



启动阶段-CRF设计

研师：王影 (Aimee) 时间：2018-03-08

目录

CRF定义

01

CRF设计的主要原则

03

Best Practices

04

CDASH
简介

06

07

CRF设计
标准

CRF分类

(e)COA

In Scope:

- EDC
- CRF content, not layout

金玉良研

01

CRF定义

什么是病例报告表

- 病例报告表 (Case Report Form, CRF) , 指按试验**方案**所规定设计的一种文件, 用以记录每一名受试者在试验过程中的数据
—— 《药物临床试验质量管理规范》2003中国 GCP
- 一种印刷的、光学的或者是电子的文件, 用于记录并向申办者报告每个受试者的所有试验方案要求的信息 (A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.)
—— 人用药品注册技术国际协调组织(ICH)的GCP

02

CRF设计标准

CRF设计标准

CRF内容可以参考

- 化合物或治疗领域层面的数据采集标准
- 公司内部数据采集标准
- CDASH、SDTM、受控术语
- 可能影响CRF设计的各国法规标准：比如数据保密或者受试者隐私保护的相关要求
- 以COA为基础设计的CRF，需要遵循COA内容（比如，健康状况问卷、量表等）

03

CRF设计的主要原则

CRF设计的主要原则-之一

- 完全遵循临床试验方案

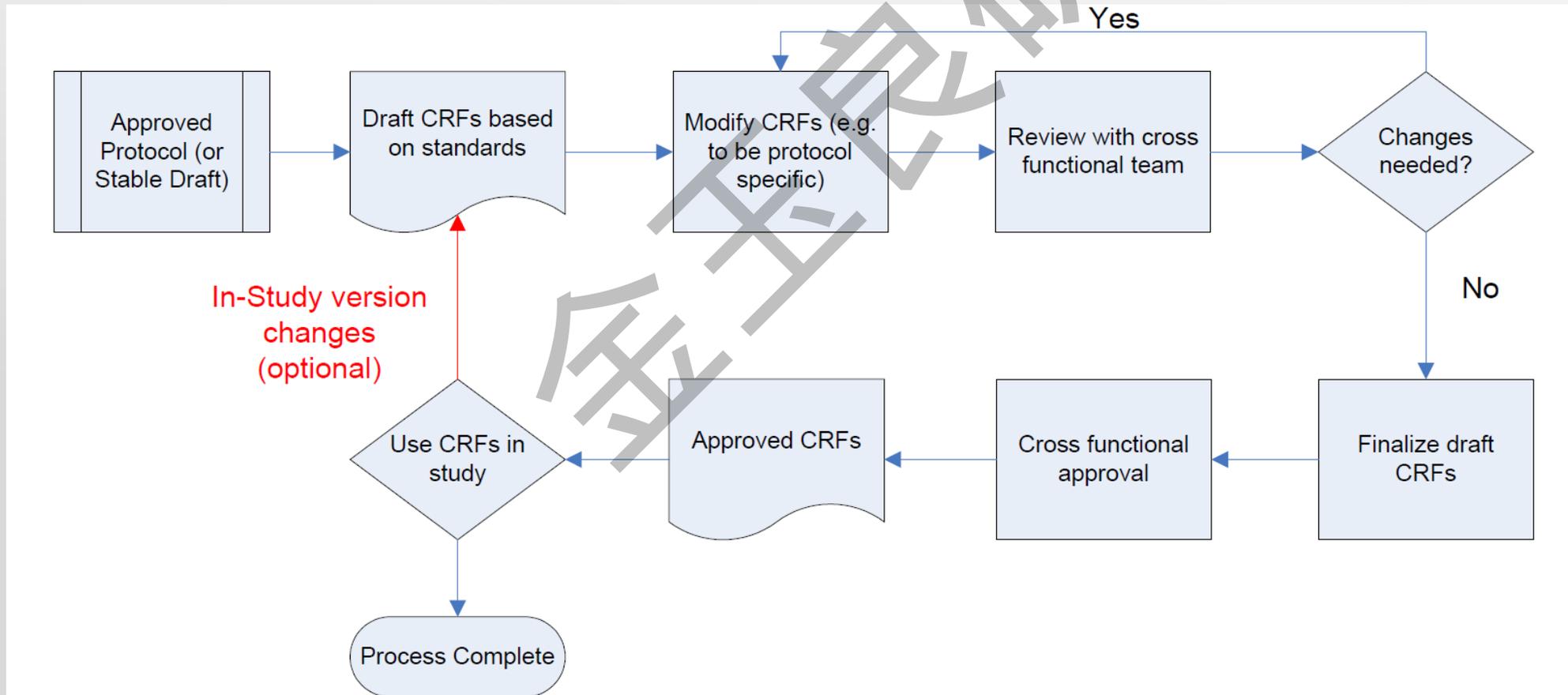
金玉良研

CRF设计的主要原则-之二

- 收集用于统计分析（安全性和有效性）的必要数据，尽量减少冗余
 - GCP规定，在统计分析中发现有遗漏、未用或多余的资料要加以说明
 - 只包括与研究目的有关的信息，避免收集不必要的信息，减少重复和交互检查
 - 不是source document，不是PD tracking tool，不是安全性数据库

CRF设计的主要原则-之三

- 完善的CRF设计、开发、审批和版本控制的过程
CDASH推荐的CRF设计流程



04

CRF分类

CRF分类

General Observation Class

- Events: e.g. AE, MH, DS (--TERM)
- Findings: e.g. IE, PE, VS, ECG, LB (--TESTCD)
- Interventions: e.g. EX, CM, PR, SU (--TRT)

Other

- Special purpose: e.g.. DM, Common Identifier

05

Best Practices

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

1. 措辞：

1.1 CRF中的问题要简单明了/容易理解, 意义明确/无歧义, 易于回答。

是否吸烟饮酒 X	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否
-----------------	--

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

1. 措辞：

1.1 CRF中的问题要简单明了/容易理解, 意义明确/无歧义, 易于回答。

是否吸烟	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否
------	--

吸烟情况	<input type="radio"/> 从未吸烟 (Never) <input type="radio"/> 曾吸烟 (Former) <input type="radio"/> 吸烟 (Current)
------	--

曾经吸烟现在
已经戒烟
的情况无法
体现

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

1. 措辞：

1.2. 不要带有诱导性或倾向性

受试者没有发生不良事件？	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否
--------------	--

受试者是否发生不良事件？	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否
--------------	--

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

- 措辞：
 - 问题应使用肯定句，多重否定容易使回答错误。

受试者是否没有按方案完成治疗？

受试者是否按方案完成治疗？

受试者是否没有成功入组？

受试者是否成功入组？

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

2. 布局：

2.1 格式和顺序编排要合理, 符合医疗操作习惯和临床试验流程, 便于研究人员填写

E.g.
每个访视下CRF顺序
每个CRF中检测项的顺序
实验室检查项顺序与检查报告顺序

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

2. 布局：
2.2 逻辑上相关的数据尽量按顺序放在一起

身高
体重
BSA
BMI

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

2. 布局：

2.2 逻辑上相关的数据尽量按顺序放在一起

是否严重不良事件导致此次住院	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否
和本次住院相关的严重不良事件序号	

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

2. 布局：

2.2 逻辑上相关的数据尽量按顺序放在一起

受试者完成情况	
受试者是否完成整个研究?	<input type="radio"/> 完成 <input type="radio"/> 退出
完成/退出的日期	
受试者是否有既往/伴随用药	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否
受试者是否有不良事件	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否
提供终止研究的原因	<input type="radio"/> 不良事件 <input type="radio"/> 受试者主动退出 <input type="radio"/> 方案违背 <input type="radio"/> 失访 <input type="radio"/> 研究者决定 <input type="radio"/> 申办方终止试验 <input type="radio"/> 筛选失败 <input type="radio"/> 其他 其他具体描述:

?

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

3. 尽量避免重复/冗余

身高		厘米 (cm)
体重		公斤 (Kg)
体重指数 (BMI)		公斤/平方米 (Kg/m ²)

收集用于计算的源数据来自动计算

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

3. 尽量避免重复/冗余

提前退出试验的主要原因	<input type="radio"/> 不良事件 <input type="radio"/> 失访 <input type="radio"/> 筛选失败 <input type="radio"/> 方案违背 <input type="radio"/> 死亡，死亡时间： _ _ 年 _ _ 月 _ _ 日 <input type="radio"/> 研究者决定 <input type="radio"/> 受试者主动要求退出 <input type="radio"/> 终止试验 <input type="radio"/> 其他，请详述 \$200
-------------	--

是否满足严重不良事件标准	<input type="radio"/> 是，请选择严重不良事件标准 <input type="radio"/> 否
严重不良事件标准	<input type="checkbox"/> 导致死亡，请提供死亡时间： _ _ 年 _ _ 月 _ _ 日 <input type="checkbox"/> 危及生命 <input type="checkbox"/> 需要住院治疗或延长住院时间 <input type="checkbox"/> 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤 <input type="checkbox"/> 致癌、致畸、致出生缺陷 <input type="checkbox"/> 导致其他重要医学事件

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

3. 尽量避免重复/冗余

Exception :

转归	<input type="radio"/> 恢复 <input type="radio"/> 改善 <input type="radio"/> 未恢复 <input checked="" type="radio"/> 恢复后有遗症，请描述____ <input checked="" type="radio"/> 死亡 <input type="radio"/> 未知
----	---

提前退出试验的主要原因	<input type="radio"/> 不良事件 <input type="radio"/> 失访 <input type="radio"/> 筛选失败 <input type="radio"/> 方案违背 <input checked="" type="radio"/> 死亡 <input type="radio"/> 研究者决定 <input type="radio"/> 受试者主动要求退出 <input type="radio"/> 终止试验 <input type="radio"/> 其他，请详述 \$200
-------------	---

是否满足严重不良事件标准	<input type="radio"/> 是，请选择严重不良事件标准 <input type="radio"/> 否
严重不良事件标准	<input checked="" type="checkbox"/> 导致死亡，请提供死亡时间： _ _ _ _ 年 _ _ 月 _ _ 日 <input type="checkbox"/> 危及生命 <input type="checkbox"/> 需要住院治疗或延长住院时间 <input type="checkbox"/> 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤 <input type="checkbox"/> 致癌、致畸、致出生缺陷 <input type="checkbox"/> 导致其他重要医学事件

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

- 4. 数据库相关：
- 4.1 避免XPT格式截断
- 4.2 避免系统不能识别的特殊字符

注意：指
英文字符

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

Variable Name

Variable-Codelist

Element	Maximum Length in Characters
Variable	200
Variable Name	8
Variable Descriptive Label	40
Dataset Label	40

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

1. 日期/时间变量
 - 1.1 避免歧义
 - 1.2 符合书写习惯
 - 1.3 应考虑如何在精确日期未知的情况下录入部分日期(partial date/time), 比如月或日为unknown

Start Date	DD-MMM-YYYY
Start Time	HH:MM:SS
End Date	DD-MMM-YYYY
End Time	HH:MM:SS

中文为□□□□年□□月□□日

时间应为24HR制

Start date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>Day Month Year</small>	Start time <input type="text"/> : <input type="text"/> <small>(00:00 - 23:59)</small>
End date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>Day Month Year</small>	End time <input type="text"/> : <input type="text"/> <small>(00:00 - 23:59)</small>

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

2. 数值变量

2.1 整数（最多几位整数，只能几位整数）

2.2 小数（精度固定）

2.3 浮点小数（小数点位置不固定）

结合EDC功能及数据特点，考虑设置“禁止类核查（禁止录入）”或“软核查（质疑）”

呼吸	XX
血压（收缩压/舒张压）	/ XXX/XXX
脉搏	XXX
体温	. XX.X

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

3. 文本变量

3.1 文本变量在CRF 中属于开放型问题, 对于数据录入、数据清理及统计分析都非常不方便

3.2 应尽可能减少开放型问题的设计, **减少文字描述**, 将文字变量的回答分类, 转变成分类变量。

3.3 结合数据特点, 合理设定文本长度 (数据库)

提前退出试验的主要原因	X	\$200
-------------	----------	-------

提前退出试验的主要原因	<input type="radio"/> 不良事件 <input type="radio"/> 失访 <input type="radio"/> 方案违背 <input type="radio"/> 死亡 <input type="radio"/> 研究者决定 <input type="radio"/> 受试者主动要求退出 <input type="radio"/> 试验终止 <input type="radio"/> 其他, 请详述 \$200
-------------	---

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

4. 分类变量

4.1 对于相同回答的编码顺序要一致，比如所有“是/否”类的问题，可选答案中“是”与“否”的顺序应是一样的

4.2 对于相同回答的编码要统一。比如，都采用“无”、“不适用”，而不是有的是“无”、“不适用”，有的是“没有”、“NA”

疾病史				
受试者是否有疾病史?	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否			
序号	疾病名称	诊断日期	是否持续	结束日期
		□□□□年□□月□□日	<input type="radio"/> 否 <input type="radio"/> 是	□□□□年□□月□□日

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

4. 分类变量

4.3 所有分类变量指明是“单选”还是“多选”

与研究药物的关系	<input type="radio"/> 肯定有关 <input type="radio"/> 很可能有关 <input type="radio"/> 可能有关 <input type="radio"/> 可能无关 <input type="radio"/> 肯定无关 <input type="radio"/> 待评价 <input type="radio"/> 无法评价
严重不良事件标准	<input type="checkbox"/> 导致死亡，请提供死亡时间： _ _ _ 年 _ _ 月 _ _ 日 <input type="checkbox"/> 危及生命 <input type="checkbox"/> 需要住院治疗或延长住院时间 <input type="checkbox"/> 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤 <input type="checkbox"/> 致癌、致畸、致出生缺陷 <input type="checkbox"/> 导致其他重要医学事件

单选按钮或
下拉菜单

复选框

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

4. 分类变量

4.4 选项设定应考虑数据录入方便及减少歧义

计划检查 时间点	是否 检查	检查日期	呼吸	血压 (收缩压/舒张压)	脉搏	体温	计划检查时 间点	是否 检查	检查日期	呼吸	血压 (收缩压/舒张压)	脉搏	体温
给药前 1h 内	<input type="radio"/> 未查	____年 ____月____日					给药前 1h 内	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否	____年 ____月____日				
给药后 1h±30 min	<input type="radio"/> 未查	____年 ____月____日					给药后 1h±30 min	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否	____年 ____月____日				
给药后 4h±30 min	<input type="radio"/> 未查	____年 ____月____日					给药后 4h±30 min	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否	____年 ____月____日				
给药后 12h±30 min	<input type="radio"/> 未查	____年 ____月____日					给药后 12h±30 min	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否	____年 ____月____日				

Best Practices

CRF Name	
Header or Important Reminder	
Question	Answer

4. 分类变量

4.5 分类变量的选项内容可参考或遵循“受控术语表”

<https://www.cdisc.org/standards/semantics/terminology>

Code	Codelist Code	Codelist Extensible (Yes/No)	Codelist Name	CDISC Submission Value	CDISC Synonym(s)	CDISC Definition	NCI Preferred Term
C66767		No	Action Taken with Study Treatment	ACN	Action Taken with Study Treatment	Terminology specifying changes to the study treatment as a result of an adverse event.	CDISC SDTM Action Taken with Study
C49503	C66767		Action Taken with Study Treatment	DOSE INCREASED		An indication that a medication schedule was modified by addition; either by changing the frequency, strength or amount. (NCI)	Dose Increased
C49504	C66767		Action Taken with Study Treatment	DOSE NOT CHANGED		An indication that a medication schedule was maintained. (NCI)	Dose Not Changed
C49505	C66767		Action Taken with Study Treatment	DOSE REDUCED		An indication that a medication schedule was modified by subtraction, either by changing the frequency, strength or amount.	Dose Reduced
C49501	C66767		Action Taken with Study Treatment	DRUG INTERRUPTED		An indication that a medication schedule was modified by temporarily terminating a prescribed regimen of medication. (NCI)	Drug Interrupted
C49502	C66767		Action Taken with Study Treatment	DRUG WITHDRAWN		An indication that a medication schedule was modified through termination of a prescribed regimen of medication. (NCI)	Drug Withdrawn
C48660	C66767		Action Taken with Study Treatment	NOT APPLICABLE	NA; Not Applicable	Determination of a value is not relevant in the current context. (NCI)	Not Applicable
C17998	C66767		Action Taken with Study Treatment	UNKNOWN	U; Unknown	Not known, not observed, not recorded, or refused. (NCI)	Unknown

Best Practices

EDC项目	Paper项目
eCRF Spec→Blank eCRF , Annotated eCRF	Printed CRF, 数据库建库说明
禁止类核查：比如 未来日期 单选、多选 数字/字符及属性设定	数据录入可控性差 在CRF上加提示或CRF填写指南 通过质疑核查
EDC功能：比如动态，衍生，日期 日历框等	预先打印 日期格式等只能加提示

06

(e)COA

(e)COA

Information from FDA website:

A clinical outcome assessment (COA):

- measure a patient's symptoms, overall mental state, or the effects of a disease or condition on how the patient functions.
- COAs can be used to determine whether or not a drug has been demonstrated to provide treatment benefit. Treatment benefit can also be defined in terms of a safety benefit compared to other treatments.
- A COA is any assessment that may be influenced by human choices, judgment, or motivation and may support either direct or indirect evidence of treatment benefit. Unlike biomarkers that rely completely on an automated process or algorithm, COAs depend on the implementation, interpretation, and reporting from a patient, a clinician, or an observer.

(e)COA

There are four types of COA measures:

- Patient-reported outcome (PRO) measures
- Clinician-reported outcome (ClinRO) measures
- Observer-reported outcome (ObsRO) measures
- Performance outcome (PerfO) measures.

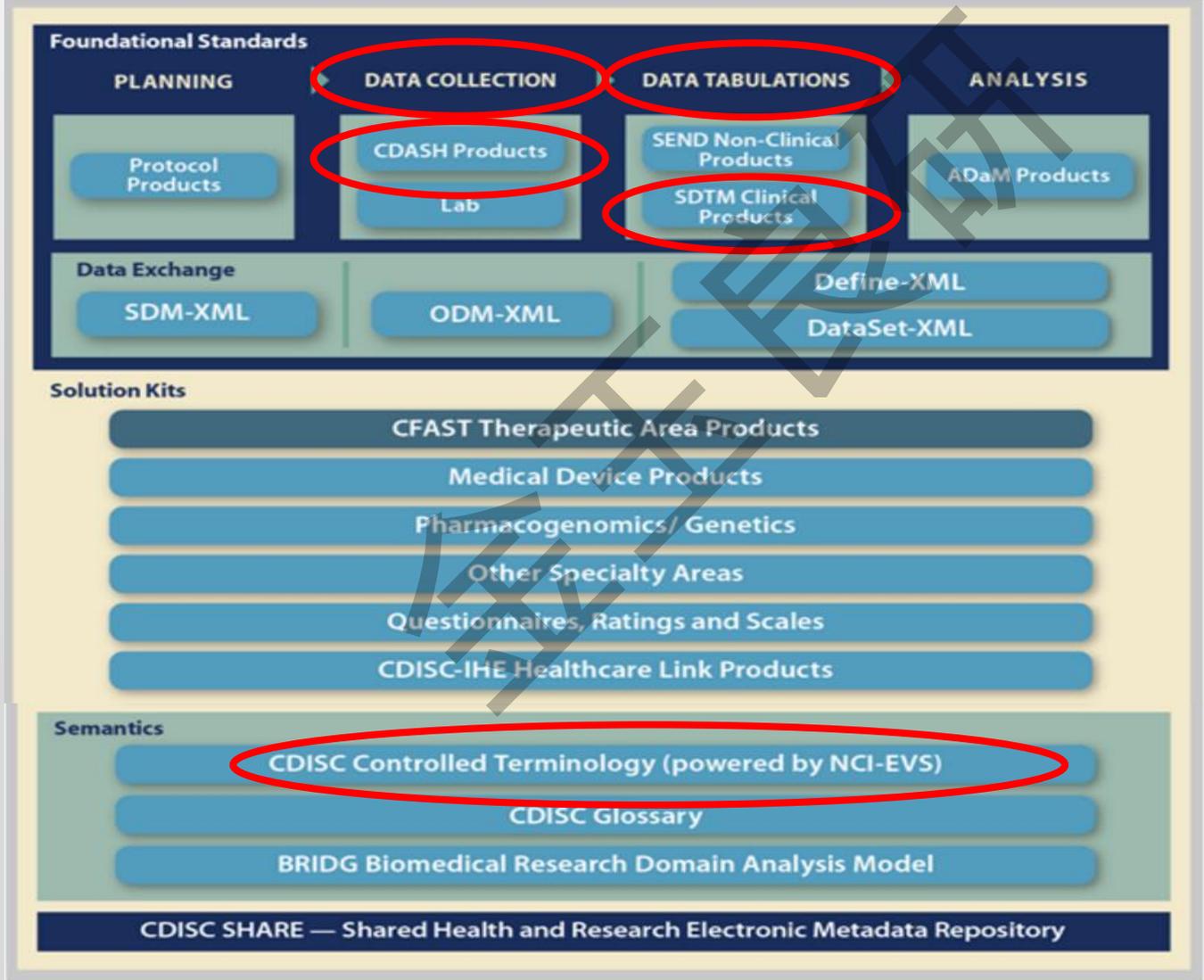
(e)COA

- 如果需要，确保在使用前先获得一个特殊的版权许可，以及遵循规定的格式或在CRF上显示特定的版权信息。
- 遵循COA来设计CRF，以免内容或格式/顺序等的变更对可信度的影响

07

CDASH简介

CDISC Standards



CDASH简介

- CDASH : Clinical Data Acquisition Standards Harmonization
- Standard for **Data Collection**
- Focus on CRF content
- CRF layout is not part of scope
- System independent, applicable for both Paper and EDC

CDASH简介

- CDASH v1.1 (18-Jan-2011)
- CDASH 2.0 (27-Sep-2017)

<https://www.cdisc.org/standards/foundational/cdash>

CDASH简介-CDASH v1.1 (18-Jan-2011)

➤ Events

- AE
- MH
- DS
- DV: Protocol Deviations

➤ Findings

- LB: Laboratory test results
- DA: Drug accountability
- ECG
- IE
- PE
- SC: subject characteristics
- VS

➤ Intervention

- EX
- CM
- SU

➤ Special purpose

- CO: comments
- DM

- Data Collection for 16 domains
- implementation guidelines
- best practice recommendations
- regulatory references

- Section 1: Orientation
- Section 2: Alignment with Other Standards
- Section 3: Best Practice Recommendations
- Section 4&5: CDASH domain tables
- Section 6: Change control
- Section 7: Appendix



ABOUT | STANDARDS | COLLABORATIONS | RESOURCES | NEWS/PUBLICATIONS | EDUCATION

Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH) Standard version 1.1

CDASH Version 1.1 (pdf)

Private Files:

cdash_std_1.1_2011_01_18.pdf

CDASH简介-CDASH 2.0 (25-Sep-2017)

- CDASHIG v2.0,
- CDASH Model v1.0
- CDASHIG metadata tables
- Controlled Terminology

CONTENTS

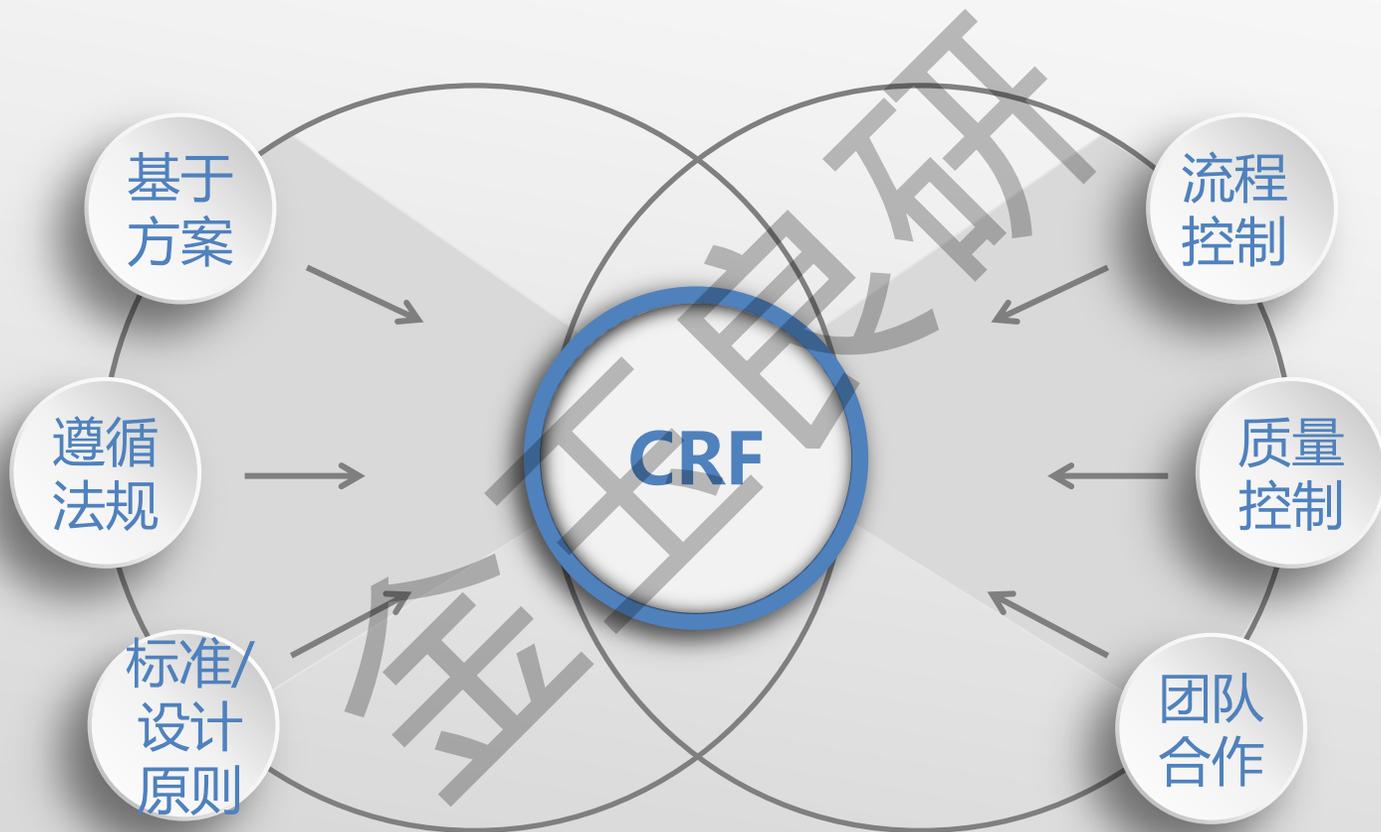
1	CDASHIG v2.0
2	SECTION 1, ORIENTATION
3	SECTION 2, HOW TO USE THE CDASH STANDARD
4	SECTION 3, GENERAL ASSUMPTIONS FOR IMPLEMENTING CDASH
5	SECTION 4, BEST PRACTICE RECOMMENDATIONS
6	SECTION 5, CONFORMANCE TO THE CDASH STANDARD
7	SECTION 6, OTHER INFORMATION
8	SECTION 7, CDASH SPECIAL-PURPOSE DOMAINS
8.1	General CDASH Assumptions for Special-Purpose Domains
8.2	CO - Comments
8.3	DM - Demographics
9	SECTION 8, GENERAL OBSERVATION CLASSES
9.1	Section 8.1, CDASH Interventions Domains
9.1.1	General CDASH Assumptions for Interventions Domains
9.1.2	CM - Prior and Concomitant Medications
9.1.3	EC - Exposure as Collected and EX - Exposure
9.1.4	PR - Procedures
9.1.5	SU - Substance Use
9.2	Section 8.2, CDASH Events Domains
9.2.1	General CDASH Assumptions for Events Domains

9.2.2	AE - Adverse Events
9.2.3	CE - Clinical Events
9.2.4	DS - Disposition
9.2.5	DV - Protocol Deviations
9.2.6	HO - Healthcare Encounters
9.2.7	MH - Medical History
9.3	Section 8.3, CDASH Findings Domains
9.3.1	General CDASH Assumptions for Findings Domains
9.3.2	DA - Drug Accountability
9.3.3	DD - Death Details
9.3.4	EG - ECG Test Results
9.3.5	IE - Inclusion/Exclusion Criteria Not Met
9.3.6	LB - Laboratory Test Results
9.3.7	MI - Microscopic Findings
9.3.8	PC - Pharmacokinetics Sampling
9.3.9	PE - Physical Examination
9.3.10	QRS - Questionnaires, Ratings and Scales
9.3.11	SC - Subject Characteristics
9.3.12	RP - Reproductive System Findings
9.3.13	SR - Skin Response
9.3.14	VS - Vital Signs

APPENDICES

Appendix A:	CDASH Contributors
Appendix A1:	CDASH Co-Chairs
Appendix A2:	CDASH Model and CDASHIG Team Contributors
Appendix B:	Glossary and Abbreviations
Appendix C:	Revision History
Appendix C1:	Changes from CDASH v1.1 to CDASHIG v2.0
Appendix D:	Representations and Warranties, Limitations of Liability, and Disclaimers

总结



欢迎线下共同学习交流：

王影 (**Aimee**)

邮箱：

aimee.wang@panacro.com
syphuwangying@126.com

微信号：**yingzi872415**

创新

专业

精准

谢谢关注