发生的问题,简化临床试验工作流程;根据国家疫情防控形势,推动适应疫情下的临床试验动态化工作开展,逐步允许临床急需药品如血液制品,疑难疾病如肺间质性疾病、自身免疫性疾病等,部分肿瘤药物临床试验预约启动,合理把握临床试验开展项目数并统筹安排,以确保疫情下临床试验工作有序开展。

2.2 加强疫情下临床试验质量监管 面对疫情,加强试验机构线上办公效率,及时发布机构临床试验管理工作的通知和指引,定期反馈和及时处理临床试验药物寄送、受试者安全性信息、方案违背等诸多实际工作问题;评估临床试验科室研究者疫情隔离和支援情况,根据项目和研究者实际情况合理安排临床试验工作;各项目质控员负责对接具体研究者、CRA 和 CRC,动态监管疫情下临床试验工作环节中是否规范、科学、有效。

2.3 推进临床试验数据共享及全程信息化管理 疫情背景下,更彰显了临床试验信息化发展的重要性,临床试验数据共享是推动临床试验发展的必然趋势,数据共享一直是全球提高临床试验质量的重要举措[9],其中包含:受试者的原始数据、总结数据(如统计分析结果、总结性成果、发表刊物等),以及注册、实施等环节的关键信息[10]。目前国内原始数据的产生在研究机构,过去第三方原始数据核查(SDV)工作均须在研究机构完成,借此契机,首先实现原始数据共享,其次将临床试验立项、启动、受试者随访发药,CRC 将数据录入电子数据系统(electronic data capture system,EDC),第三方(稽查、核查、质控)SDV 等均信息化操作,最终实现试验数据安全有效共享,临床试验全程信息化管控。

3 展望

信息化时代是社会发展的大趋势,从长远来看,信息化共享为临床研究工作创造了大量的探索性研究机会[10],目前国内临床试验信息化发展仍处于初步发展阶段[11]。在此背景下,我院积极响应中国临床研究能力提升与受试者保护高峰论坛(CCHRPP)《重大突发公共卫生事件(传染性疾病)一级响应下临床试验管理共识》,已申请开通临床研究数据信息集成系统(CHIS)"临床试验数据远程监查平台"建设,它将实现临床试验信息安全防护和数据共享,便于临床试验实时监管和质控。现我院分别开发了临床试验信息管理系统、免费诊疗信息系统和药物管理系统 3 个信息系统。鉴于此,我们希望临床试验从立项、启动、随访发药直到结题的各个环节全程统一信息化管控。然而,现实中要做到全部临床试验数据共享还将面临诸多困难,需要从理念、信息技术、实际操作、法律法规等多层面进行考量[12]。我们将与各临床试验机构共同探索和研究临床试验信息化管理的工作模式,从而加速国内临床试验发展向国际化标准迈进。

[参 考 文 献]

[1] ICH-6. Good clinical practice[EB/OL]. (1997 - 04 - 06). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf.

[2] 原国家食品药品监督管理总局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2015 - 04 - 24)[2016 - 11 - 03]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0784/124980.html.

[3] 原国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2007 - 07 - 10)[2016 - 11 - 03]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html.

[4] 原国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2003 - 08 - 06)[2016 - 11 - 03]. http://www.Sda.Gov.cn/WS01/CL0053/24473.htm1.

[5] 原国家食品药品监督管理总局. 临床试验数据管理工作技术指南[EB/OL]. [2016 - 07 - 27]. http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/160961.html.

[6] 曾繁典. 新型冠状病毒肺炎疫情下相关临床试验的伦理考量[EB/OL]. (2020 - 02 - 28). http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200227.1803.003.html.

[7] 王菊勇,肖臻,倪爽,等. 我院新型药物临床试验电子信息化管理系统[J]. 药物临床试验规范与进展,2014,23(22):2647 - 2650.

[8] 丁倩,曹彩. 我国药物临床试验信息化建设初探[J]. 中国新药杂志,2012,21(7):724 - 727.

[9] TAICHMAN DB, SAHNI P, PINBORG A, *et al*. Data sharing statements for clinical trials[J]. *BMJ*, 2018,169(8):581 - 582.

[10] 张晓雨,赵晨,孙杨,等. 推动建立临床试验协作与共享机制:疫情蔓延期的战略思考[EB/OL]. (2020 - 02 - 21). https://kns8.cnki.net/KCMS/detail/11.2166.r.20200219.1436.002.html.

[11] 朱晓芳,王健,陈湘玉. 综合性医院临床试验免费诊疗信息系统的构建及实施评价[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2019,(6):480 - 483.

[12] HEYMANN DL. Data sharing and outbreaks:best practice exemplified[J]. *The Lancet*,2020, 395(10223):469 - 470.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 - 03 - 26