

新冠病毒疫情期间临床试验项目管理措施

华西第二医院国家药物临床试验机构·GCP 中心

2020. 02. 03

1. 接医院通知，本次新型冠状病毒感染疫情警报解除前各专业暂不启动新项目，不筛选入组新受试者，若有患者必须进入筛选，应详细了解患者是否有疫区居住或旅行史，近期是否有发热门诊就诊史，是否与确定病例或疑似病例有密切接触等，必要时进行病毒核酸检测，确保排除感染。
2. 已经入组且尚在随访期的受试者，如果必须到研究机构进行随访，建议经研究者和申办方讨论决定，按照就近原则协调至同一试验其他非定点救治医院的研究中心，进行后续的随访。在转诊过程中建议有专人协调确认转诊步骤，并严格按照需要严格做好防护；申办方应配合提供适当的转诊支持，例如随访预约，提供适当的交通补贴等。
3. 主要研究者应根据疫情发展情况，在充分评估受试者入院随访的获益与随访过程中增加暴露风险的基础上，与受试者讨论确定现场访视的可行性。如果不影响疫情救治，且受试者无法改为非现场治疗或随访情况下，经研究者评估后，可在充足的防护下继续原计划的受试者的随访和用药。
4. 临床试验各方应尽量依托互联网，利用信息化平台技术，尽可能采取远程协同办公的方式，达到临床试验管理的目的，减少临床试验相关人员的流动，降低疾病传播风险。
5. 原则上 GCP 中心项目管理暂不到各专业进行现场督查工作。
6. **受试者访视：**
 - (1) 通过多种途径（如电话、微信等其他即时通讯方式）保持与受试者密切联系，频率应高于临床试验方案本身要求的频率，了解受试者健康状况，提醒受试者关于新型冠状病毒的防护措施。
 - (2) 确认受试者是否有疫情高发区域居住史或旅行史，是否有确诊或疑似感染人群接触史，或发热门诊就诊史，必要时提醒受试者及时进行隔离或就诊。
 - (3) 必要时选择远程随访，通过电话、微信等其他即时通讯方式与受试者联系，了解受试者相关状况：如健康状况、AE、合并用药、试验药物依从性等，完成可远程进行的方案要求的随访内容，予以相应的医疗指导，并指导用药。提醒受试者主动保持与研究医生的联系，主动反馈个人的健康状况及用药信息等。
 - (4) 确实需要进行相关检查的，采取就近原则，常规检查建议在当地社区卫生机构进行。需要进行特殊检查时，研究中心所在地本市区的受试者，可前往研究中心进行相关检查；非研究中心所在地本市区的受试者，遵循就近原则下，优先选择次序为：参

加同一临床试验的其他医院（避免医疗救治定点医院）、有 GCP 资质的其他医院，以上都无法满足时，前往能够满足检查需要的其他医院。

- (5) 临床试验方案要求进行中心实验室检查项目，确实存在执行困难的，可采用当地实验室检查。
- (6) 对于当下确实无法完成的特殊检查项目，可作为超窗或数据缺失处理，在条件允许或疫情过后尽快进行补充检查；并做好相应方案违背（PD）的记录和说明，以便核查。
- (7) 由疫情重点区域或医疗救治定点医院转诊到其他中心的随访，条件允许时，原研究中心的研究者应与实际随访中心的研究者沟通，详细介绍受试者的病情、治疗经过及必要的建议等。
- (8) 任何前往医院进行访视的情况，应做好登记和记录，以备后续可追查。

7. 研究用药

(1) 针对不能返回研究中心或到其他适合的医院进行访视及必要相关检查的受试者，应根据具体实验方案及药物特性，与申办方医学专家达成共识，确定受试者是否可以直接进入下一阶段药物治疗。

★可院外使用的研究药物

经与申办方沟通确认，对当地邮寄条件满足药物保存要求，且受试者可以自行使用的试验药物，如大部分口服药、胰岛素等皮下注射制剂及外用药等，可通过有运输资质的快递公司邮寄。研究者应关注并持续与受试者沟通，并做好相关记录。

★不可院外使用的研究药物

不可院外使用的研究用药，如精麻毒放类药物和需输注的注射剂，或受试者选择前往研究中心进行给药时，应通过互联网平台或其他途径提前与受试者预约，确认受试者个人健康状况符合来中心随访的要求，并嘱咐受试者做好个人防护措施，按时到达。

(2) 研究专业应安排独立的洁净区域或远离感染区域进行受试者随访给药，需要住院随访的受试者，研究专业应尽量安排独立的病房专门用于受试者随访住院，避免交叉感染；随访区域或病房应常通风换气，并定时消毒。

(3) 合理预约时间，避免受试者集中访视，防止交叉感染。

8. 失访和脱落处理

(1) 鉴于疫情控制的需要，研究者应对很可能会产生较多的 PD，做好充分的记录和说明；同时，各方应共同努力，采取有针对性的措施，如采用信息化技术手段，尽可能及时获取试验相关数据和信息，减少病例脱落。

(2) 确因实际情况不能完成访视的，研究者应与申办方沟通，可暂时不视为脱落病例，按照访视缺失处理。有数据缺失的病例，可在数据审核阶段（盲态审核）结合统计专家及临床专家的意见，集中讨论该部分数据的使用。

9. 安全性信息

(1) 详细了解受试者合并疾病和用药情况，尤其涉及到受试者可能使用到与新型冠状病毒肺炎防治相关的药物，提醒受试者保存好相关诊疗及用药记录，条件允许或疫情结束后带回研究中心存档。

(2) 研究者应对新型冠状病毒疑似感染病例是否为 SAE 予以判断。一般来讲，对于新型冠状病毒肺炎疑似感染病例，居家隔离不视作严重不良事件（SAE），但需要在医院隔离观察的受试者应视作 SAE 报告。考虑到不同区域医疗资源的充足程度不同，受试者接受的医疗措施不完全相同，例如有些区域要求症状较轻的疑似感染者在医院住院隔离观察，需要按照 SAE 报告，但有些区域症状相对严重一点的疑似感染者被建议采取居家隔离的措施，可不作为 SAE 报告。

(3) 发生任何 SAE，应提醒受试者及时就近进行治疗。必要时，研究医生与接诊医生沟通受试者参与临床试验的情况，协助就诊医生进行治疗。

10. 临床监查

(1) 监查作为临床试验质量保证的重要环节，可以采取现场监查和中心化监查相结合的方式，降低监查人员前往中心的频率。采用基于风险管理原则的监查，降低现场监查频率，并做好防护。

(2) 依托互联网，利用信息化平台技术，结合详细的操作指南，以及对研究者及时的培训和沟通指导，评估是否应当增加中心化监查的频率和在必要时调整中心化监查的策略。

(3) 受试者合格性、SAE，以及主要疗效和安全性评价指标应进行监查。

(4) 监查人员任何现场监查活动，均应登记备案。条件允许时，建议医院建立统一登记平台，以便需要时及时追查。

(5) 监查人员进入病区必须遵守所在医院和所在科室的相关规定，接受相关排查。

11. 合同审批

(1) 正在启动阶段（如正值伦理审批/合同审核阶段的研究），可充分利用现代信息化技术继续开展相关审核或讨论等工作，减少因疫情引起的非必要的启动滞后。

(2) 正在开展的研究，如有因应对疫情需要进行操作流程上的修改而导致的合同增补，可以根据需要采取“事后合同”原则，各方可协定流程修改早于合同增补进行操作。

12. 物资管理

(1) 研究专业应及时确认试验物资是否被污染并进行恰当处理，试验物资包括并不限于试验药物、试验相关文档资料、其他设备设施（如离心机等）及物资等。若已污染，应立即隔离。可消毒后使用的，应立即采取恰当的消毒措施，不可消毒后再利用的，应与申办方沟通后续事宜。

以上操作的各项过程，均应详细记录，与申办方的沟通也应有相应的沟通报告，并归档保存。

13. 伦理审查

- (1) 一般的伦理审查会议可暂缓、延后。有特殊事项必须召开审查会议时，应充分利用各种信息技术灵活安排会议形式，如可通过符合相关要求的网络视频方式召开会议，并做好相应的会议记录。
- (2) 新方案、修正案等审查资料的递交应通过电子文档形式，如果伦理委员会必须保存纸质资料，可在疫情过后进行补交，并做好资料核对工作。伦理批件、通知函、意见函等文件可暂时以电子文档形式传达，除非申办方/研究者有特殊情况必须立即获得纸质文件。
- (3) 针对当前疫情防控开发新药、新器械和诊断试剂等，或开展必要的临床试验，伦理委员会应快速反应，采取紧急会议审查的方式，有效利用信息平台在线限时审查，并尽快传达审查意见和审查结果。
- (4) 因疫情对试验方案、知情同意书等进行的修正，经主审委员充分评估风险和获益比，如果增加的获益高于风险，应尽可能采用快速审查的方式，以提高审查效率。持续审查、结题审查及暂停/终止研究的审查，如果主审委员评估后认为未对受试者权益产生影响，可以采用快速审查的方式。
- (5) 关于 SAE 的伦理审查：本中心发生的 SAE，研究者应及时报告伦理委员会。伦理委员会应协同药物临床试验机构充分了解研究团队的工作情况。如果因疫情导致研究团队实际已无法开展研究工作，应充分协调申办方、CRO 等提供受试者电话随访等必要的工作支持，以避免本中心 SAE 的漏查与漏报。伦理委员会审查本中心发生的 SAE 时，如明显因疫情导致，可采取快速审查的方式，但应注意评估研究与疫情的关联。
- (6) 关于 PD 的伦理审查：研究者处置潜在的失访或脱落病例时，应首先从受试者安全角度进行考虑，对于因疾病治疗需要不能中断/终结治疗的受试者，应尽可能协调临床资源予以保障。对于不影响受试者安全，但可能引起试验数据准确性和完整性的试验操作，建议考虑延缓处置，并记录 PD。伦理委员会审查此类 PD 时，不应判定为研究者的执行问题而要求对研究者进行额外的 GCP 培训，应关注后续随访中的

受试者安全以及相关数据是否得到恰当的处理。

14. 疫情防护

疫情期间，充分做好临床试验相关人员的防护措施，尤其需要接待受试者或申办方等其他试验参与方的研究人员，一定严格执行医院对外来人员挂历的相关规定进行接待和管控。

(1) 申办方、CRO、SMO 或其他临床试验参与人员，应该尽量依托互联网技术，利用信息化平台等多个途径协同开展相关工作，尽可能减少前往研究中心现场办公。

(2) 必须前往研究中心时，应提前预约，确认前往研究中心人员 14 天内是否有疫情高发区域居住史或旅行史，或发热门诊就诊史，是否有感染或疑似感染人群接触史，并做好登记，以备后续追溯。**疫情结束前，禁止发热、14 天内有疫情高发区域居住史或旅行史，或发热门诊就诊史，或有与确诊感染病例密切接触史的人员前往研究中心。**

(3) 前往研究中心时，包括受试者或其他试验相关人员，应采取充分的防护措施，必须佩戴口罩，按照医院划定的活动区域进行活动并按照医院疫情防控的要求进行定期测量体温。尽量缩小在医院的活动范围。

(4) 研究中心人员，包括研究医生、临床试验机构办公室、伦理委员会等相关人员，在接待来访受试者或其他试验人员时（如 CRA、CRC 等），应首先确认来访人员无发热、14 天内无疫情高发区域居住或旅行史、或发热门诊就诊史，无与确诊感染病例密切接触史，确定为非感染或疑似感染人员。同时做好充分的个人防护工作，必须佩戴口罩，并按照规定的使用时限更换，

(5) 所有试验相关人员，在研究中心开展工作时，应根据医院对低、中、高不同风险区域的防护要求，充分做好防护措施。

15. 文件记录

疫情期间，所有临床试验相关常规操作均应做好详细的记录，并完整保存、归档。条件允许时，临床试验参与各方尽量通过信息化技术，利用互联网平台等多个途径，及时反馈相关信息，以便各方能够及时了解受试者及试验进展情况，必要时及时采取相应的措施。

(1) 详细记录与受试者的沟通，每次沟通都应有书面的沟通报告，包括沟通的时间（记录到日期、时、分）、途径（如电话联系，记录电话号码），及沟通的内容，并及时反馈至临床试验相关方。

(2) 受试者实行远程随访时，应详细记录该次随访的背景说明及随访方式和内容，包括受试者反馈及研究者对受试者的医疗措施等，尤其关注受试者在此期间的 AE 及合并用药情况，做好详细记录并归档。

(3) 受试者在非研究中心进行访视时，研究医生应与当时的访视医生进行直接的沟通，

详细说明受试者参加的临床试验情况，并介绍访视的各项要求，以便访视医生尽可能按照临床试验方案的要求进行访视。同时，应提醒受试者完整收集并保存好各项记录；条件允许时，请受试者将在外院的访视情况尽可能及时反馈至研究者，以便研究者及时了解受试者情况或采取必要的措施。疫情结束后，受试者应将各相关文件、记录完整地带回研究中心归档。

(4) 需要向受试者邮寄药品时，试验药物管理人员应详细记录背景情况，说明邮寄药品的必要性，并有书面文件确认承运单位的资质及运输条件的合格性。同时，应详细记录邮寄药品编号，批号规格和数量，以及运输单号，并提供服用方法及注意事项；受试者接收药品时，应签署书面的接收单据，并及时发送至试验药品管理人员保存、归档。需要回收的药物或包装，研究者需要叮嘱受试者完好保存，根据情况考虑回收的方式和频率。受试者退回药物或包装盒如采用邮寄也需要同样做好相关记录。

(5) 应提醒受试者在 AE 或 SAE 时第一时间主动与研究者的联系，研究者应按照临床试验方案的要求详细记录受试者的 AE/SAE 情况，并按照相关流程进行报告，尤其注意 SAE 的报告。涉及到研究中心以外的治疗时，应提醒受试者完整收集并保存好各项诊疗记录，包括用药记录；条件允许时，请受试者将 AE/SAE 及相关治疗情况尽可能及时反馈至研究者，以便研究者及时了解情况，必要时采取相应的措施。疫情结束后，受试者应将各相关文件、记录完整地带回研究中心归档。以便核查。

16. 各方沟通

疫情期间，临床试验参与各方应保持密切的沟通，可通过信息化技术、互联网平台等多个途径，及时互通信息，确保各方即时、同频率地了解试验实际进展情况。

- (1) 研究者应设法确保受试者能够将疾病发展及用药情况及时告知。
- (2) 研究者在了解受试者实际情况后，应及时给予医学指导。
- (3) 其他临床试验参与方，例如申办方、CRO 或 SMO 等，可通过信息化平台等多个路径及时了解临床试验的进展情况，并反馈至研究中心。
- (4) 临床试验质量管理各方，可通过信息化平台等多个路径及时了解试验的执行情况，并及时向相关方反馈可能存在的质量风险。
- (5) 需要沟通但不能现场交流时，各方应通过电话或网络会议形式及时沟通，并做好记录。

17. CRA 和 CRC 如必须到达研究中心，务必严格遵守医院和专业的所有规定。