

药物临床试验合同管理和经费管理中存在的问题及对策

范华莹 王豪 张华

【摘要】 目的 加强对临床试验合同和经费的管理,提高临床试验的规范性。方法 汇总分析我院在临床试验合同管理和经费管理过程中发现的常见问题,结合药物临床试验相关的法律法规,提出相应的对策建议。结果 科学规范地管理临床试验合同和经费,保障受试者以及研究机构的合法权益。结论 加强临床试验合同和经费管理,有助于进一步提高机构的管理水平和临床试验的质量。

【关键词】 临床试验; 合同管理; 经费管理

基金项目:北京国际医药临床研发平台(CRO平台)

Problems and countermeasures of the management of drug clinical trials' contract and fund Fan Huaying, Wang Hao, Zhang Hua. Scientific Research Department, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, P. R. China

Corresponding author: Zhang Hua, Email: rmzhanghua@163.com

【Abstract】 **Objective** To strengthen the management of clinical trials' contracts and funds and improve the standardization of clinical trials. **Methods** Based on the analysis of the common problems in the management of clinical trials' contracts and funds, putting forward corresponding countermeasures and suggestions. **Results** Managing clinical trials' contracts and funds scientifically could protect the rights and interests of subjects and research institutions. **Conclusions** Strengthening the management of clinical trials' contracts and funds could improve the management of institutions and the quality of clinical trials.

【Key words】 Clinical trial; Contract management; Fund management

Fund program: Clinical research and development platform of Beijing international medicine

药物临床试验是临床医学研究的重要组成部分,也是新药上市前必经的关键环节。由于药物研发单位(药企、研究所等)通常不具备实施新药临床试验的条件和资质,需要委托有资质的研究机构参与药物的临床评价过程。因此,药物研发单位常作为申办方与研究机构间针对临床试验研究任务签订委托服务协议(即临床试验合同),并针对该项任务向研究机构支付研究费用(即临床试验经费)。

药物临床试验管理是医院管理中非常重要的组成部分,药物临床试验机构是对医院药物临床试验相关活动进行管理的职能部门。临床试验财务管理是机构管理的重要内容之一,财务管理中所涉及的临床试验合同是开展临床试验的重要文件,具有法律效力,而临床试验经费管理与科研经费管理相比又有一定的区别。因此,如何科学规范地管理临床

试验合同和研究经费,保障受试者以及研究机构的合法权益,提高临床试验质量,成为机构管理者必须高度重视的一个问题。

1 临床试验合同的构成要素

我国《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)^[1]第七条规定:临床试验开始前,研究者和申办者应就试验方案、试验的监查、稽查和标准操作规程以及试验中的职责分工等达成书面协议。简而言之,在临床试验项目启动前,申办者应与研究机构/研究者完成临床试验合同的签署。

临床试验合同通常应包括(但不限于)以下内容^[2]:(1)合同签署方的基本信息,主要涉及申办者、合同研究组织(如有)和研究机构;(2)合作内容:涉及研究项目名称和实施的具体要求,如约定完成的有效病例数,筛选失败病例、脱落病例的处理,试验实施的质量情况,以及研究过程中双方应履行的职责等;(3)临床试验费用:包括预算组成、付费方式、

付费日程等;(4)临床试验责任保险、有关试验所致受试者和研究者损害赔偿的约定;(5)研究期间双方应遵循的相关法律法规,包括但不限于我国 GCP、药品注册管理办法、药物临床试验伦理审查工作指导原则和涉及人的生物医学研究伦理审查办法、ICH-GCP、赫尔辛基宣言以及反腐败反贿赂法律等;(6)违约责任,即明确定义申办方或研究机构哪些情况属于违约,需承担何种责任;以及争议的解决方法,即如履约中出现争议的情况如何解决,如需仲裁,仲裁地的选取原则等;(7)保密责任、文章发表和知识产权归属;(8)合同履行期限、终止的相关约定以及部分条款在研究完成后依然有效的界定和说明;(9)其他。

2 临床试验经费的构成要素

临床试验经费是临床试验赖以进行的重要物质基础,通常在临床试验合同中对其进行约定。《药物临床试验数据现场核查要点》^[3]中指出:临床试验合同经费必须覆盖临床试验所有开支(含检测、受试者营养/交通费补贴、研究者观察费等)。这就要求研究机构/研究者必须根据试验方案的要求和研究过程的复杂程度,向申办方合理收取研究经费。在签署临床试验合同时,明确每项费用的金额,按照合同规定对经费进行支出和分配。

临床试验经费通常包含以下几方面:(1)研究者观察费:通常是指针对研究者在试验过程中所进行的随访观察、问卷评估和标本采集等活动而支付的劳务费。(2)检查化验费:针对试验方案中所要求的检验以及检查项目,由申办方向研究机构支付相应的费用。(3)受试者补助费:通常包括受试者随访期间所产生的交通费和采血所给予的营养补偿等。(4)伦理评审费:试验方案和知情同意书等涉及受试者权益保障的相关文件,需经伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可使用,而研究机构的伦理委员会通常会针对这一评审过程收取一定的费用。(5)设备材料费:购买试验过程中所需设备、试剂和耗材等所产生的费用。(6)牵头费:在我国开展多中心临床试验,通常会选择一家研究机构或一名主要研究者作为牵头单位或总协调人来牵头开展临床试验,承担一些组织协调的任务,对此申办方通常会支付一定的费用^[4]。(7)其他:例如医院管理费,即针对医院的能源消耗(水、电、房屋等)而收取一定比例的费用以冲抵医院成本,此外还包括药品管理费和资料保管费等。

3 临床试验合同管理和经费管理中存在的问题

3.1 临床试验合同内容不全面,职责划分不清晰

由于临床试验合同没有固定的格式和内容,通常由申办方或研究机构依据 GCP 和试验方案、知情同意书等关键性试验文件及其它涉及的行业技术准则来起草制定,往往会忽略某些重要内容,一旦产生纠纷,难以界定双方的责任。例如,合同中未明确申办方、研究机构、主要研究者应履行的职责,或职责划分不清晰,在试验过程中一旦出现违约情况,很难明确需何方承担责任。此外,对于争议的解决如未能给出具体的措施,也会为后期的合作埋下隐患。

3.2 受试者伤害赔偿责任划分不清楚

我国 GCP 第 43 条规定:申办者应对参加临床试验的受试者提供保险,对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。申办者应向研究者提供法律上与经济上的担保,但由医疗事故所致者除外。但是在临床试验合同签署时,申办方为了规避风险,往往会增加一些免赔的限制条款,例如,申办方仅对由研究药物的不良反应或研究方案规定或要求的任何临床干预或操作规程而直接导致的受试者人身损害(包括死亡)承担责任,使得赔偿范围大大缩小,从而导致受试者和研究者的权益不能得到充分的保障。

3.3 临床试验经费不足,预算缺乏合理性和精细性

临床试验经费预算是一项较为复杂的工作,需要研究人员、财务成本核算人员和其他管理部门协作完成。由于目前很多医疗机构对临床试验工作尚未开展成本核算,合同签署时常常被动接受申办方提供的预算,而申办方为了压减研发成本,往往会低估研究者的劳动价值,使得劳务费的预算比例较低,难以激发研究者对临床试验工作的热情和积极性,一方面可能对临床试验质量产生不良影响,另一方面导致医院对药物临床试验机构建设的投入难以通过开展临床试验业务回收成本,影响机构的长期发展^[5]。

此外,申办方在进行临床试验经费预算时,往往仅简单列出每例受试者所需支付的检查化验费和研究者观察费等,并未给出每项检查的费用和次数,不利于合作科室之间的费用结算。而对于试验周期较长的研究项目,由于临床试验过程中涉及的随访次数较多,且每次随访需要评估的内容不尽一致,如不针对每次随访给出合理的劳务费和受试者补偿费,也难以调动研究者和受试者的积极性。

3.4 临床试验经费支出审批效率低下

临床试验经费科学合理的使用,必须有一套完整、快捷的审批流程。一般机构对临床试验经费的支出采取自下而上的审批形式:由研究医生或研究护士提出申请,首先由主要研究者审核批准,再报给药物临床试验管理部门负责人审批,超过一定额度需要再报主管院长和院长审批,最后交由财务部门审核报销^[6]。由于审批过程涉及的人员和部门较多,而临床试验过程中报销给受试者的费用通常需要在其出院/随访当天进行支付,研究者难以在短时间内完成上述审批流程,导致受试者因不能及时拿到应得经费而产生不满情绪,从而影响受试者的依从性和试验的顺利进行^[5]。

3.5 研究人员劳务费分配存在主观随意性

临床试验经费中的检查化验费、住院费、交通补偿等费用针对性强,能够客观公平地分配给受试者。而研究人员的劳务分配则没有统一的标准,通常由主要研究者负责,根据自己对临床试验工作的理解,按照不同的标准将试验劳务分配给研究医生、研究护士、药品管理人员、质量控制人员等,分配的比例各不相同,难以满足每个人的期望^[7]。

4 加强临床试验合同管理和经费管理的措施

4.1 制定临床试验合同管理制度,明确各方的权利义务

为加快临床试验合同的审批效率,减少纠纷的发生,临床试验管理部门需制定临床试验合同管理制度,规范临床试验项目合同洽谈、起草、审核和签署的流程,使之符合我国相关法律法规以及GCP的规定。临床试验合同中需明确申办者与研究者的职责;明确临床试验经费的构成和金额,包括理化检查费、受试者补偿费、研究人员劳务费、管理费和伦理审查费等;列明有关受试者保护以及损害赔偿的条款;并对有关监查/稽查以及研究结果的解释与发表等条款作出约定^[8]。

4.2 加强临床试验成本核算,建立公平合理的劳务分配制度

研究机构和研究者在承接临床试验项目时,应考虑试验的工作量、复杂程度和申办方支付的研究费用是否匹配,同时财务部门应当精确测算医疗机构在药物临床试验工作上投入的成本,包括人力资源的投入、设施设备的折旧、管理成本分摊等,以便于相关人员在制定临床试验预算时,充分考虑医疗机构的临床试验成本,合理收取医疗资源使用费和

医院管理费用,确保医疗机构在该项工作中的经济利益^[9,10]。

在完成管理成本核算的基础上,应进一步完善临床试验劳务分配制度。由于临床试验需要多种角色的人员参与,包括研究医生、研究护士、药品管理员、质控人员和相关管理人员,他们均有权根据各自在临床试验中所付出的劳动获得报酬,医疗机构可以根据不同岗位的工作性质和工作量,制定出劳务分配的指导原则,以便于所有参与研究的人员都能获得合理的报酬,也有利于调动研究人员的工作积极性,提高临床试验的质量。

4.3 充分利用信息化技术,提高临床试验合同和经费的审批效率

目前多家药物临床试验机构建立了临床试验信息化管理系统(c clinical trial management system, CTMS),实现机构办公室与专业各科室、医技科室、药物临床试验药房和财务的联网,不仅加强了各角色之间的沟通,加快了信息的传递,更使得工作效率大大提高。CTMS中设立合同管理和经费管理模块,合同审核由线下的纸质审查改为线上的电子化审查,推动了机构、研究者以及申办方之间的在线交流,既提高了合同审查通过率,同时也节约了传统审查方式对人力和物力的浪费。临床试验经费的信息化管理,加快了经费使用的审批流程,同时对不同用途的经费进行分类审批,使得科研部门和财务部门共同督促临床研究经费合理合规地使用。此外,临床试验机构可通过CTMS实时查看每个临床试验项目经费的使用情况,不断了解已出现的或可能出现的问题,及时采取相应的对策,真正加强对经费的监督控制。研究者也可以在CTMS上查看项目经费的使用和结余情况,做到心中有数。

综上所述,为确保临床试验的合规性,保障研究机构和受试者的合法权益,医疗机构应建立完善的临床试验合同管理和经费管理制度,规范临床试验合同的起草、审核和签署流程,同时结合管理成本科学合理地收取临床试验经费,形成分工明确、责权利对等的经费管理体制,借助信息化的管理手段对临床试验合同和经费进行有效监督,从而促进临床试验工作的持续、健康、协调发展。

参 考 文 献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. [2003-08-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/>

- CL0053/24473. html.
- [2] 王岳, 刘唐威, 杨天伦, 等. 药物临床试验技术服务合同专家共识[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(4): 361-365.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验数据现场核查要点 [EB/OL]. [2015-11-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/134440.html>.
- [4] 戴国华, 张伯礼, 郭治昕, 等. 大样本多中心临床试验协作单位的选择[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(6): 717-720.
- [5] 张朝欣, 陈硕. 医疗机构药物临床试验经费管理中存在的若干问题及对策研[J]. 中国卫生产业, 2016(24): 177-179. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2016.24.177.
- [6] 翁振群, 李晖, 陈湘川. 医院科研经费管理中存在的问题及对策研究[J]. 中华医学科研管理杂志, 2013, 26(3): 151-152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2013.03.003.
- [7] 吴雯, 张眉芳. 医院药物临床试验管理的问题和对策[J]. 医学与社会, 2013, 26(1): 31-32.
- [8] 熊宁宁, 王方敏, 刘海涛, 等. 药物临床试验机构的管理原则与要素[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(3): 347-353.
- [9] 董音茵. 探讨间接成本分配法在医院全成本核算中的应用[J]. 中国卫生产业, 2015, 12(17): 50-52. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2015.17.004.
- [10] 于新颖, 陈瑛, 张焕萍, 等. 对医院科研经费管理存在问题的几点思考[J]. 中华医学科研管理杂志, 2006, 19(2): 94-95.

(收稿日期: 2017-09-29)