

多中心药物临床试验项目立项至启动耗时分析

李清照, 石玲东, 梁霄, 黄浩, 谢雪平, 梁丽莉, 钟慧* (南宁市第一人民医院, 南宁 530022)

摘要: **目的** 探讨如何缩短临床试验立项至启动的耗时。**方法** 选取南宁市第一人民医院 2020—2021 年期间启动的 II~III 期多中心药物临床试验项目 22 项, 分析启动前各环节的耗时情况, 比较申办方和研究机构在立项审批、伦理审查和合同审签的耗时, 并比较使用不同合同模板时对合同审签耗时的影响。**结果** 合同审签耗时最长; 立项审批、伦理审查和合同审签 3 个环节中申办方和研究机构各方的耗时未见明显差异; 使用研究机构的合同模板, 申办方和研究机构在审稿环节的耗时以及项目的合同签署耗时都更短。**结论** 使用临床试验管理系统, 开展差异化伦理审查方式, 前置药品寄送和承诺书递交, 使用研究机构合同模板或签订框架合同, 建立行之有效的沟通方式都是缩短启动前耗时的有效途径。

关键词: 多中心药物临床试验; 立项; 启动; 审查效率; 合同模板

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)13-1869-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222738

引用本文: 李清照, 石玲东, 梁霄, 等. 多中心药物临床试验项目立项至启动耗时分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(13): 1869-1873.

Analysis on Time-consuming of Multi-center Drug Clinical Trial Project from Approval to Start-up

LI Qingzhao, SHI Lingdong, LIANG Xiao, HUANG Hao, XIE Xueping, LIANG Lili, ZHONG Hui* (The First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore how to shorten the time from approval to start-up of drug clinical trial project. **METHODS** Twenty-two phase II-III multi-center drug clinical trial projects start up in The First People's Hospital of Nanning from 2020 to 2021 were selected. The time-consuming of each link before the launch was analyzed, and the time-consuming of project approval, ethical review and contract review between the sponsor and research institution was compared, as well as the influence of using the contract template of each party on the time-consuming of contract review was compared. **RESULTS** Contract review took the longest time. There was no significant difference in the time-consuming between the sponsor and the research institutions in the three links of project approval, ethical review and contract review. Used the contract template of the research institutions, the time spent by the sponsor and the research institution in the review process, as well as the contract signing time of the project were shorter. **CONCLUSION** Using the clinical trial management system, conduct differentiated ethical review methods, advance drug delivery and commitment letter submission, use the contract template of research institutions or sign a framework contracts, establish a effective communication methods are all effective ways to reduce the time taken before start-up.

KEYWORDS: multi-center drug clinical trial; approval; start-up; review efficiency; contract template

2019 年 11 月 29 日, 国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局联合发布《药物临床试验机构管理规定》(以下简称“机构管理规定”)[1], 药物临床试验机构由资格认定改为备案管理, 截至 2022 年 1 月 30 日, 在药物临床试验机构备案管理信息平台上备案的机构已达 1 153 家, 相比备案制前获得资格认定的机构数量(886 家)增加了 267 家, 申办方有了更多更好的选择。面对新形势、新机遇、新挑战, 临床试验能力强、管理质量高, 服务意识好、流程优质高效的研究机构方能在严峻形势下脱颖而出[2]。项目启动前的时效

一直以来都是申办方在筛选中心时重点收集的信息, 本研究旨在结合南宁市第一人民医院开展药物临床试验的工作流程, 通过对申办方和研究机构在临床试验启动前各环节的耗时进行对比和分析, 以期为探索更加优化高效的审批审查流程提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究资料

以南宁市第一人民医院 2020—2021 年期间作为参与中心启动的 22 个 II~III 期多中心药物临床试验项目从立项至启动各个环节的耗时情况作为

作者简介: 李清照, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: 247032589@qq.com

*通信作者: 钟慧, 女, 主任药师 E-mail: zhonghui-66@163.com

研究对象。

1.2 方法

1.2.1 确定启动前各环节的时间节点 项目启动前的环节主要包括立项审批、伦理审查、合同审签(仅是指主合同,包括合同审稿和合同签署2个阶段)和启动准备4个阶段,见图1。本研究用于分析耗时的时间均来自于该机构与申办方的邮件往来和相关文件签字的日期,耗时以自然日计,立项审批耗时定义为递交立项电子材料至机构主任立项审批的时间,伦理审查耗时定义为立项审批签字至获得伦理审查同意的时间,合同审签耗时定义为伦理审查同意函签署至合同最后一方完成签署的时间,启动准备耗时为合同签署完成至启动会召开的时间。

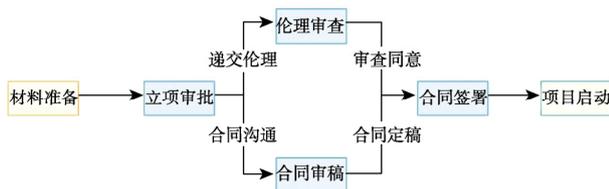


图1 药物临床试验项目启动前流程

Fig. 1 Pre-initiation process of drug clinical trial project

1.2.2 计算有关环节申办方和研究机构各自的耗时 启动准备工作主要由申办方主导推进,与研究机构的流程不存在依赖关系,在此不分别计算双方的耗时。而立项审批、伦理审查、合同审签3个环节是由研究机构和申办方共同推进,双方的流程属于强制性依赖关系,因部分环节在时间上有交叉,本部分的研究以实际发生日期作为计算的时间节点,利用 Excel 对申办方和研究机构在相关环节的耗时整理分析。

2 结果

2.1 整体耗时分析

统计结果显示,药物临床试验项目从项目立项至启动平均耗时为 137 d,其中立项审批 22 d,伦理审查 26 d,合同审签 59 d,启动准备 30 d,合同审签阶段耗时最长。各环节的耗时占比统计见图2。

2.2 申办方和研究机构在立项审批、伦理审查和合同审签环节中的耗时分析

对立项审批、伦理审查和合同审签3个环节中申办方和研究机构的平均耗时整理分析,3组对应数据没有明显差异,见图3。

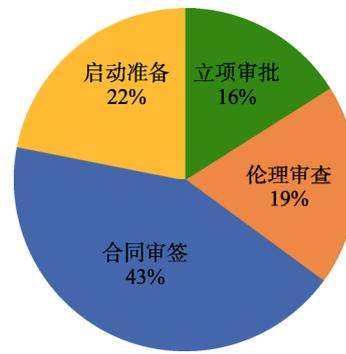


图2 整体耗时分析

Fig. 2 Overall time-consuming analysis

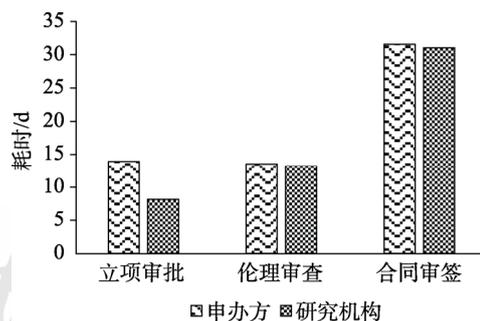


图3 3个环节申办方和研究机构耗时分析

Fig. 3 Time-consuming analysis of three links of sponsor and research institutes

2.3 合同模板对合同环节耗时的影响分析

合同审签环节包括合同审稿和合同签署,是临床试验准备工作中耗时最长的环节,通过整理发现,使用研究机构合同模板的项目,申办方和研究机构在审稿环节的平均耗时,以及项目的合同签署平均耗时都更短,见图4。

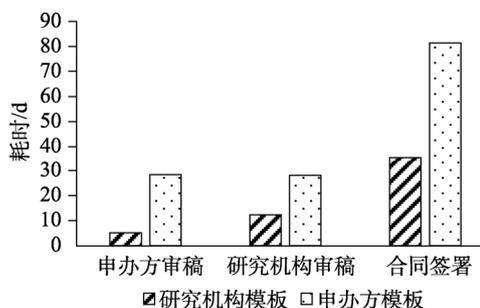


图4 使用不同合同模板的耗时分析

Fig. 4 Time-consuming analysis using different contract templates

3 讨论

在项目立项方面,机构管理规定明确提出了“药物临床试验机构设立或者指定的药物临床试验组织管理专门部门,统筹药物临床试验的立项管理”的要求,南宁市第一人民医院机构办作为

临床试验的组织管理部门,针对项目的立项制定了《药物临床试验运行管理制度》《临床试验项目审批制度》和《临床试验项目立项标准操作规程》,并通过医院官网和网络交流平台对外公开医院临床试验项目的立项要求和文件清单,申办方按照这些文件要求准备好材料即可递交立项申请。医院机构办在收到立项材料后,由机构办秘书形式审查,对材料完整、符合立项要求的项目形成立项审查工作表,依次递交机构办公室主任和机构办主任审签。本研究发 现,在机构办的形式审查中,仍然有 11 个项目需要补充完善立项文件,存在的问题主要包括①未使用最新版本的文件模板;②部分委托书中的项目名称或者单位名称有误;③申办方资质文件不全;④递交的材料清单未注明版本号和日期;⑤药物临床试验批件过期且未提供相关佐证材料等。申办方未按照医院的要求准备材料,未认真核对文档文稿在一定程度上延缓了立项审批环节的进程。

另外,立项审批阶段的相关流程目前均为线下进行,行政审批时间是该阶段主要的限速环节。多项研究显示^[3-5],在使用临床试验管理系统(clinical trial management system, CTMS)后在线项目审查,缩短了立项审批时间,提高了效率。CTMS 越来越多地用于临床试验,电子信息化管理也将是临床试验发展的必然趋势^[6],医院应尽快着手开展临床试验信息化管理系统的建设,让行政审批流程电子化,提高临床试验审批效率,同时还可以避免申办方在寄送纸质材料上的时间损耗。

在伦理审查方面,《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)^[7]第五十六条规定了多中心临床试验要求申办方应当向各中心提供相同的试验方案,为提高伦理审查效率,中共中央办公厅、国务院办公厅在 2017 年印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[8]中提出“试验方案经临床试验组长单位伦理审查后,其他成员单位应认可组长单位的审查结论,不再重复审查”,但基于各中心的特殊性,目前大部分伦理委员会仍然是自行审查^[9]。在该中心,II~III 期药物临床试验项目初始审查均需要通过药物临床试验伦理委员会的会议审查,为提高伦理审查效率,伦理委员会应积极探索转变初始审查单一会议审查的方式,对于已经获得组长单位伦理委员会批准的项目,允许采用快速审查的

方式,审查该项试验在本机构的可行性,必要时再转为会议审查。对于已经获得国家药品监督管理局药物临床试验批文或默许凭证,但未取得组长单位伦理审查意见的项目,允许伦理审查前置,以会议审查的形式进行审查。有数据表明^[10],在实行分级管理、差异化审查方式之后,在保证审查质量的前提下,某中心伦理初审效率提高了一倍。

本研究还发现,中心伦理初审通过率仅为 27.3%,其余审查意见均为“作必要的修正后同意”,而在初审中提出的 43 条修改建议中,涉及知情同意书的有 34 条,占比达 79%。知情同意书应当含有研究者基本信息及研究机构资质、对受试者的保护措施等信息,并以受试者能够理解的语言文字表达^[11],而未告知受试者退出临床试验的备选治疗方案、未提供伦理委员会联系人信息、部分语言文字过于专业是本次调查中知情同意书存在的主要问题。伦理的重复审查在很大程度上增加了申办方准备材料的时间,也降低了伦理委员会整体的审查时效。有研究认为,伦理审查专家如果在早期介入,可能节省申办方和伦理委员会至少 2 个月甚至更长时间的修改和复审^[12]。申办方应该在文件材料定稿前重视知情同意书的伦理性和规范性,必要时邀请研究者和伦理委员会专家对材料进行充分讨论和完善,避免出现过于低级、明显不符合法规要求的错误,减少初始审查后反复修改和重复审查所造成的时间损耗。而伦理审查环节的延迟也在一定程度上影响合同的签署时间。

在合同审签方面,GCP 第三十二条要求申办者应当与研究者和临床试验机构等所有参加临床试验的相关单位签订合同,南宁市第一人民医院在合同管理制度里面规定了临床试验合同必须在获得医院伦理审查通过之后方可签署,但允许在立项审批之后即可进行合同条款的沟通和审核修订。合同审签环节往往涉及合同各方多个部门的审批,比如南宁市第一人民医院临床试验合同经机构办初审后,还需递交财务、审计、法务、纪检、招标等多部门审批后方可进入签署环节,如果涉及抗菌药物、抗肿瘤药物等项目需要特殊检查操作时,还需要医学检验科、病理科等科室对相关条款进行审核修订,因此在实际操作中往往耗时较长。本研究发 现采用医院合同模板的项目均显著减少合同双方的审稿时间。一方面,医院

的合同模板经过医院多部门的审核修订,基本符合医院和有关法规的要求,如果采用医院合同模板,申办方可以提前对其格式和条款进行审阅,双方对条款的修改幅度较小,避免反复修改增加时间的消耗;另一方面,如果采用申办方合同模板,机构办和医院有关部门在收到合同初稿后需要对其全篇幅重新审核修订,与申办方反复沟通直至定稿,明显延长审稿的时间。在采用申办方合同模板的项目中,69.23%为外资企业,其合同模板多为公司总部固定模板且条款冗长,增加了审核修改难度和时间。一项采集了 251 家试验机构和 95 家申办方开展的临床试验合同的调查研究显示^[13],42%的研究机构认为与外企申办方谈判合同的难度非常大,而只有 2%的研究机构认为与国内申办方谈判合同的难度非常大。为提高合同审签效率,笔者建议撰写合同时首选研究机构的合同模板,对于有过合作项目的申办方,双方可以采用既往签署的合同作为框架做适当修订,减轻双方的审查工作时间。

在项目启动的准备环节,申办方一般在合同签署后才开始做相关的准备工作,比如申请合同首款、寄送试验用药物和物资等。南宁市第一人民医院对召开启动会的前提条件除要求上述 3 项工作已完成之外,还需申办方准备好试验相关的表格、方案手册、培训课件等启动会资料,确定电子数据采集系统正常运行,涉及中国人类遗传资源采集或利用人类遗传资源开展国际合作临床试验的,还需获得有关部门的行政许可或取得备案号后方可召开启动会,保证在会后即可按照试验方案要求开展研究。本阶段的准备工作主要由申办方负责推进,试验药物未及时供应至中心验收入库、涉及人类遗传资源项目未如期获得备案审批是影响该中心项目启动最常见的限速环节。GCP 第四十五条指出“申办者在临床试验获得伦理委员会同意和药品监督管理部门许可或者备案之前,不得向研究者和临床试验机构提供试验用药品”,II~III 期药物临床试验项目通常在获得药品监督管理部门许可之后才向各中心递交伦理审查,而该中心从获得伦理委员会同意至合同签署有平均接近 2 个月的时间,建议申办方在获得伦理审查同意之后即开始做好寄送试验药品的准备,必要时跟研究机构签署药品管理相关协议,减少等待合同签署的时间。为缩短人类遗传资源行政审批流

程,科技部办公厅和中国人类遗传资源管理办公室已多次对审批流程进行优化^[14-16],目前涉及人类遗传资源采集活动项目的审批时间已大为缩短,对于国际合作项目,组长单位通过伦理审查即可办理备案手续,参与单位在组长单位获得备案号后,将本单位伦理审查认可或同意的批件及带签字盖章的承诺书签章事宜,待获得伦理审查同意后即可进行备案审批流程。

此外,申办方和研究中心及时有效的沟通也是影响以上各个环节的关键因素,如果申办方设立驻地的临床项目启动专员与研究中心专人进行专业高效的沟通对接,将能够有效衔接各个环节,以及合理安排工作进度,从而快速顺利推进项目的启动。

4 总结

药物临床试验启动前多个环节的耗时受研究机构和申办方双方多因素的影响。使用 CTMS、开展差异化伦理审查方式、前置药品寄送和承诺书递交、使用研究机构合同模板或签订框架合同、建立行之有效的沟通方式都是缩短启动前耗时的有效途径。

REFERENCES

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验机构管理规定的公告(2019 年第 101 号)[EB/OL]. (2019-11-29) [2022-04-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191129174401214.html>.
- [2] XIANG Y X, HUANG Z J, YANG G P. Operation management and evaluation of drug clinical trial institution office[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies(中国新药与临床杂志), 2019, 38(12): 726-729.
- [3] YU M, LIU Q, CAI X Q, et al. Application effect of drug clinical trial management system in clinical practice[J]. Clin Res Pract(临床医学研究与实践), 2019, 4(25): 185-186.
- [4] ZHOU H J, WU H Y, ZHONG X D, et al. Design and practice of drug clinical trial information management system[J]. Pharm Care Res(药学服务与研究), 2019, 19(6): 473-476.
- [5] XU F, LIANG B B, BAI N, et al. Application of clinical trial project management system in our hospital[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(24): 2922-2924.
- [6] BARLOW C. Oncology research: Clinical trial management systems, electronic medical record, and artificial intelligence[J]. Semin Oncol Nurs, 2020, 36(2): 151005.

- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL]. (2020-04-26) [2022-04-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [8] 国务院办公厅 中共中央办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL]. (2017-10-08) [2022-04-05]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [9] CHAI L L, YIN Y S, TANG Y Q. Efficiency of ethical review of drug clinical trials from contract research organization perspective[J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2022, 37(1): 136-140.
- [10] WANG J J, FAN S Z, LIAO X L, et al. Exploration and reflection on improving the efficiency and quality of ethical review in multi-center clinical trial[J]. China Pharm(中国药房), 2019, 30(23): 3196-3199.
- [11] 国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[EB/OL]. (2016-10-12) [2022-04-05]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/14ee8ab2388440c4a44ecce0f24e064c.shtml>.
- [12] LI H Y, JIANG H, HE M, et al. Study on the ethics ahead again to improve the efficiency and quality of ethical review of clinical trials[J]. Chin Med Ethics(中国医学伦理学), 2021, 34(11): 1436-1441.
- [13] CAO Y, HE Y, GUO Y, et al. Comparative analysis and countermeasures of clinical trial contract review between trial institutions and sponsors[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(19): 2205-2213.
- [14] 科技部办公厅. 科技部办公厅关于优化人类遗传资源行政审批流程的通知[EB/OL]. (2017-10-27) [2022-04-07]. http://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgnr/qtwj/qtwj2017/201710/t20171027_135781.html.
- [15] 中国人类遗传资源管理办公室. 中国人类遗传资源管理办公室关于进一步扩大简化审批流程实施范围的通知[EB/OL]. (2020-08-20) [2022-04-07]. http://www.most.gov.cn/tztg/202008/t20200820_158367.html.
- [16] 中国人类遗传资源管理办公室. 中国人类遗传资源管理办公室关于进一步优化人类遗传资源行政审批流程的通知[EB/OL]. (2020-10-21) [2022-04-07]. http://www.most.gov.cn/tztg/202010/t20201021_159375.html.

收稿日期: 2022-08-02

(本文责编: 沈倩)