

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.23

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.23>

眼科临床试验常见质量问题

廖瑞莲

(中山大学中山眼科中心临床研究中心, 广州 510060)

[摘要] 本文采用回顾性分析方法, 统计中山眼科中心自2015年1月至2020年4年开展的58项临床试验, 质量控制中发现的常见质量问题。临床试验项目在方案依从性、原始资料等方面仍然存在很多质量问题, 需要进一步改善。我们可通过加强培训和质量控制、建立质量管理体系、明确人员分工等方面着手, 保证临床试验过程规范, 数据和结果科学、真实、可靠, 保护受试者的权益和安全。

[关键词] 眼科临床试验; 质量控制; 产品管理

Common quality problems in ophthalmic clinical trials

LIAO Ruilian

(Clinical Research Center, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract In this paper, a retrospective analysis method was used to count 58 clinical trials conducted by Zhongshan Ophthalmic Center from January 2015 to April 2020, and common quality problems were found in quality control. The clinical trials still have many quality problems in terms of protocol compliance, source, etc., which need to be further improved. We can strengthen training and quality control, establish a quality management system, and clarify the division of labor, so as to ensure the standard clinical trial process, scientific, real and reliable data and results, and protect the rights and interests of subjects and safety.

Keywords ophthalmic clinical trials; quality control; product management

临床试验是新产品上市的必经阶段, 各期临床试验的资料是产品审查的关键内容, 是药物注册上市的主要依据。临床试验的质量直接关系到人民群众的生命安全^[1]。2015年7月22日国家药品监督管理局(National Medical Products

Administration, NMPA; 前身China Food and Drug Administration, CFDA)组织对已申报生产或进口的待审药品开展临床试验数据核查工作, 当时1 622个注册申请, 其中193个免临床, 余下的应该进行自查核查的药物项目共1 429个。截

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-30

通信作者 (Corresponding author): 廖瑞莲, Email: liaoruilian@gzzoc.com

至2016年2月22日,企业主动撤回1 136个,占需要自查核查总数的79%,撤回和不通过的项目合计1 184个,占需要自查核查总数的83%。截至2016年3月1日,仅剩224个注册申请(扣除免临床)^[2],这就是行业的“722风暴”。722风暴后,行业内逐渐衍生出临床试验现场管理组织(site management organization, SMO)、稽查等服务,以提高项目的质量。经过几年时间的沉淀,目前项目的质量有了很大的提高,但在项目质量控制(以下简称质控)过程中,仍然发现很多问题,有待进一步解决。中山大学中山眼科中心于2013年9月被NMPA批准为国家药物临床试验机构,2017年5月完成机构复核,2018年10月完成医疗器械临床试验机构备案,2020年1月完成药物临床试验机构备案,认定专业为眼科。近几年眼科出现了很多大型多中心临床试验,如雷珠单抗治疗新生血管年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)等,有力促进了眼科临床试验的大力发展,也使眼底病的治疗获得了重大的突破^[3]。本文统计722风暴之后本机构承担的药物和医疗器械(含诊断试剂)临床试验项目质控中发现的问题,分析和探讨其产生的原因,同时针对眼科专业的特殊性,提出整改措施,为规范临床试验执行做好铺垫。

1 统计方法、范围及内容

1.1 统计方法

本文采用频数(百分比)方法来描述质控问题。

1.2 统计范围

本次统计2015年1月1日至2020年4月30日,本机构共承担临床试验58项,其中药物类31项,医疗器械类27项(含诊断试剂)。收集整理项目实施过程中质控的问题,并将其分类整理(表1, 2)。

1.3 统计内容

机构质控员在项目启动、首例入组、中期入组(入组例数达半数)、结题及其他节点质控,通过查阅研究者文件夹、受试者文件夹、知情同意书、产品管理等资料来了解项目实施的筛选、入组、产品发放、随访等环节是否按照方案和标准操作规程(standard operating procedure, SOP)执行。通过查阅医院信息系统(hospital information system, HIS)、实验室信息管理系统(laboratory information management system, LIS)、医学影像信息系统(picture archiving and communication system, PACS)等信息系统溯源各项检查记录。根据医嘱、产品发放、回收记录表等表单检查产品的使用是否规范。通过审核生物样品采集、接收、处理、保存等相关信息记录来确认是否符合方案和SOP的规定^[1]。

表1 项目数量

Table 1 Number of projects

项目类型	项目数量
药物临床试验	31
医疗器械临床试验(含诊断试剂)	27
合计	58

表2 临床试验质量控制问题

Table 2 Quality control problems in clinical trails

序号	问题分类	例次	占比/%
1	方案依从性问题	79	12.5
2	原始记录、病例报告表问题	340	53.9
3	溯源问题	59	9.4
4	知情同意书问题	67	10.6
5	产品管理问题	32	5.1
6	人员问题	54	8.6

2 统计结果

2.1 存在问题

机构质控员对58个项目进行89次质控, 主要包括下面问题。

方案依从性: 1)受试者不符合入选标准或符合排除标准仍入组; 2)访视缺失或超窗; 3)访视漏查或检查不符合方案和SOP要求; 4)使用方案违禁用药; 5)结果异常未对受试者进行随访。

原始记录, 病例报告表(case report form, CRF): 1)填写不完整、不规范、不准确; 2)与CRF中数据不一致; 3)合并用药漏记或者记录不全; 4)严重不良事件、不良事件漏记; 5)日记卡填写不齐全。

溯源: 1)受试者信息不完整, 缺少受试者姓名、性别等信息; 2)报告时间逻辑有误; 3)溯源的实验室记录与纸质版不一致; 4)研究者未对检查结果进行阅读和判断临床意义; 5)验单无法溯源。

知情同意书: 1)信息填写不完整, 伦理联系方式未填, 受试者和研究者漏填联系方式、日期; 2)未记录知情过程; 3)受试者和研究者笔迹一样, 代签; 4)特殊人群(包括儿童、弱视受试者等)签署不符合药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)要求; 5)知情签署日期晚于筛选日期。

产品管理: 1)未按要求对产品进行温度、湿度监控; 2)产品超过保存要求后, 未按要求上报及评估产品可用性; 3)产品未经过伦理备案就使用; 4)处方填写不完整, 药品管理员未签字; 5)产品进销存不一致; 6)产品超过有效期末回收。

人员问题: 1)研究者缺少简历, GCP, 执业证书等文件; 2)人员职责分工不合理, 临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)执行医学判断工作; 3)研究者未被授权或授权时间晚于参加试验时间。

从表2可以看出: 原始资料, CRF问题的占比最大(>50%), 质控过程中发现抽查的病例基本存在问题, 这反映出执行环节的不严谨, 填写标准不统一, 甚至很多填写不符合方案的要求, 项目没准备好就匆忙启动, 相关培训工作不到位; 其次是方案依从性和知情同意书问题, 这部分问题相较于722风暴之前有明显改善, 722风暴之前很多项目组为了促进度, 出现知情同意书代签, 大量受试者误纳, 随访检查大比例遗漏、超窗等问

题。而现在更多的是规范性问题。接下来是溯源的问题, 随着这几年医院信息技术的快速发展, 信息化在医院发挥着越来越重要的地位, 系统也趋于完善, 无法溯源的比例很少, 发现更多的是不完整、不一致等问题; 人员方面, 受制于医疗模式, 医生更偏重于临床, 对于研究的投入程度显然不够, 申办方/合同研究组织(contract research organization, CRO)求着研究者做项目的困境仍然没有改善。不过随着近几年SMO的大力发展, CRC成为了项目中不可或缺的角色, 协助研究者分担很多工作, 这也是项目质量提高的重要原因。最后是产品管理问题, 随着各机构GCP药房的成立, 产品的管理有专门的地方、专职人员负责, 在产品管理上出现的问题较少。

眼科临床试验的受试者主要来源于门诊, 住院患者占的比例很低, 中心推行日间病房模式, 因此较少住院病历的问题; 其次受制于专科医院的原因, 检查项目有限, 大部分均为常规检查, 其他检查无法进行, 需要外送至第三方检测公司或去其他医院进行, 获取结果的时间延后, 从而导致一些方案依从性、结果无法溯源等问题。

2.2 原因分析

在项目执行过程中, 研究者对GCP的理解不够充分, 意识淡薄, 临床工作繁忙, 无暇顾及临床试验项目, 分工不明确, 过于依赖临床监督员(clinical research associate, CRA)和CRC, 存在代工现象; 申办者/CRO过于注重入组速度, 容易忽视质量, CRA素质参差不齐, 质量控制体系缺乏或者不完善; 机构监管力度不够, 质控员无法发现专业性问题, 质控力度有限, 使项目的质量在各个环节均无法保障, 带来隐患。

3 解决措施

3.1 加强培训, 强化计划 - 执行 - 检查 - 处理循环的应用

临床试验离不开培训, 无论是基础的GCP培训, 还是项目的培训都影响着项目的质量。临床试验的实施是个计划-执行-检查-处理(Plan-Do-Check-Action, PDCA)循环的过程^[4], 总结失败的教训并制订纠正措施, 再培训让循环不断运转, 从而达到保证项目质量的目的。

3.2 加强质控, 丰富质控模式

目前常规质控停留在资料检查、整改和反馈的流程, 其问题获取有一定滞后性, 效率有待提高, 在现有模式的基础上, 可以根据项目和中心实际情况, 增加现场质控、协同访视等新模式, 提前根据项目特殊性、既往项目经验制定质控计划, 有针对性的进行质量控制。

3.3 构建质量控制体系

项目风险是不可避免的, 每个项目均有其特殊性, 例如住院的项目, 需要重点关注住院病历; 再如随访频繁的项目, 需要重点预防失访、超窗等。实际质控过程中却发现不同项目组的处理方法大相径庭, 分析其原因无非是人或体系的问题, 一定程度上人员的选择是被动的, 体系的建立却是主动。近几年质量控制体系建立的理念已经在行业内流行, 无论是机构还是申办方, 都逐步建立了自己的质量体系, 但仍然有很多新机构、规模小的申办方单靠几个人撑起项目; 也有很多建立了质量体系, 但流于形式, 没有与实际情况接轨。因此应当建立具备可操作性、适配性、时效性、基于风险的质量管理体系。借助体系的力量规范项目、人员, 以达到提高项目质量的目的。

3.4 加强产品管理

从申办方发出产品, 至中心产品管理员接收、保存、发放、回收, 到最后产品的回收和销毁, 全流程加强管理, 确保每个环节有复核, 能够及时发现问题^[5]。

3.5 培训专业研究团队, 明确人员分工

制度, SOP和具体事务都需要人去完成, 要保证有足够经过GCP培训的研究人员投入, 否则一切都是空谈^[6]。项目的运行是团队工作, 单靠质控员或研究者的努力和一时热情是远远不够的, 需要在项目实施前, 按照试验合同、医院管理制度明确各试验人员(包括主要研究者、协调研究者、产品管理员、协调员、监查员等)职责和分工, 项目实施过程中监督, 保证各司其职。

4 结语

临床试验的质量管理一直是个讨论不完的话

题, 伴随着今年4月份新版GCP的出台, 里面对于项目质量有更新的要求。质量控制体系、监查计划、稽查计划、基于风险的监查^[7]等来源于三方协调指导原则-药物临床试验质量管理规范(ICH-GCP)的词语写入规范中, 意味着对于项目的质量有着更高的要求, 无论是申办方/CRO还是机构, 都要沉淀下来去学习GCP, 按照新的要求去梳理SOP、体系, 从而提高质量管理能力。严格执行规范化管理和质量控制, 才能保证临床试验过程规范, 数据和结果的科学、真实、可靠, 保护受试者的权益和安全, 才能保证临床试验的高质量完成。我们努力做好临床试验各个环节的质量控制, 保证临床试验的科学性和真实性, 才能保障药品上市后的安全性。

参考文献

1. 陈红芳, 窦文琴, 丁绍红, 等. 药物临床试验质量控制中发现的问题及改进措施探讨[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 613-616.
CHEN Hongfang, DOU Wenqin, DING Shaohong, et al. Probe into problems and improvement measures in quality control of drug clinical trials[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2020, 24(3): 613-616.
2. 刘焕, 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.
LIU Huan, YANG Li. Influencing factors of qualities of clinical trials[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2018, 27(6): 678-681.
3. 许迅, 孙晓东, 刘堃. 国际眼科临床试验与研究研讨会会议纪要[J]. 中华眼科杂志, 2012(3): 252.
XU Xun, SUN Xiaodong, Liu Kun. Proceedings of the international symposium on clinical trials and research in ophthalmology[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2012(3): 252.
4. 吴伟, 李劲彤. PDCA循环在临床试验质量控制中的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 377-378.
WU Wei, LI Jintong. Application of PDCA cycle in quality control of clinical trials[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 36(3): 377-378.
5. 李刚, 闵捷, 汪亦奇, 等. 药物临床试验项目质量控制的问题与对策[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(5): 392-394.
LI Gang, MIN Jie, WANG Yiqi, et al. Quality control of drug clinical trial projects and countermeasures[J]. Pharmaceutical Care and Research, 2019, 19(5): 392-394.
6. 姜亚莉, 徐亮, 蔡萍, 等. 医院药物临床试验质量管理措施探

讨[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(6): 67-68.

JIANG Yali, XU Liang, CAI Ping, et al. Study on Clinical Test Quality Management Measures of Drugs in the Hospital[J]. China Health Industry, 2018, 15(6): 67-68.

7. 苏娴, 崔孟珣. 基于风险的质量管理体系在新药临床试验中的

应用探讨[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(15): 1721-1725.

SU Xian, CUI Mengxun. Risk-based quality management system in clinical trial[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2018, 27(15): 1721-1725.

本文引用: 廖瑞莲. 眼科临床试验常见质量问题[J]. 眼科学报, 2020, 35(5): 350-354. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.23

Cite this article as: LIAO Ruilian. Common quality problems in ophthalmic clinical trials[J]. Yan Ke Xue Bao, 2020, 35(5): 350-354. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.23