

临床试验既往病史、不良事件和合并用药数据清理的方法

姜慧勇^{1,2}, 姜冬华^{1*}

¹南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; ²科文斯医药研发(北京)有限公司, 北京 100015

[关键词] CDISC; 既往病史; 不良事件; 合并用药; 逻辑核查; 数据清理

[中图分类号] R197.323

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)10-1463-04

doi:10.7655/NYDXBNS20181030

临床试验数据管理中, 病例报告表(case report form, CRF)中的既往病史(medical history, MH)、不良事件(adverse event, AE)和合并用药(concomitant medication, CM)的数据没有普遍规律可循, 大量文本型数据需要研究者填写, 数据量较大, 一般需要有相关医学背景知识人员才能完全清理等特点, 是数据清理的难点和重点。这部分临床试验数据的清理是衡量一个临床试验项目数据质量的关键点, 也是监管机构评价临床试验真实、可靠、完整的切入点。基于当前业内临床试验数据管理趋势, 本文欲以临床数据交换标准协会(clinical data interchange standards consortium, CDISC)-临床数据采集整合标准(clinical data acquisition standards harmonization, CDASH)为基础, 探索目前临床试验MH、AE和CM的CRF表设计的成熟性和规范化程度。建立一套通用、广覆盖的MH、AE和CM数据逻辑核查方

案(EDC自动核查、SAS程序核查), 用以清理MH、AE和CM三者普通逻辑错误和数据彼此矛盾的情况。从而标准化、模块化临床试验前期数据管理的准备工作, 降低试验成本, 提高效率及数据质量。

1 基于CDISC-CDASH标准的MH、AE和CM的CRF表设计

1.1 CRF设计流程

CDISC建立了涵盖研究方案设计、数据采集、分析、交换、递交等环节的一系列标准^[1]。其中CDASH描述了基础数据采集域和CRF标准问题文字描述的变量、实施指南和最佳操作方案的融汇^[2]。尽管CDASH涵盖了MH、AE和CM 3个表格最通用的数据采集要求, 可以应用于绝大多数临床试验, 但是由于每个临床项目方案不同, 所有CRF表格还是需要进行独立的设计评估流程(图1)^[3]。

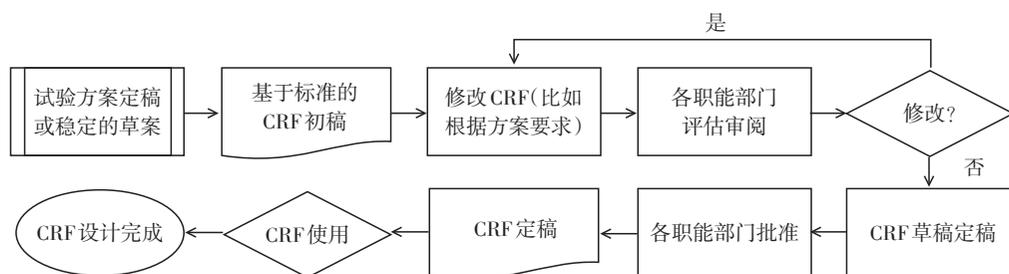


图1 推荐CRF设计流程

1.2 MH、AE和CM的CRF表

CDASH将所有需要采集的变量分为3类(表1), 强烈推荐: 一般情况下CRF都要包含这些变量; 推荐:

[基金项目] 国家自然科学基金(81773554)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: loudonghua@vip.sina.com

特定条件下需要包含这些变量; 可选: 根据方案或申办者实际需求选择性包含这些变量。除此之外, 也可根据方案的实际情况, 添加其他变量^[4]。

1.3 CRF表设计的注意点

除了事件名称外, 尽量避免开放性的文本框。目前绝大多数临床研究都会使用MedDRA和WHO-

表1 基于CDASH的MH、AE和CM的数据采集变量

| CRF页 | 变量名(CDISC) | 文字描述 | 推荐程度 |
|-------------|-------------------|---------------------------------|------|
| MH | 1 MHYN | 受试者是否有研究疾病以外的既往病史? | O |
| | 2 MHSPID | 既往病史编号 | O |
| | 3 MHTERM | 既往病史名称 | HR |
| | 4 MHONGO | 该既往病史是否仍然持续? | O |
| | 5 MHCTRL | 该既往病史是否被控制? | O |
| | 6 MHOCUR | 某预定义的既往病史是否存在? (比如高血压、1型糖尿病...) | O |
| | 7 MHSTDAT | 该既往病史发生日期 | O |
| | 8 MHENDAT | 该既往病史结束日期 | O |
| | 9 MHDAT | 既往病史数据采集日 | O |
| AE | 1 AEYN | 受试者是否有不良事件发生? | O |
| | 2 AESPID | 不良事件编号 | O |
| | 3 AETERM | 不良事件名称 | HR |
| | 4 AEOCCUR | 某预定义的不良事件是否发生? (比如头晕、口干...) | O |
| | 5 AESTDAT | 该不良事件发生日期 | HR |
| | 6 AESTTIM | 该不良事件发生时间 | R/C |
| | 7 AEENDAT | 该不良事件结束日期 | HR |
| | 8 AEENTIM | 该不良事件结束时间 | R/C |
| | 9 AEONGO | 该不良事件是否仍然持续? | O |
| | 10a AESEV | 该不良事件严重程度 | R/C |
| | 10b AETOXGR | 该不良事件毒性等级 | R/C |
| | 11 AESER | 该不良事件是否是严重不良事件 | R/C |
| | 12a AESCONG | 该不良事件是否导致先天畸形或出生缺陷? | R/C |
| | 12b AESDISAB | 该不良事件是否导致持久的或严重的伤残? | R/C |
| | 12c AESDTH | 该不良事件是否导致死亡? | R/C |
| | 12d AESHOSP | 该不良事件是否需要住院或延长住院时间? | R/C |
| | 12e AESLIFE | 该不良事件是否危及生命? | R/C |
| 12f AESMIE | 该不良事件是否是其他严重不良事件? | R/C | |
| 13 AEREL | 该不良事件与研究药物的关系 | HR | |
| 14 AEACN | 研究药物采取的措施 | HR | |
| 15 AEACNOTH | 其他采取的措施 | O | |
| 16 AEOUT | 不良事件的结局 | HR | |
| 17 AEDIS | 该不良事件是否导致受试者中止试验? | O | |
| CM | 1 CMYN | 受试者是否使用合并用药/疗法? | O |
| | 2 CMSPID | 合并用药/疗法编号 | O |
| | 3 CMTRT | 合并用药/疗法名称 | HR |
| | 4 CMOCCUR | 某预定义的合并用药/疗法是否使用? | O |
| | 5 CMINGRD | 合并用药活性成分 | O |
| | 6 CMINDC | 治疗目的 | R/C |
| | 7 CMAENO | 治疗的不良事件编号 | O |
| | 8 CMMHNO | 治疗的既往病史编号 | O |
| | 9 CMDSTXT | 单次剂量 | O |
| | 10 CMDOSTOT | 每日剂量 | O |
| | 11 CMDOSU | 剂量单位 | O |
| | 12 CMDOSFRM | 剂型 | O |
| | 13 CMDOSFRQ | 用药/疗法的频率 | O |
| | 14 CMROUTE | 用药途径 | R/C |
| | 15 CMSTDAT | 该合并用药/疗法开始日期 | HR |
| | 16 CMSTTIM | 该合并用药/疗法开始时间 | R/C |
| | 17 CMPRIOR | 该合并用药/疗法是否开始在试验前 | R/C |
| | 18 CMENDAT | 该合并用药/疗法结束日期 | R/C |
| | 19 CMENTIM | 该合并用药/疗法结束时间 | R/C |
| | 20 CMONGO | 该合并用药/疗法是否仍然持续? | R/C |

推荐程度(HR:强烈推荐;R/C:推荐/有条件;O:可选)。

Drug 分别对 AE、MH 和 CM 的名称进行编码, 从而使后期数据统计分析变得更加便捷。减少开放性文本框, 意味着研究者填写更加便利清晰, 数据质疑的数量将会大大减少。

使用通用术语来定义 CRF 采集变量的回答选项。不同研究的数据采用相同变量名、回答选项术语代码、结构或格式, 有助于数据分析和交流, 也方便了向药政管理部门提交。

具体化想要得到的答案, 充分考虑可能存在的回答。比如合并用药开始日期可能存在不完全的情况, 在设计阶段中, “日”需要增加“UN”选项, “月”需要增加“UNK”选项, 整体日期需要增加“Unknown”选项。

2 逻辑核查

逻辑核查是指通过计算机编程, 利用计算机软件的功能, 对已录入 CRF 的数据进行验证, 以发现存在问题的数据^[5]。CDISC 中对逻辑核查的定义: 对预期的内容逻辑、数据字段格式、范围或其他属性进行一个可追溯的、自动化的评估过程。逻辑核查的优点: 可以对录入 CRF 的数据进行实时反馈;

及早发现前后数据矛盾点; 提高数据质量, 使监督员和数据管理员有更多精力放在更为复杂的数据清理上。

2.1 逻辑核查的分类

根据目前普遍的数据管理流程, 逻辑核查可分为系统实时逻辑核查和 SAS 程序逻辑核查两类。同时按照核查数据点的不同, 又可分为单一变量逻辑核查和多变量交互逻辑核查。

2.2 逻辑核查的流程

按照计算机程序的开发过程, 逻辑核查的步骤包括: 逻辑核查需求定义 (edit check specification, ECS)、开发、测试、应用及变更控制^[6]。其中尤以 ESC 的设定最为重要, 决定了数据清理的质量和效率。

2.3 MH、AE 和 CM 的 CRF 表的系统实时逻辑核查

在设计 ESC 时需要包含以下内容 (以 AE 表为例): 逻辑核查的访视名、系统质疑触发的变量、相关的变量、逻辑、质疑内容和逻辑核查类型 (表 2)。

2.4 MH、AE 和 CM 的 CRF 表的 SAS 逻辑核查

通常来说 SAS 逻辑核查相对系统实时逻辑核查要复杂许多, 往往是几个表中的多个变量交互核查, 有的甚至需要借助其他相关资料。比如表 3 是

表 2 AE 系统逻辑核查需求定义 (部分)

| 编号 | 系统质疑触发的变量 | 相关的变量 | 逻辑 | 质疑内容 | 类型 |
|----|-------------|-----------------|---------------------------------|--|-------|
| 1 | 是否有不良事件发生? | | 是否有不良事件发生? 需要回答 | 问题未回答, 请完成 | 系统自带 |
| 2 | 不良事件名称 | 是否有不良事件发生? | 如果是否有不良事件发生? 回答 No, 不良事件名称应为空 | 是否有不良事件发生? 回答 No, 但是不良事件有填写, 请确认 | 简单编程 |
| 3 | 不良事件名称 | 是否有不良事件发生? | 如果是否有不良事件发生? 回答 Yes, 不良事件名称不应为空 | 是否有不良事件发生? 回答 Yes, 但是不良事件没有填写, 请确认 | 简单编程 |
| 4 | 不良事件发生日期 | 不良事件名称 | 不良事件名称如填写, 不良事件发生日期需填写 | 不良事件名称已填写, 但是发生日期未填写, 请确认 | 简单编程 |
| 5 | 不良事件发生日期 | 系统日期 | 不良事件发生日期不能在当前系统日期之后 | 填写了未来日期, 请确认 | 系统自带 |
| 6 | 不良事件发生日期 | 知情同意日期 | 不良事件发生日期应该等于或晚于知情同意日期 | 不良事件发生日期早于知情同意日期, 请确认 | 简单编程 |
| 7 | 不良事件的结局 | 不良事件结束日期 | 不良事件的结局是恢复/恢复但有后遗症/死亡, 结束日期必须填写 | 不良事件的结局是恢复/恢复但有后遗症/死亡, 但是该不良事件结束日期未填写, 请确认 | 简单编程 |
| 8 | 不良事件是否导致死亡? | 死亡日期 [死亡 CRF 表] | 如果不良事件是否导致死亡? 被选择, 死亡页上死亡日期必须填写 | 该不良事件是否导致死亡? 被选择, 然后在死亡页上死亡日期未填写, 请确认 | 自定义编程 |
| 9 | 不良事件结束日期 | 系统日期 | 不良事件结束日期不能在当前系统日期之后 | 填写了未来日期, 请确认 | 系统自带 |
| 10 | 不良事件结束日期 | 不良事件发生日期 | 不良事件结束日期必须等于或晚于不良事件发生日期 | 不良事件结束日期早于不良事件发生日期, 请确认 | 简单编程 |

推荐程度 (HR: 强烈推荐; R/C: 推荐/有条件; O: 可选)。

表3 SAS逻辑核查需求定义(举例)

| 访视 | 触发的变量 | 相关的变量 | 逻辑 | 质疑内容 | 类型 |
|----------|---------------|-------------------|---|--|-----|
| CM/MH/AE | 合并用药/ 疗法名称 | 既往病史名称/ 不良事件名称 | 如果合并用药是‘糖尿病药品一览(WhoDD code list)’中的一条,那么必须存在至少1条既往病史或不良事件隶属于‘糖尿病事件一览(MedDRA code list)’ | 在合并用药页里,抗糖尿病用药“CMTRT”被记录,然而该病例没有糖尿病的既往病史和不良事件,请确认一致性 | SAS |

一条核查抗糖尿病用药与MH和AE逻辑关系的ECS,该条逻辑核查借助了糖尿病相关药品的whoDD编码列表(526条,由医学专家和编码人员共同提供)和糖尿病相关事件MedDRA编码列表(80条,由医学专家和编码人员共同提供)。SAS程序员在获取MH、AE和CM数据库后,结合上述编码列表,通过SAS编程将不符合逻辑的合并用药全部列出,由数据管理员进行核查并发出质疑。

3 结束语

尽管我国临床试验数据管理起步相较于欧美等发达国家较晚,但随着我国国家食品药品监督管理总局对数据质量的日益重视,数据标准化是大势所趋。MH、AE和CM的数据清理只是临床试验数据管理的一部分,更多其他类型的病理报告表有待

统一完善,从而帮助我们更高效、高质地开展试验。

[参考文献]

- [1] Clinical Data Interchange Standards Consortium. CDISC What we do [EB/OL]. [2017-03-20]. <https://www.cdisc.org/about/what-we-do>
- [2] Clinical data acquisition standards harmonization [EB/OL]. [2017-03-20]. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/cdash>
- [3] 付海军,骆晓霞. 病例报告表设计的要点[J]. 药学报, 2015, 50(11): 1452-1455
- [4] CDISC CDASH Team. Clinical data acquisition standards harmonization(CDASH)v1.1[S]. 2011
- [5] 颜崇超. 数据管理[M]. 北京:科学出版社, 2011: 128
- [6] 颜崇超,陈峰,夏结来,等. 临床试验中计算机化系统的验证[J]. 药学报, 2015, 50(11): 1380-1387

[收稿日期] 2017-09-14

(上接第1455页)

患者随时可以接受健康教育,避免因知识结构、口头表达能力、沟通能力等个人因素影响患者健康教育效果。由于视频内容较大,本研究未将视频教育与互联网联合应用,未将健康宣教延续到患者出院后。

[参考文献]

- [1] 胡军,惠宇坚,朱辰蕾,等. 人工髋关节置换与内固定治疗老年股骨颈骨折国内研究的Meta分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2013, 15(5): 386-391
- [2] 余新平,刘康,何智勇,等. 高龄髋部骨折髋关节置换术围手术期多学科协作处理的经验[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(2): 117-120
- [3] 何会红,姜丽萍,朱亚玲. 预防老年髋部骨折患者肺部感染循证护理应用的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12): 2834-2836

- [4] 尹丽萍. “微信公众平台”在骨科健康教育中的应用[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(4): 372-373
- [5] 尤黎明,吴瑛. 内科护理学[M]. 5版.北京:人民卫生出版社, 2012: 22-23, 81
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 241-242
- [7] 姚赟. 视频立体化健康教育结合回授法对老年髋部骨折病人术后DVT认知水平及预后的影响[J]. 全科护理, 2017, 15(16): 2029-2031
- [8] Chang JT, Dou HY, Yen CL, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance [J]. J Formos Med Assoc, 2011, 110(6): 372-381

[收稿日期] 2018-03-05