

Introducing **the CDISC Standards**
New Efficiencies for Medical Research

CDISC(临床数据交换标准协会)标准导论

——医学研究效率之源

临床数据交换标准协会 著
任冠华 译



 中国质检出版社
中国标准出版社

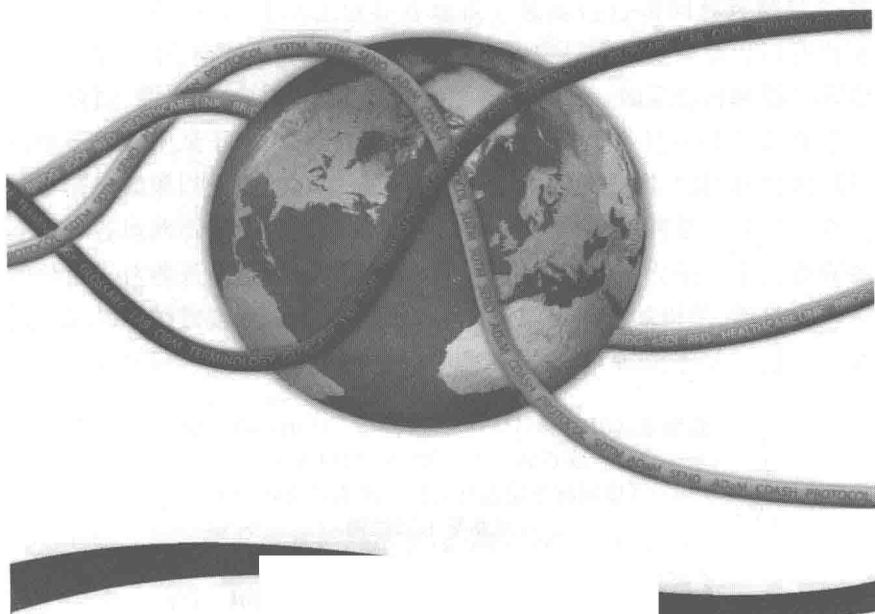
Introducing the CDISC Standards

New Efficiencies for Medical Research

CDISC(临床数据交换标准协会)标准导论 ——医学研究效率之源

临床数据交换标准协会 著

任冠华 译



中国标准出版社

中国标准出版社

北京

图书在版编目(CIP)数据

CDISC(临床数据交换标准协会)标准导论:医学研究效率之源/临床数据交换标准协会著;任冠华译. —北京:中国标准出版社,2018.3

书名原文:Introducing the CDISC Standards—New Efficiencies for Medical Research

ISBN 978-7-5066-7503-1

I. ①C… II. ①临…②任… III. ①临床医学—数据—研究—汉
IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 042717 号

中国质检出版社
中国标准出版社 出版发行

北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址:www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/32 印张 3.625 字数 101 千字
2018 年 3 月第一版 2018 年 3 月第一次印刷

*

定价 30.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107

前 言

时间和资源是所有企业和行业实现可持续发展的两个关键的基本要素。为了实现可持续发展的目标,人们一直都在努力尝试使用最有效的方式来尽可能地节约时间和成本,而信息/数据的共享就是最有效方式之一。所有的项目都需要信息/数据的共享,但是目前实现信息/数据的共享非常耗时而且容易出错。每个人都希望可以在某个地方拥有自己所需的数据,并且可以在世界各地很方便地进行访问和理解这些数据。试想一下,检索患者信息及其相关疾病史只需几秒钟就可以获得完美的数据,那将是一件多么重要和了不起的事情!如果患者将其疾病史以电子形式记录下来,并伴随其去往世界各地,那将是一件多么有意义的事情!如果以标准化方法可以在几秒钟内就能收集、归档和检索到位于世界各地的所有临床医疗相关数据供研究所用,那将是一件多么高效的事情!这些就是 CDISC 所要做的事情。CDISC 不仅是一个为研究领域研制和提供数据标准以获得更好的医疗健康服务的组织,而且也是一个关注临床研究过程简化的组织。CDISC 的诞生归功于世界各地大量的利益相关方团结一致、富有成效的合作。

*CDISC 的愿景是通过高质量的医学研究,
提升患者护理水平,提高患者安全性。*

本书对 CDISC 的基本问题做出了解答,有助于读者获得 CDISC 标准、CDISC 业务案例、CDISC 医疗健康链接计划等方面的信息。读者了解了 CDISC 的基本情况后,还可以通过参加 CDISC 的培训课程,进一步深入了解标准的具体内容。

没有标准,事情将由简入繁。

致 谢

CDISC 感谢 CDISC 各工作组所付出的专业知识和辛勤劳动,尤其是各工作组的牵头人为本书内容做出了重要贡献。CDISC 工作组成员大部分是志愿者。十多年来,他们利用自己宝贵的时间制定了大家认可的 CDISC 标准。在他们的努力下,CDISC 标准才具备了很强的稳定性,并获得了全球性支持。同时,CDISC 对成员组织及支持者表达诚挚的谢意,是他们保证了 CDISC 的生存和进步。

*CDISC 的使命是制定独立于平台的全球性数据标准,
实现信息系统的互操作性,
改善医学研究过程,提高医疗健康服务水平。*

目 录

序	1
第一章 引言	3
i. 关于标准的误区	3
ii. 医学研究——危机中的产业	3
iii. 标准推动医疗健康产业发展	4
iv. 实施 CDISC 标准的好处与业务案例	9
v. CDISC——通吃一切的标准	11
vi. 技术战略与概述	14
第二章 CDISC 标准	17
i. CDISC 标准数据流	17
ii. 数据与元数据	19
iii. CDISC 标准制定程序	19
第三章 CDISC 临床研究术语集	21
第四章 方案表述	30
第五章 临床数据采集标准一致性规范——CDASH	36
第六章 数据操作模型——ODM	43
第七章 临床实验室数据模型——LAB	49
第八章 数据提交标准:SDTM、SEND、试验设计及 define.xml	53
i. SDTM	53
ii. 非临床数据交换标准:SEND	56
iii. 试验设计模型(TDM)	57

iv. 案例报告表数据定义规范(define.xml)	61
v. 数据提交模型和 FDA	62
第九章 分析数据模型——ADaM	64
第十章 标准受控术语	69
第十一章 CDISC 医疗健康链接计划	73
i. 电子源数据交换(eSDI)	75
ii. 生物医学研究集成域组:BRIDG	82
iii. IHE 数据采集框架检索表	82
第十二章 生物医学研究集成域组(BRIDG)模型	87
第十三章 如何实施 CDISC 标准	92
第十四章 CDISC 的未来	99
缩略语	101
附录	105
一、推荐阅读文献	105
二、CDISC 文档链接	107
三、相关网站链接	107

序

自 1997 年成立以来,CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium, 临床数据交换标准协会) 一直受到大批志愿者的支持。他们奉献大量的时间来制定 CDISC 标准,成就了今天的 CDISC 组织——一个公认的全球性标准制定组织 (Standards Developing Organization, SDO), 专门制定临床/医学研究标准,并以诚挚的热情为利益相关方提供标准以外的配套服务。目前,CDISC 已经为临床研究电子数据的获取、交换、存档和记录 (包括电子提交) 建立了全球性标准。CDISC 是联合倡议理事会 (Joint Initiative Council, JIC) 的成员及现任领导,并与 ISO、CEN、IHTSDO、HL7 及 GS1 一起负责医疗健康标准的全球一致性工作。CDISC 是 ISO/TC 215 “国际标准化组织健康信息学标准化技术委员会”的 A 级联络资质组织。2001 年,CDISC 与 HL7 建立了正式的合作关系。此外,CDISC 还与 IHE 联合制定了几个重要的集成规范,可以帮助那些希望参与临床研究的临床医生在不影响医疗护理固有流程的前提下改进工作流程。CDISC 与其他 SDO 以及相关合作伙伴的关系证明,CDISC 致力于实现医疗健康和临床研究系统之间的互操作性,从而使研究人员能够更好地了解和改善世界各地患者的医疗健康水平及安全性。

制定 CDISC 标准的初衷是为了满足监管机构和生物制药产业的需要。然而,CDISC 很快就认识到,这些标准还应适用于世界各地的各类医学研究 (包括学术性研究、研究人员主导性研究、政府资助性研究、产品研发以及药物安全研究等)。研制标准的主要目标是在提高数据质量和保障患者安全性的同时,对从试验方案到结果报告的整个医学研究过程进行简化。这就需要制定标准来提高数据交换效率,也需要提供一种模型来保证这些标准能够协同应用,并利用这些标准来鼓励研究人员使用电子数据和电子健康记录。为此,CDISC 很早就确定了一系列原则,包括独立于厂商原则、在不影响研究科学性的前提下简化标准制定程序等。CDISC 受董事会管理。董事会是一个为 CDISC 设定战略、并在财政方面



确保 CDISC 是非营利性组织的专家团队。CDISC 董事会及董事会委员会内都设有 CDISC 咨询委员会(由白金支持者代表组成)的参与。咨询委员会还负责组织国际交流,并在其他重要方面为 CDISC 贡献力量。

CDISC 已经在欧洲(始于 2000 年)、日本(始于 2001 年)、中国(始于 2008 年)和韩国(始于 2009 年)分别设立了 CDISC 协调委员会(Coordinating Committees in CDISC, 3Cs)。此外,还有遍布世界各地的由志愿者推动的用户网络为大家提供了多种方式来参与 CDISC 的发展,并为 CDISC 贡献力量。

从 CDISC 获得最大效益的最佳方式是从开始就使用标准并参与其中,同时要确保您的组织已经加入 CDISC,并以某种对自己有意义的方式参与进来。CDISC 成员组织包括学术机构、生物制药企业、技术和服务提供商、设备公司等。CDISC 成员的参与和贡献对 CDISC 的健康发展和持续进步是至关重要的。除了制定标准,CDISC 还为支持标准的应用建立了基础设施,包括教育课程、试点示范、认证以及与其他使用标准和集成规范的组织进行联网的场地。本书主要是为那些想了解 CDISC 各项标准如何协同应用以及从何入手的用户而编写的。希望本书能为临床研究工作带来帮助!

通过 CDISC 的标准和创新来创造更加有效率且有效果的医学研究过程、进而改善医疗健康水平这一目标,是 CDISC 所有努力的动力源泉。如果不能以一种有意义的方式来发现和使用研究信息(如通过应用标准来实现数据共享,从而能够更加快速地确定安全疗法和做出更好的临床决策),那么 CDISC 与自愿参与研究实验的患者之间签订的合约也将无效。

CDISC 的愿景是通过更高质量的医学研究,提升患者护理水平,提高患者安全性。

此致

Rebecca Kush (CDISC 创始人,总裁兼 CEO)

Edward Helton (2007 ~ 2009 年 CDISC 董事会主席)

第一章 引言

i. 关于标准的误区

在开始 CDISC 标准之旅前,请大家思考以下普遍存在的关于标准的疑问(节选):

1. 标准会扼杀创造力。
2. 我们所做的事与其他人不同,标准不适用我们。
3. 标准一直在变,所以我们应该等到标准确定下来后再使用。
4. 临床研究数据标准只适用于美国。
5. HL7[Health Level Seven,健康信息用户层(第七层)交换标准组织]标准将取代 CDISC 标准(或是 HL7 消息将使研究项目数据表格模型过时)。
6. CDISC 标准只适用于临床试验,不适用于临床研究。
7. 标准太多难以选择。
8. 标准没有涵盖所有的需求,因此没有价值。
9. (必要时)可以在最后应用标准,而不需要对现有组织进行任何改变。
10. 没有合适的时机来应用标准。

感谢Sue Dubman 对标准提出了25项疑问。

对于那些认为以上疑问将对应用标准构成障碍的人,可以通过本书获得启发。读完本书后,读者将会了解到标准会如何改进医学研究方法。

ii. 医学研究——危机中的产业

现在的医学研究已经到了危险的时刻。简单来说,在这个创新和科研成果不断增长的时代,获批的新型药物疗法却越来越少,参与研究的

医生越来越少,被招募参与到科学研究中的患者越来越少。为什么会发生这种事情?在医院中,很明显地出现了越来越多的细菌耐药菌株,无法治疗的大范围流行性病毒时常见诸于媒体。为了解决这些问题,制药公司正在投入更多的资源进行研发。尽管如此,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在2007年仅批准了19种新药,创下了自1983年以来的最低记录¹。此外,新的科研成果并没有有效地转化到市场上用于治疗。那么问题究竟出在哪里?

为了充分了解生物制药产品研发领域,就有必要审视一下新疗法的研发方法。毫无疑问,新疗法的研发是一个漫长而复杂的过程,需要对制药业进行大量的金融投资。另外,制药业不仅面临严格的监管程序,同时还要面对暴涨的生产成本、过度关注的患者安全和隐私以及越来越多的审查评估。在过去的几年中,出现过一系列备受瞩目的药品召回及受质疑的案例,引起了公众对制药公司的极大不信任。为了改善制药业的公众形象,亟需建立一种更为开放的程序。其实现方法之一就是充分利用包括信息技术在内的新技术。然而,与其他受监管行业相比,在利用新技术提高效率和数据精确性方面,整个医学研究领域的步伐已经落后。以电子病历(Electronic Medical Records, EMR)为例,在世界范围内应用的比例较低。即使是在应用了该技术的地区,不同的系统之间仍然不能实现互操作。而这正是CDISC标准能够真正开始产生影响的切入点。各公司所使用的企业专用系统不计其数,但缺少一个标准方法来对数据进行采集、传输和存档,使得即使是在单一赞助商的工作环境下也无法实现信息共享(更不用说依据监管机构要求进行的跨界试验)。这对于医学研究界构成了极大的障碍。整个行业缺乏统一的标准,确实对当前难以维系的局面产生了影响。然而,当企业专用系统遵循了行业数据交换标准的时候,就会使得数据共享的局面开始得到改观。而数据共享是改善研究过程的一个重要因素。

iii. 标准推动医疗健康产业发展

首先看一下医疗健康产业的现状。目前,医生使用各种系统存储患

¹ Research Rewired, 第11页,普华永道健康研究院。



者的病历。在美国,最新数据表明只有 25% 的医生使用电子健康记录 (Electronic Health Record, EHR)。在英国,现行方案可以保证 5 000 万患者的病历以电子形式进行存储——这大约占英国总人口的 85%。世界各国在医疗健康方面使用迥然不同的方法,恰恰彰显了围绕电子健康记录应用上的种种问题。与其他国家相比,英国由于实施了全民医疗服务制度 (National Health Service, NHS) 而无需面对其他国家所面对的保险和计费系统的挑战,因此具有一定的优势,但要在全国实施,仍然需要面对许多的挑战。

那么,采用 EHR 系统的动机是什么? 为什么它不仅有利于医生,而且也有益于医学研究? 很明显,患者的病历包含了大量的信息,如果以纸质形式保存,那么当患者在紧急情况下住院、且医生无法得到患者病历时,纸质病历是不适用的,是无法为患者和医生提供帮助的。而 EHR 可以在无人介入的情况下安全地进行访问和电子传输。当患者采用另一种疗法或在紧急情况下住院时,这种快速传递信息的能力就显得尤为重要。这种能力对患者和医生的益处十分明显:可以使患者在最需要 EHR 时获得更好的护理;可以使医生通过访问患者的 EHR 信息来为其提供个性化医疗服务。

然而,EHR 在世界各国的应用情况各不相同。在欧洲的某些国家和日本,病历有完全电子化的趋势。而在其他国家(如美国)中,各个州(省)之间、甚至是同一城市内的应用情况都各不相同。当然,过去没有 EHR,研究工作也照样进行。但是对于从事临床研究的医生而言,有时候必须将数据人工录入到案例报告表 (Case Report Form, CRF) 中,然后再将同样的数据录入到赞助商单位或合同研究组织 (Contract Research Organisation, CRO) 提供的另一台电脑上。那么他们为什么要做这些繁琐无聊的工作?

目前,从健康档案中采集数据只能采取人工录入方式来完成。这样做可能是因为健康档案全部是纸质的,也可能是因为有各种各样的采集方法。因此,必须要找到一种更好的办法来解决这个问题。花费数小时的时间将数据从一个系统传输至另一个系统真的不是医生治疗方案的一部分。试想一下,如果是这样,那么医生在一个大型研究中心中对患



者进行不同的试验时将要面对多少困难。他们将面对大量不同的系统和不同的数据采集方法,即使这些工作不令人困惑,但至少也是非常耗时的。因此,对于那些专注于患者治疗的医生不愿意抓住机会参与研究,也就没有什么好奇怪的。对医生来说,仅仅是招募患者这一项工作就非常困难。没有 EHR,医生们需要花费更多的时间来寻找符合试验方案(研究计划)要求的患者。如果所有的医院和诊疗室都使用可互操作的 EMR,信息共享就会成为一件顺理成章的事情。在一个研究计划中,从研究伙伴之间、服务供应商(CRO 和技术服务商)与研究项目赞助商之间的数据交换,到不同研究项目之间的数据集成,信息共享都会带来相当大的好处。

图 1-1 说明了临床调查研究项目中从研究项目假设开始到分析和报告的所有步骤。多项研究计划的结果被集中到监管意见书中,接受新产品销售的许可审批。

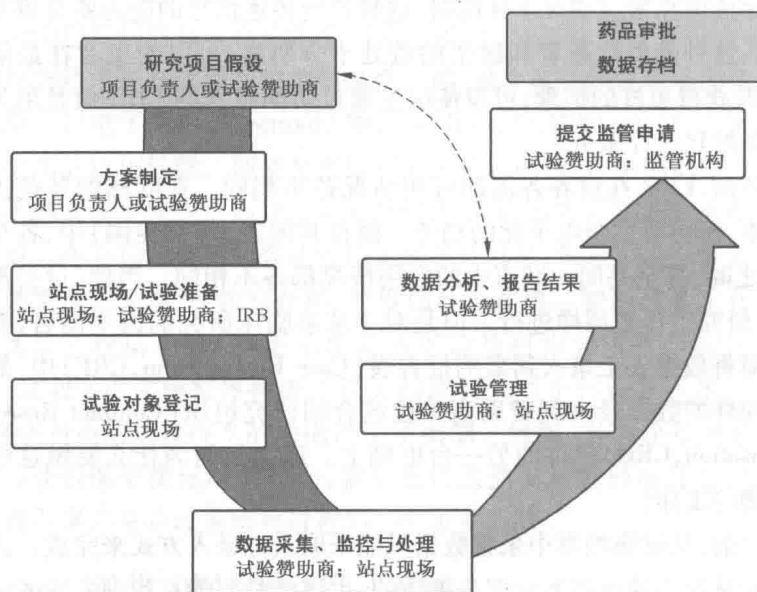


图 1-1 临床研究项目研究周期

当前,大多数临床调查研究项目仍然采用纸质方式进行。因此,收集的所有数据都必须接受监督员的检查,监督员在调查站点现场认真查



看各类纸质案例报告表,并对不一致的数据进行质询。某些案例中,这些报告表还要传真给 CRO,监督员对这些表进行查看并对所有错误再次进行质询。然后,监督员将报告表返还给医生,并由医生确认是否有必要进行修改。如果案例报告表在完成后能够马上通过电脑系统进行检查,识别出明显的错误之处(如某人身高为 6 英尺,但被误记录为 6 m),那么这种依靠大量人力劳动的过程将会得到显著改善。这类错误可以在监督员介入之前,由医生立即发现并改正过来。此外,如果案例报告表采用标准化的字段集合进行数据采集,那么其他一些问题也可以得到解决。CDISC 制定了一项名为《临床数据采集标准一致性(Clinical Data Acquisition Standard Harmonization, CDASH)规范》的标准(详见第五章),该标准定义为确保案例报告表内容的一致性所必需的最小字段集合。案例报告表要求在医学研究项目中要以相同的格式提供相同的信息,这会为医生们带来极大的便利,而那种不得不将每个研究项目的需求进行“翻译”的日子也将一去不复返了。

在过去的十年中,研究项目的数据采集方式发生了一些变化。随着越来越多的赞助商使用供应商的患者电子日志及其他计算机系统为调查研究工作采集数据,电子数据采集(Electronic Data Capture, EDC)系统变得越来越普遍。你可能会认为这个过程至少会有助于提高数据质量。例如,过去患者在进入医生诊室之前需要填写一份纸质表格,其实就是创建一份就医记录。但是人的记忆可能会有错误,所以记录的内容就有可能不准确。借助于患者电子日志或电子数据采集系统,可以为数据增加创建日期和时间点,这样就可以确保能够对这些信息进行审核,并评估出患者的配合度和数据的完整性。虽然电子系统依赖于患者的配合度,但人类普遍具有不守规矩的天性。电子数据采集系统利用网络技术传输数据,医生和供应商可以利用网络技术来下载数据。这似乎是一个积极的趋势,但医生必须使用供应商提供的系统来查看结果。他们还必须要确保这些数据与病历中的数据是一致的,并可能还需使用一份单独的案例报告表来上报不良事件。每次以人工方式将数据转移到其他系统的时候,都必然会降低数据的完整性,因为转移过程中出现错误是难以避免的。何时何地识别这些错误是一个更为紧迫的问题。如果使用



纸质记录方法,那么只有在试验的某个特定点结束后进行数据分析才能发现错误。即使使用了电子数据采集系统,也没有必要将数据链接到患者护理所用的临床系统,否则会造成多余的数据传输。这种情况下,因为重新录入数据的管理负担过重,而且使用不属于医疗健康工作流的相互独立的系统和研究工作流,就会导致再度面临众多医生不愿参与研究的困境。

当赞助商收集到来自于调查站点现场所有患者的全部数据时,数据的绝对量是巨大的。接下来必须对数据进行检查。一旦认为数据库是“干净”的,就可以将其锁定并进行了分析。检查数据需要耗费大量的财力和时间。当数据可能有错误时,还要考虑所需的其他资源。大家想象一下如何追溯数百个纸质案例报告表,就能意识到问题的严重程度了。有时为了弄清楚情况,监督员必须联系原来负责调查的医生。通常检查一个数据库需要数周或数月的时间,而将其提交至类似于FDA的监管机构则可能是几年以后的事情了。此时医生可能已经有了新的患者,并开始进行其他研究工作了。所以,最好的结果是耗时费力但实现了目的,最坏的结果是占用宝贵的患者护理时间进行检查而原始数据被锁定在某处。从监管机构审核人员的角度看,他们很清楚笨重的纸质研究方式的缺陷。据说有的公司用卡车装运纸质文件到FDA接受审批。对于审核人员(或事实上是一个审核团队)而言,要查清楚任何一种不良反应事件都将是一个漫长的过程。

上面对实施临床调查研究方式的概述虽然比较简单,而且也很不全面,但是说明了申请药物审批的公司所面临的种种问题。患者希望使用安全的新药物疗法来治疗疾病,制药行业也正在努力满足患者的医疗健康服务需求,而CDISC目前正在通过信息技术来缩短药物研发时间、提高安全报告速度和确保合适的疗效评估。世界各国的监管机构也可以利用同样的技术来加快审查和批复的程序。但是单纯依靠技术还不够,还需要利用标准化方法来采集和传输从方案制定到电子数据的分析报告和存档的临床研究信息。这些数据交换标准可以使人们建立一种有序意识,并可以进行更好地沟通。这正是本书的目的所在。

iv. 实施 CDISC 标准的好处与业务案例

毫无疑问,用一种方式来采集、存档、交换和提交数据是个好想法,而且好处还不止于此。利用标准可以提升数据质量、提高报告的安全性,还可以节约时间和成本。与高德纳(Gartner)公司联合开发的 CDISC 业务案例说明了在试验过程的每个阶段如何应用 CDISC 标准来产生积极的影响。当然,获得最大好处的是那些在研究项目的启动阶段(即方案和 CRF 制定阶段)就应用了 CDISC 标准的公司。在启动阶段就开始应用 CDISC 标准的研究项目可以节约 70% ~ 90% 的时间和资源/成本,对于单个研究项目而言,整体上可以节约 60% 的时间和资源/成本。

很显然,公司实施 CDISC 标准不仅可以节约成本、缩短研发周期,还可以为其组织带来下列好处:

- 无论处于研究周期的哪个阶段,项目组和合作伙伴之间都可以更加方便地进行沟通交流;
- 因为整个过程是始终如一的,所以临床研究工作人员的工作会更加精确,所需前期培训更少;
- 不再需要为格式和数据字段进行辩论了,所以决策就变得更为简单;
- 科学家可以专心于自己最擅长的领域——科学研究,而无需为数据采集使用哪种格式而担心;
- 合作伙伴(调查人员、CRO、技术服务商等)之间传输数据更加方便;
- 不同的技术/工具,只要符合标准,都可以进行选用。

使用标准还可以带来其他一些好处。数据集成的实现意味着信息可以存储在电子“仓库”中,并可以通过对这一宝贵的知识资源进行进一步的挖掘和利用来改善试验设计、实现营销目的、提出新的发现以及通过安全监督审核。从监管机构的角度看,标准令项目提案的审核更加快速精确(详见本章“vi 技术战略与概述”)。未来,FDA 有望要求所有的项目提案都以电子形式提交,CDISC 研究项目数据表格模型(Study Data Tabulation Model,SDTM)将成为这些提案内容所必需的标准。



每家公司都可以选择实施 CDISC 标准的方式和时间。最初,各公司可能会按照 CDISC SDTM 标准进行所谓的后期阶段转化来提交数据。但这并不是 FDA 的首选方法,因为有时候数据分析并不能与新建的 SDTM 文件相匹配,而且还可能造成损失。这种方法非常有局限性,其带来的好处也肯定不能与从临床研究早期阶段(如方案或 CRF 制定阶段)就实施 CDISC 标准相比。

图 1-2 给出了实施 CDISC 标准能够节约的时间(以及资源/成本)。全过程采用 CDISC 标准有可能使得药品从开始研发到审批之间所需的时间减少多达八个月的时间。所有参与研究的利益相关方都将会受到影响,并最终以更快的速度将疗法提供给患者。

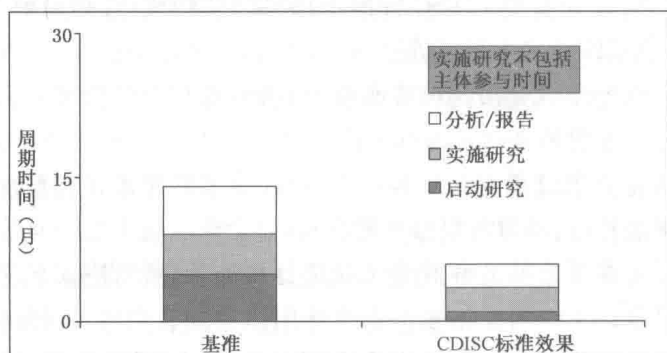


图 1-2 量化实施 CDISC 标准所带来的价值(节约周期时间)

注:图中的基准是根据综合数据得出的;研究过程的具体周期时间和成本指标会有所不同。

所以为什么不马上采用 CDISC 标准呢?虽然采用 CDISC 标准会带来一定的压力,但这取决于组织是否已有合适的标准。人类都不喜欢改变,对改变具有一种天然的抵抗力。这可能会导致公司不愿意进行改变。而且公司会为自己的内部标准和流程感到自豪。毕竟,一个公司在现行的业务实践中已经花费了大量的时间和精力,那为什么还要改变呢?如果与赞助商合作的供应商不支持标准,那么希望依靠赞助商将数据转化为标准形式是不切实际的。但即使有这样的障碍,CDISC 标准的应用水平仍然一直在提高,这可能是由于一旦标准到位,上述好处的确