

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.002

重庆市新型冠状病毒肺炎疫情期间临床试验开展现状调查*

霍本念¹,李晨²,贾运涛¹,宋林¹,李斌²,徐靖²,向明凤²,宋鸿宇²,艾茂林¹,尹楠戈¹,刘耀^{2,Δ}

(1. 重庆医科大学附属儿童医院药学部·国家儿童健康与疾病临床医学研究中心·儿童发育疾病研究教育部重点实验室·儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014; 2. 中国人民解放军陆军特色医学中心药剂科,重庆 400042)

摘要:目的 为完善药物临床试验机构(以下简称机构)质量管理体系建设提供参考。方法 采用横断面研究设计,以半结构访谈法制订重大疫情暴发期间临床试验项目的现状调查问卷表;通过问卷星软件制作问卷,于2021年1月15日至1月31日在重庆市范围内采用方便抽样联合滚雪球抽样的混合抽样方式进行调查;通过微信、QQ、电子邮件等方式向调查对象发放电子问卷二维码。分析重庆市新型冠状病毒肺炎疫情暴发期间和复工期间临床试验项目开展情况,并分析相关影响因素。结果 回收282份有效问卷,有效回收率为100.00%,其中89.01%(251/282)的调查对象具有参与临床试验项目的经验。与复工期间比较,疫情暴发期间的项目立项($\chi^2 = 237.37, P < 0.001$)、伦理审查的速度($\chi^2 = 211.53, P < 0.001$)、项目合同签署($\chi^2 = 129.38, P < 0.001$)、人遗传办申报($\chi^2 = 125.95, P < 0.001$)、新项目启动($\chi^2 = 276.37, P < 0.001$)、项目质量($\chi^2 = 159.53, P < 0.001$)均受到较大影响。新项目立项受阻的原因主要为机构建议暂缓或不接待,严重不良事件或方案违背不能及时上报的原因主要为研究医师无法及时获知受试者信息,项目质量受影响的原因主要为访视计划被打乱。结论 各机构应梳理与总结疫情期间各方面的处置措施,引入信息化手段保障质量,推进临床试验信息共享,降低突发公共卫生事件对临床试验的影响。

关键词:新型冠状病毒肺炎疫情;突发公共卫生事件;临床试验;现状调查

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0006-06

Investigation on the Current Situation of Clinical Trial During COVID-19 Epidemic in Chongqing

HUO Bennian¹, LI Chen², JIA Yuntao¹, SONG Lin¹, LI Bin², XU Jing², XIANG Mingfeng², SONG Hongyu², AI Maolin¹, YIN Nange¹, LIU Yao²

(1. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University · National Clinical Research Center for Child Health and Disorders · Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders · Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing, China 400014;

2. Department of Pharmacy, Army Medical Characteristic Center of PLA, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To provide a reference for improving the construction of quality management system of drug clinical trial institutions (hereinafter referred to as institutions). **Methods** The cross-sectional study was used to formulate questionnaires on the current situation of clinical trials during the outbreak of major epidemic by the semi-structured interviews. Questionnaire Star software was used to make questionnaires. The mixed sampling method of convenient sampling and snowball sampling was used to conduct the investigation in Chongqing from January 15 to January 31, 2021. The quick response (QR) code of the electronic questionnaire was distributed to the respondents by the ways such as WeChat, QQ and e-mail. The implementation of clinical trials during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic and resumption of work in Chongqing was investigated to analyze the relevant influencing factors. **Results** A total of 282 valid questionnaires were recovered with an effective recovery rate of 100.00%. Precisely 89.01% (251/282) of the respondents had the experience in participating in clinical trial projects. Compared with those during the period of resumption of work, the project setup ($\chi^2 = 237.37, P < 0.001$), speed of ethical review ($\chi^2 = 211.53, P < 0.001$), contract signing of project ($\chi^2 = 129.38, P < 0.001$), application of human genetics office ($\chi^2 = 125.95, P < 0.001$), new project initiation ($\chi^2 = 276.37, P < 0.001$) and quality of projects ($\chi^2 = 159.53, P < 0.001$) during the outbreak of epidemic were all greatly effected. The main reason for the obstruction of new project setup was the delay or non-reception of organizations. The main reason for the delayed reporting of serious adverse events or protocol violations was that the research physicians could not obtain the information of the subjects in time. The main reason why the quality of the project was affected was that the visit plan was disrupted. **Conclusion** All institutions should summarize the disposal measures during the epidemic and introduce information technology to ensure the quality, promote the sharing of clinical trial information and reduce the effect of public health emergencies on clinical trials.

Key words: coronavirus disease 2019 epidemic; public health emergencies; clinical trial; investigation on the current situation

临床试验是验证药物在人体内的安全性和有效性 有当预期的获益大于风险时,方可实施或继续临床试验的唯一方法,受试者的权益和安全是首要考虑因素,只 验^[1]。重大公共卫生事件对临床试验的实施提出了严峻

*基金项目:重庆市科技计划项目[cstc2020jsyj-zzysbAX0024]。

第一作者:霍本念,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床试验项目管理,(电子信箱)483572@hospital.cqmu.edu.cn。

Δ通信作者:刘耀,博士,副主任药师,研究方向为药物临床试验管理、药源性疾病,(电子信箱)swhliuyao@163.com。

考验,很多临床试验都面临诸多新问题和实际困难。临床研究协调员(CRC)不能到院工作和临床研究监查员(CRA)监查时受到限制,如何保障项目质量,受试者能否按时随访,保障受试者连续用药和受试者依从性,如何收集临床试验数据确保试验可溯源,以及多中心临床试验如何实现信息共享等^[2-3]。因此,做好疫情暴发期间临床试验的管理工作是临床试验相关方管理者应重点考虑的问题。本研究中调查了重庆市各药物临床试验机构(简称机构)在疫情暴发期间和复工期间临床试验项目的开展情况,并分析相关影响因素,为机构应对突发公共卫生事件制订安全监管措施和完善质量管理体系建设提供参考,保障受试者安全和试验项目质量,减少未来突发公共卫生事件对临床试验的影响。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 调查对象

在重庆市各机构办公且与临床试验相关的人员,包括机构人员、伦理人员、研究医师、研究护士、CRA、CRC、稽查员及其他。

1.2 问卷设计^[4-8]

对机构秘书、伦理委员会秘书、研究医师、研究护士、CRA和CRC进行半结构访谈,制订重大疫情暴发期间临床试验项目的现状调查问卷表。

调查问卷表的内容包括以下5个方面。1)基本信息:包括调查对象担任的角色和负责项目的数量。2)疫情暴发期间与复工期间机构的运行情况:包括来访人员来院要求、机构现场办公开放情况、召开伦理会的频次和方式、机构新项目召开启动培训会的方式,项目可否筛选新患者入组及已入组患者能否正常访视。3)疫情暴发期间与复工期间临床试验启动前各流程受影响的情况:包括项目立项、伦理审查的速度、项目合同签署、人遗传办申报、新项目启动是否受阻或减慢。4)调查疫情暴发期间与复工期间临床试验受阻的原因:一般情况下,新项目立项是临床试验启动前的第一环节和必经程序;试验进行中受试者发生的严重不良事件(SAE)或发生的方案违背得到及时上报是保障受试者安全和权益的重要措施。分别选择新项目立项受阻及对SAE或方案违背不能及时上报的原因进行调查。5)疫情暴发期间与复工期间临床试验项目研究质量的对比情况:包括临床试验质量受影响因素的分布和项目研究质量受影响的分级情况。

项目质量的研究评估包括受试者知情同意、受试者合格性(符合纳入、排除标准)、合并用药(伴随用药)、疗效/有效性指标、研究药物管理、实验室评估、随机标准、法规或伦理、SAE、原始文件、研究程序、访视计划、文件记录和其他。试验质量受到的影响分为轻微影

响、个别影响、严重影响、极严重影响、不受影响。其中,轻微影响是指项目质量受到1~2个方面的影响,但无方案偏离或未发生与药品相关的不良事件(AE)或SAE;个别影响是指项目质量受到少于3个方面的影响,仅个别受试者有轻微的方案偏离,但未发生与药品相关的AE或SAE;严重影响是指项目质量受到少于5个方面的影响,发生方案偏离的数量少于总人数的2%或发生与药品相关的AE(<总人数的2%)或SAE(1例);极严重影响是指项目质量受到不少于5个方面的影响,发生严重的方案偏离的数量超过3%或与药品相关的AE(>总人数3%)或SAE(2例以上);不受影响是指项目质量未受到影响。

1.3 调查方法

采用横断面研究设计,通过问卷星软件制作调查问卷,在重庆市范围内采用方便抽样联合滚雪球抽样的混合抽样方式选取调查对象进行问卷调查。方便抽样是指根据调查者的方便随机选取符合调查对象的样本,以无目标、随意的方式进行抽样;滚雪球抽样是指先随机选择部分调查对象进行调查,给接受调查的人员说明调查目的和可以参与本次调查的对象,并转发给符合调查对象的其他人员的累积过程^[9]。

于2021年1月15日至1月31日,通过微信、QQ、电子邮件等方式向调查对象发放电子问卷二维码。预调查200份问卷,实际发放282份,评估调查对象是否理解问卷的内容,遵循自愿参与和匿名原则,并请接受调查的人员将问卷二维码发给身边符合调查对象的其他人员。每个手机IP只能完成1次调查,避免重复调查,以保证数据真实可靠。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共回收282份有效问卷,有效回收率为100.00%。其中,89.01%(251/282)的调查对象具有参与临床试验项目的经验。调查对象一般资料见表1。

2.2 机构运行情况

疫情暴发期间与复工期间机构运行情况见表2。

2.3 临床试验各环节实施情况

疫情暴发期间与复工期间临床试验启动前各流程受影响情况见表3。

2.4 临床试验受阻原因

疫情暴发期间新项目立项受阻的主要原因为机构建议暂缓或不接待(61.28%);复工期间新项目立项受阻的主要原因为机构排班,线上或邮件审核速度变慢

表 1 调查对象一般资料(n = 282)

Tab. 1 General data of respondents (n = 282)

担任的角色	例数	构成比(%)	负责项目的数量	例数	构成比(%)
机构人员	66	23.40	1~5 个	188	66.67
伦理人员	9	3.19	5~10 个	29	10.28
研究医师	47	16.67	10 个以上	34	12.06
研究护士	27	9.57	未负责项目	31	10.99
临床研究监查员	62	21.99			
临床研究协调员	67	23.76			
其他	4	1.42			

(25.96%), 详见图 1。疫情暴发期间和复工期间 SAE 或方案违背上报受阻的主要原因为研究医师无法及时获得受试者信息及各家医院信息系统(HIS)未联网导致无法查询受试者外院就诊记录, 详见图 2。

2.5 临床试验项目研究质量

疫情暴发期间, 临床试验项目质量受到的影响较复工期间大($\chi^2 = 159.53, P < 0.001$), 详见表 4。疫情暴发期间和复工期间项目质量受影响的因素较多, 均主要表现为访视计划被打乱导致超窗, 分别占 62.78% 和 26.97%, 详见图 3。疫情暴发期间, 共调查 274 名对象, 27.57% 认为试验受轻微影响, 27.94% 认为试验受个别影响, 25.00% 认为试验受严重影响, 4.41% 认为试验受影响极严重, 15.81% 认为试验不受影响; 复工期间, 共调查 277 名对象, 21.74% 认为试验受轻微影响, 17.75% 认为试验

表 3 疫情暴发期间与复工期间临床试验启动前各流程受影响情况*

Tab. 3 Comparison of the effect on various processes before the initiation of clinical trials during the outbreak of epidemic and resumption of work*

调查内容		疫情暴发期间 [例(%)]	复工期间 [例(%)]	χ^2 值	P 值
项目立项是否	是	219(79.35)	43(15.36)	237.37	<0.001
	受阻或减慢	否	15(5.43)		
	不了解	42(15.22)	121(43.21)		
伦理审查的速度是	是	175(63.41)	28(10.00)	211.53	<0.001
	否受阻或减慢	否	38(13.77)		
	不了解	63(22.83)	58(20.71)		
项目合同签署是否	是	150(54.55)	49(17.69)	129.38	<0.001
	受阻或减慢	否	42(15.27)		
	不了解	83(30.18)	61(22.02)		
人遗传办申报是否	是	107(39.05)	24(8.63)	125.95	<0.001
	受阻或减慢	否	25(9.12)		
	不了解	142(51.82)	123(44.24)		
新项目启动是否	是	213(77.17)	37(13.31)	276.37	<0.001
	受阻或减慢	否	23(8.33)		
	不了解	40(14.49)	30(10.79)		

受个别影响, 1.45% 认为试验受影响严重, 0.36% 认为试验受影响极严重, 59.06% 认为试验不受影响。

2.6 临床试验数据共享

共调查 278 名对象, 17.63% 表示机构已建立受试

表 2 疫情暴发期间与复工期间机构运行情况*[例(%)]

Tab. 2 Operation of the institutions during the outbreak of epidemic and resumption of work* [case (%)]

调查内容		疫情暴发期间	复工期间	调查内容		疫情暴发期间	复工期间
来访人员来院要求	完全开放	1(0.37)	71(25.63)	机构新项目召开	电话会议	21(7.45)	14(4.96)
	提前预约, 限制人数按风险等级有序监查	92(33.82)	187(67.51)		其他	40(14.18)	4(1.42)
	远程随访	37(13.60)	7(2.53)		不了解	152(53.90)	61(21.63)
机构现场办公	停止来访	134(49.26)	1(0.36)	启动培训会的方式	现场启动	20(7.09)	210(74.47)
	其他	8(2.94)	11(3.97)		视频会议启动	116(41.13)	111(39.36)
	完全开放	7(2.53)	145(51.42)		暂缓启动	122(43.26)	37(13.12)
开放情况	部分开放	130(46.93)	130(46.10)	项目可否筛选新	不召开	80(28.37)	5(1.77)
	不开放	140(50.54)	7(2.48)		是, 全部开放	11(4.01)	154(55.40)
	召开伦理会频次				患者入组		
召开伦理会频次	每月 1 次	43(15.58)	189(67.50)	是, 根据机构和研究者意见	是, 根据机构和研究者意见	74(27.01)	98(35.25)
	每月多次	10(3.62)	25(8.93)		是, 根据研究者意见	35(12.77)	19(6.83)
	明确不开	114(41.30)	1(0.36)		否, 不接受	154(56.20)	7(2.52)
	不了解	109(39.49)	65(23.21)	已入组患者是否能	是, 提前与研究者和机构预约	96(35.42)	148(53.82)
召开伦理会的方式	现场会议	22(7.80)	206(73.05)		正常访视	62(22.88)	120(43.64)
	网络视频会议	68(24.11)	39(13.83)		否, 不接受	113(41.70)	7(2.55)

注: *为按照调查对象实际填写的进行统计, 未选择不纳入统计。表 3 同。

Note: * indicates that the statistics are made according to the actual information filled in by the respondents, and the items not filled in by the respondents are not included in the statistics (for Tab. 2-3).

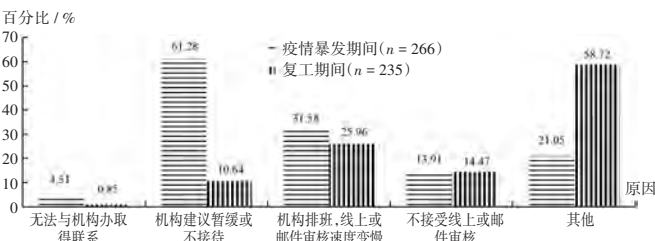


图1 新项目立项受阻的原因

Fig. 1 Reasons for the obstruction of new project setup

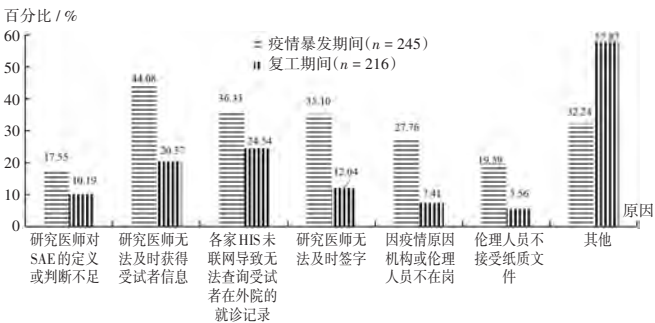


图2 严重不良事件或方案违背不能及时上报的原因

Fig. 2 Reasons for the delayed reporting of serious adverse events or protocol violations

表4 疫情暴发期间与复工期间临床试验项目研究质量是否受到影响 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of the effect on the research quality of clinical trial projects during the outbreak of epidemic and resumption of work [case(%)]

项目研究质量是否受到影响	疫情暴发期间 (n=274)	复工期间 (n=277)	χ^2 值	P值
是	182(66.42)	38(13.72)	159.53	<0.001
否	92(33.58)	239(86.28)		

者重复筛选的筛查系统,39.21%表示机构未建立,43.17%表示不了解。共调查277名对象,14.80%表示机构能与其他单位共享检查数据,44.40%表示机构不可以共享,40.79%表示不了解。疫情暴发期间,共调查270名对象,67.04%表示机构接受在外院检验的数据,

32.96%表示机构不接受;复工期间共调查273名对象,52.75%表示机构接受,47.25%表示机构不接受。

3 讨论

由表3和表4可知,疫情的突然暴发使受试者的权益和申办方的利益均受到较大影响,疫情暴发期间新项目立项、伦理审查的速度、合同签署、人遗传办申报、新项目启动受到的影响均较复工期间大,最终导致疫情期间临床项目质量受到的影响较复工期间大。传统临床试验面临着许多实际困难,如无法现场递交资料、伦理审查延迟或取消、受试者招募搁置、受试者难以定期访视导致方案偏离等。对此,国家药品监督管理局药品审评中心建议,疫情暴发期间可尝试选择远程智能临床试验方法,借助智能化临床试验管理平台及远程通信技术,以受试者为中心开展临床试验^[10-12]。本研究表明,疫情暴发期间新项目立项受阻的原因主要为机构暂缓或不接待,可预见临床试验全流程的信息管理已成必然趋势,既是新形势下国家管理部门对于机构日益严格的监管要求,也是解决医疗机构在临床试验执行过程中的实际困难和预防潜在风险的必要基础保障^[13]。本研究中调查对象和机构均在重庆市,但重庆市多数医院获批为药物临床试验机构较晚,且承接项目的经验有限,机构的信息化平台建设相对较晚和滞后^[14],疫情暴发期间暴露了临床试验工作开展的薄弱环节。本研究中,疫情暴发期间新项目立项受阻的原因主要为机构建议暂缓或不接待,复工期间新项目立项受阻的主要原因为机构排班,线上或邮件审核速度变慢。因此,机构应以此次疫情为契机,积极构建信息管理系统,建立线上审核系统,实现从纸质化审查到线上审查和从线下审查到线上审查的转变,推进临床试验的进程和保证临床试验可溯源,从整体上提高药物临床研究的工作效率、研究质量及研究能力^[15]。

《药物临床试验质量管理规范》(GCP)对于SAE的

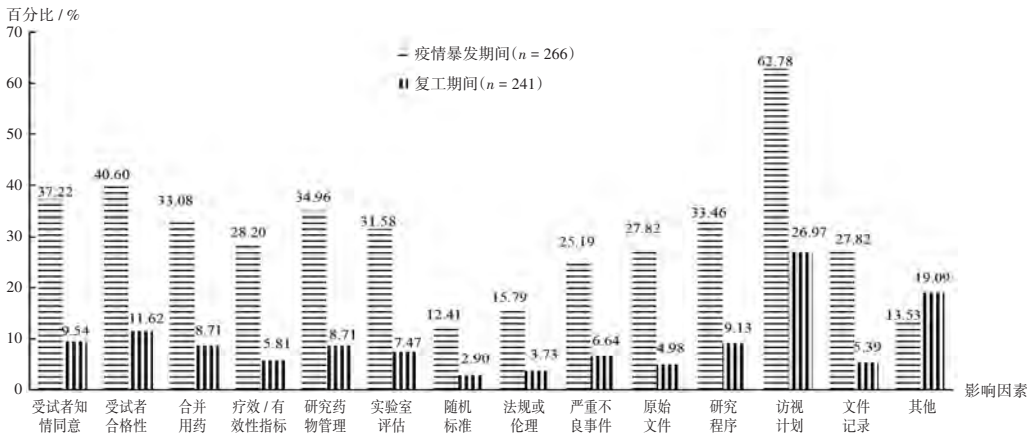


图3 临床试验项目质量受影响的原因

Fig. 3 Reasons why the quality of the clinical trial project was affected

定义是受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或严重的残疾或功能丧失、受试者需住院治疗或延长住院时间,以及先天性异常或出生缺陷等不良医学事件,且在临床试验过程中,记录和上报受试者发生的SAE是研究者应尽的责任和义务。同时,GCP规定未经申办者和伦理委员会同意,研究者不得修改或偏离试验方案,发生了方案偏离时及时上报是研究者的基本职责,故本研究中重点选择疫情暴发期间和复工期间SAE或方案违背上报受阻的原因进行分析。结果疫情暴发期间和复工期间SAE或方案违背上报受阻的原因主要为研究者无法及时获得受试者信息及各家医院的HIS未联网,导致无法查询受试者外院就诊记录。因此,为避免SAE上报不及时,研究者应根据临床试验方案制订受试者回访计划,根据计划定期联系和关心受试者,及时了解受试者的情况,同时加强受试者的依从性教育,让受试者从不主动告知情况到主动及时告知情况的转变。

临床试验的质量与新药是否能获批上市及保障公众的健康和安全息息相关。本研究结果显示,疫情暴发期间,25.00%的调查对象认为试验质量受影响严重。疫情暴发期间和复工期间项目质量受影响的因素较多,主要表现在访视计划被打乱导致超窗,受试者不能在方案规定的时间范围内得到治疗,这对于受试者的安全是不利的。因此,为避免因疫情影响而打乱受试者的访视计划,可允许研究者在保证受试者安全的条件下将现场访视转换为线上访视和允许受试者到就近医院进行检验检查,并及时做好受试者的访视管理和检验检查资料的收集与记录。同时,各机构和申办者应根据疫情暴发期间出现的问题梳理和总结各环节的流程和存在的问题,完善临床试验质量管理体系的构建,如是否可以简化立项流程或立项资料的递交,机构和伦理线上审查的适宜条件,受试者远程随访和跨中心随访的标准操作规程,试验药物直接运输至受试者的标准操作规程,疫情暴发期间试验数据的收集、记录与保存,申办方或CRA的远程监查等^[10-11],保障疫情暴发期间有条不紊地开展临床试验。

实现临床试验的信息共享是加速转化临床资源,推动临床研究发展,达到“战疫”“防疫”目的的关键。临床试验信息共享一直是全世界致力于提高临床试验透明度的重要举措,包括共享受试者的原始数据、总结性数据(如分析后的数据集、总结性成果、出版物等),以及试验设计、注册、实施等环节信息。在面对疫情暴发等突发公共卫生事件时,及时共享信息更重要,可为防控疫情、诊治患者、评估发展趋势和干预措施效果提供实时指导^[16]。同时,信息共享增加了临床试验的透明度,有助于提高临床试验的质量、试验过程的规范性和

试验结果的可信度,为疫情的防控提供有效数据^[17-18]。参与调查的机构中仅14.80%的机构可以与其他单位共享检查数据,可见临床试验信息共享机制亟待推进。

疫情等突发公共卫生事件对临床试验造成了重大影响,但同时也促进了临床试验的进一步发展,各机构应以疫情等重大公共卫生事件暴发为契机,充分总结与梳理疫情暴发期间各方面的处置措施,完善临床试验应急机制,建立相应的标准操作规程,引入信息化手段,以加强质量保障和工作效率,推进临床试验信息共享,建立具有针对性的临床试验人员培训体系,培养专业化和规范化的临床试验研究人员,加强临床试验的机构建设,推动专业团队建设,以降低未来疫情对临床试验的影响。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-4-23)[2021-05-17]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgtg/202004261624_01243.html.
- [2] 黄秀芳,周呈瑞,熊 樱,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间开展相关药物临床试验的问题及对策[J]. 中国药师,2020,23(7):1394-1396.
- [3] 贾雨婷,蔡 芸,梁蓓蓓,等. 基于重大突发公共卫生事件Ⅰ级响应下的药物临床试验机构中心药房管理工作指导[J]. 中国新药杂志,2020,29(7):762-765.
- [4] 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(Z1):11-15.
- [5] 蔡君龙,周晶晶,罗 琳,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间临床试验药物管理面临的挑战与对策[J]. 中国药师,2020,23(7):1397-1400.
- [6] 贾雨婷,蔡 芸,梁蓓蓓,等. 严重急性呼吸综合征冠状病毒2突发疫情对GCP领域发展影响的调研分析[J]. 中国新药杂志,2020,29(7):766-772.
- [7] 许重远,白 桦,白 楠,等. 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[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1404-1408.
- [8] 黄秀芳,周呈瑞,熊 樱,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间开展相关药物临床试验的问题及对策[J]. 中国药师,2020,23(7):1394-1396.
- [9] 刘 煊,杨 莉. 临床试验质量影响因素分析[J]. 中国新药杂志,2018,27(6):678-681.
- [10] 黄志军,阳国平. 后新冠肺炎疫情下临床试验的发展及思考[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(5):591-594.
- [11] 刘 妤,陆明莹,张田香,等. 药物临床试验各环节的风险管理[J]. 药物评价研究,2018,41(11):2113-2116.
- [12] 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《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原