

[文章编号] 1007-7669(2019)08-0467-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2019.08.004

药物临床试验合同管理的常见问题与对策

周文菁¹, 李妮娅¹, 何 平²

(1. 香港大学深圳医院, 广东 深圳 518053; 2. 广东鹏浩律师事务所, 广东 深圳 518053)

[关键词] 临床试验; 合同业务; 问题解决

[摘要] 药物临床试验合同作为规范试验各方职责、权益和义务的重要文件, 可有效防范风险并保障试验顺利开展。本文回顾分析了本院 2015 年 7 月至 2018 年 12 月期间的药物临床试验合同, 总结合同管理常见问题包括对受试者的赔偿责权划分不清、缺漏重要条款、预算设置及支付计划不合理等, 并结合药物临床试验相关的法律法规和实践经验, 提出医疗机构应重视合同主体责任、建立标准化审议和谈判流程、善用临床试验合同共识等相应建议。

[中图分类号] R951 [文献标志码] A

Common problems and countermeasures of drug clinical trial contract management

ZHOU Wen-jing¹, LI Ni-ya¹, HE Ping²

(1. The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen GUANGDONG 518053, China; 2. Guangdong Penghao Law Firm, Shenzhen GUANGDONG 518053, China)

[KEY WORDS] clinical trial; contract service; problem solving

[ABSTRACT] As an important document to standardize the rights, responsibilities and obligations of all parties involved in drug clinical trials, the drug clinical trial contract can effectively prevent risks and ensure the smooth development of drug clinical trials. This paper reviews and analyses the contract of drug clinical trials in our hospital from July 2015 to December 2018 and summarizes common problems in contract management including the unclear division of the compensation rights, missing the important clauses, unreasonable budget setting and payment plan, etc. Combined with the laws, regulations and practical experience related to drug clinical trials, it is proposed that medical institutions should pay attention to the main responsibility of the contract, establish a standardization review and negotiation process, make good use of clinical trial contract consensus and so on.

[收稿日期] 2019-01-07 [接受日期] 2019-03-22

[基金项目] 深圳药物临床试验公共服务平台项目 (深发改 [2018] 930 号)

[作者简介] 周文菁, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床试验管理和医院药学工作, Phn: 86-755-8691-3124, E-mail: zhouwj@hku-szh.org

药物临床试验是新药上市前的必经步骤,指在任何人体进行药物的系统性研究,其目的在于确证未上市药物的安全性和有效性^[1,2]。通常药物研发单位/申办方(包括药企、研究所等)不具备实施药物试验的临床条件和资质,需要委托具有资质的研究机构参与药物的临床评价^[3]。

临床试验合同(临床试验协议)是申办方、研究机构、主要研究者(PI)、合同研究组织(CRO)约定各方职责、权益,明确临床试验经费,保障临床试验顺利开展并有效防范风险的重要法律文书^[4]。由于药物临床试验是一种试验性医疗行为,其相比常规医疗行为发生不良事件的可能性更高、风险性也更大。重视临床试验合同的审议,使合同处于可控状态,可避免试验中存在的潜在风险。如何科学规范地管理临床试验合同,必须成为临床试验管理机构高度重视的问题。本文通过对本院 2015 年 7 月至 2018 年 12 月的药物临床试验合同进行回顾梳理,总结归纳合同管理常见问题并提出应对策略及建议。

合同基本情况 本院 2015 年 7 月至 2018 年 12 月共有 27 份药物临床试验合同。按试验发起方企业注册地分类,境外或合资申办方参与拟定的合同 16 份(59%),境内企业参与拟定的合同 11 份(41%);按临床试验开展模式分类,国内多中心临床试验合同 15 份(56%),国际多中心临床试验合同 9 份(33%),其他 3 份(11%);按试验药物分类,化学药物临床试验合同 18 份(67%),生物制剂临床试验合同 5 份(18%),其他 4 份(15%);按药物临床试验分期分类,Ⅱ期临床试验相关合同 3 份(11%),Ⅲ期临床试验相关合同 13 份(48%),Ⅳ期及上市后临床试验相关合同 8 份(30%),其他 3 份(11%)。

结合合同审议中与申办方、其他研究机构、PI、CRO 等合作方代表的交流洽谈内容,回顾性梳理本院在药物临床试验合同管理中发现的问题,根据问题特点进行归纳分析,发现本院临床试验合同常见问题主要分为:(1)对受试者的赔偿责权划分不清,出现频次 18 次,占比 30%;(2)缺漏重要条款,出现频次 12 次,占比 20%;(3)预算设置及支付计划不合理,出现频次 10 次,占比 17%;(4)不对等条约,出现频次 8 次,占比 13%;(5)合同签署主体不合理,出现频次 6 次,占比 10%;(6)其他问题,出现频次 6 次,占比 10%。

合同常见问题分析

1 对受试者的赔偿责权划分不清 损害赔偿条款是合同的关键条款。我国《药物临床试验质量管理规范》第 43 条也有明确规定^[5]。对发生于试验的相关损害(含受试者损害、研究机构损害、研究者损害),申办方承担全部责任,包含医疗费用、经济补偿或赔偿等。如进入诉讼程序,由申办方承担案件的律师费、诉讼费等相关费用^[6]。

关于赔偿条款的常见问题包括:申办方增加一些免赔的限制条件,如仅承诺赔偿与试验药物而非试验相关的损害;仅承诺赔偿相应的治疗费用,不提及经济补偿、赔偿、律师诉讼费等;仅约定对研究方案规定的临床干预或操作而直接导致的受试者损害(包括死亡)承担赔偿责任等等。上述情况使得赔偿范围大大缩小,严重有损受试者和研究机构权益。

此外,我们在审议赔偿条款时还需留意申办方是否有足够承担赔偿责任的能力,故申办方的注册资本等信息也建议审阅。常见的关注点包括:申办方有无购买保险、保险单的“被保险人”处有无将研究机构一同纳入,如无,则需警惕申办方破产风险;对于超出保险范畴的赔偿,合同是否明确由申办方承担;外资的申办方是否在国内有分支机构或代办机构,如无,则需考虑我国法律对其诉讼管辖地是否适用的问题。

再者,由于赔偿条款的主要涉及方是受试者,还需特别留意合同内容是否与知情同意书一致,以确保受试者充分知情的权利;针对放入或置于体内暂不取出或若干时间再取出的药物,需考虑试验结束后如出现由产品导致的不良事件,其责任是否由申办方承担。建议上述情况在合同审议及洽谈阶段与申办方提前协商,以防范未来若出现此类问题时的风险。

2 缺漏重要条款 临床试验合同作为申办方、研究机构、PI、CRO 约定各方权利义务的文件,申办方/CRO 和研究机构均可负责起草。在实际工作中,医疗机构通常接受申办方或 CRO 提供初始协议模板再审议,因此初始条款更倾向于约束研究机构,对申办方及 CRO 的义务约定则不尽完整。

在本院合同审议过程中,常见缺漏条款现象。如未提及申办方或 CRO 需提供合格的试验产品;未列明质量保证体系建设、监查、稽查及保密责任等,更有甚者合同缺漏违约、终止等核心条款。一旦产生纠纷,相关责任无明确约定,将对医疗

机构和受试者造成严重风险隐患。因此, 建议临床试验机构初审合同时留意缺漏项, 并将其补充完整。

3 预算设置及支付计划不合理 临床试验经费是临床试验赖以进行的重要物质基础, 目前国内临床试验没有相应的收费标准, 往往由申办方提供费用预算报价, 且费用明细笼统。常见问题包括: 预算类别不清晰; 支付方式和时间不具体; 仅列出每例受试者的打包费用, 未列明对应明细等。

对于医疗机构而言, 一方面, 此种情况未能体现成本核算, 医院难以评估临床试验的成本及收益, 影响机构长期发展; 另一方面, 由于合同未充分体现费用分项管理, 专款专用, 在后期合作中科室之间费用结算易导致问题。

此外, 某些合同仅约定对入组成功的患者支付相应费用, 忽视了筛选失败、中止/脱落和计划外访视的情况, 如有遗漏, 此类劳动价值则无法体现。在支付方式方面, 不少外企申办方选择提供首笔预付款、后期定期按已完成的工作量结算的方式。面对此种情况, 建议医疗机构提前考虑拟定的预付款和支付时间是否合理, 如涉及部分前期受试者医疗开支需医院垫支, 则需与医院财务部门先行确认。

4 不对等条约 此类问题包含的情况较多, 常见包括遵循的法律法规、优先语言、诉讼场地等问题。

越来越多外企成为试验发起方, 部分协议要求遵守申办方所在企业的法律法规, 且当中英两个版本的协议出现不一致情况, 以英文优先。针对此种情况, 需特别留意各国的法律体系与法律规定并不一致, 依照惯例, 因临床研究在中国实施, 应当适用并遵守中国的法律规定, 当发生合同语言歧义时, 建议以中文释义为准。

对于合同如发生争议时, 如协商仍未能达成共识, 申办方通常选择其单位所在地进行仲裁。按照我国《民事诉讼法》的规定^[9], 如果没有约定诉讼管辖地, 因合同纠纷提起的诉讼, 由被告住所地或者合同履行地人民法院管辖。因此, 诉讼管辖地的问题不属于法律禁止性规定, 属于协商内容, 应由各方达成一致后书面约定。但对于临床研究类合同, 因试验在研究机构实际履行, 如发生争议, 机构还需至申办方所在地提起诉讼, 既增加了诉讼成本, 对医疗机构也有失公平, 建议协商由试验履行地人民法院管辖。

5 合同签署主体不合理 在临床试验中, 申办方

是委托研究的发起方, 是合同的一方主体; CRO 作为医药研发合同外包服务机构, 属于申办方的延伸; 研究机构是试验的受托主体, 是合同的另一方主体。各方应在合同中明确相应职责。在某些临床试验合同的签署中, 申办方不愿参与签署, 合同签署主体仅为 CRO 和医疗机构; 在此情况下, 如仍由申办方承担受试者赔偿责任等核心条款, 而合同条款对其却起不到约束作用, 对研究机构而言具有很高的风险。

根据《药物临床试验技术服务合同专家共识》^[6], 对于合同签署主体有如下建议: (1) 如果申办方全权委托 CRO 公司签署合同并承担所有责任义务, CRO 可与研究机构签署两方合同, 但 CRO 公司应提供申办方委托其承担的责任和义务范畴。(2) 如申办方部分委托 CRO 公司相关责任和义务, 需申办方、CRO 公司与临床研究机构签署三方合同, 分别规定各方权利、责任与义务。

此外, 也有部分合同要求仅由申办方和医疗机构两方签署, 而在实际工作中, 申办方将试验的全部或部分责任委托给 CRO。此种情况建议医疗机构审核时留意有关文件, 任何与试验有关的责任和职能转移均应出具书面说明^[7]。通常情况下, 为避免责权不清和执行过程的风险, 仍建议签署三方合同。

6 其他问题 由于不同试验项目差异较大, 不同合同的常见问题类别不尽相同。以下列举两类情况作为典型代表。

一类关于合同终止条款。常见约定申办方具有随时提出终止或转让的权利。此种情况对于医疗机构存在较大风险, 为了避免过于被动, 建议协商修改为需提前书面告知研究机构及伦理委员会, 并阐明合理的理由。此外, 对于正在接受治疗或因试验终止而突然停止服药的受试者, 建议医疗机构提前结合试验方案情况加以考虑, 对涉及损害受试者权益的情况约定赔偿/补偿^[8]。

另一类关于信息披露。部分合同约定申办方具有公开使用医疗机构/PI 信息的权利。为避免医疗机构和研究者信息被随意用于商业用途, 一般建议与对方协商并约定此种公开需提前征得医疗机构和 PI 同意, 以降低实际风险。

对临床试验合同管理的建议

1 重视管理者的主体责任, 加强培训 临床试验合同审议是一项专业化极高的工作, 医院管理层要从思想上重视, 将其作为临床试验管理的重要

业务工作。如仅由单一的药物临床试验管理部门进行合同审议,存在忽视法律和财务管理风险,建议引入律师、财务、保险顾问进行专业审议。

合同审议流程设置需规范化、科学化,并制定合理的合同管理制度及标准操作规程(SOP)。明确各方主体责任,做好风险评估。通常情况,PI作为项目总负责人,负责合同的内容及经费的初始全面审核;待PI确认后,临床试验管理部门负责合同的综合审核和管理,对合同格式、技术内容、责权划分、试验经费是否合理等进行审阅,并牵头组织医院各方审议,待汇总意见后,进一步与申办方/CRO进行反馈和谈判。医院各方责任一般包括:法务/律师负责审核合同的合法、合规、合理性和法律风险;财务部负责审核经费预算、支付方式等是否合理;如医疗机构有保险顾问,则负责审议保险的合规、合理性。

同时,医疗机构应重视针对临床试验合同审核的专业培训,培养既懂法律又懂临床试验的人才,方能切实把握好临床试验合同审查、审批的管理关口。

2 建立标准化的审议和谈判流程,提高效率 医疗机构应制定合理的合同管理流程,规范合同洽谈、起草、审核、审批、签署流程,做好临床试验风险评估^[9]。

本院合同审议遵照院内《临床试验合同管理制度》执行,并根据SOP规定的《合同审核签批表》,由PI审核签名、科主管签名确认后,交临床试验中心审阅,临床试验中心负责进一步递交法务、财务、保险等部门,取得各方和申办方一致意见后,通知合同定稿。审批流程的各负责人均需在审批表签名确认。院方合同的签署人包括:法人、科室主管、PI。尽管合同审批涉及多方,由于设计了一套具有可操作性的流程,可大大提高效率。

另一方面,由于合同谈判涉及多方意见的协商,反复协商的过程耗时耗力,医疗机构如能提前对常见合同争议点建立标准化的共识准则和指导方针,并提前公开合同要点和谈判流程,将极大提高合同审议的透明度和效率^[10]。

3 善用临床试验合同共识,建立医疗机构合同模板 在多中心试验中,医疗机构通常需要审议来自不同申办方提供的合同模板;另一方面,由于不同医疗机构对待某些合同条款的意见不一,各方存在争议处往往并无权威法规或制度出处可供

参考。

针对此类情况,业内已有学术机构组织出台相关共识,如中国药理学会药物临床试验专业委员会的《药物临床试验技术服务合同专家共识》^[9]、广东省药学会药物临床试验专业委员会的《药物临床试验合同管理·广东共识》^[4]等,均为合同争议点的协商谈判提供了示范用语和良好素材。

另有部分医疗机构已建立自己的临床试验合同模板,一则可以减少合同缺漏和不对等条款的风险,二则大大提升合同审议速率^[11]。

在一些国际认证标准中,也对临床研究相关的合同模板提出要求,例如美国人体研究保护项目认证协会(AAHRPP)认证评估标准I-8^[12]包含5条关于合同和筹资项目协议的条款,旨在保护受试者权益。要求认证的医疗机构必须与申办方协商,按相关要求把适用的要素纳入合同条款,并把示范用语放入合同模板中。此举既有利于降低医疗机构遗漏审阅合同风险内容的概率,也可提高合同审议和谈判效率。

4 统一临床试验经费模板,加强成本核算 针对合同的财务条款,建议各医疗机构建立符合本院规范的临床试验经费管理制度和财务模板,并根据成本核算计算试验经费是否合理。成本核算涉及临床科室、辅助科室、药房及其他管理科室。因此,除考虑直接成本外,还需计算项目间接成本,如设施设备折旧、管理成本分摊等。医疗机构在审核合同预算时,应结合试验方案,根据具体试验工作内容,评估各项成本、细致分项,计算费用^[13]。

本院对临床试验预算类别制定SOP,并设置明细模板,细化到单位工时,体现参加人员的劳动价值。预算则分项管理,专款专用,有利于收支账务明细和核算。预算大类包括:(1)研究者费;(2)受试者医疗开支;(3)受试者补助费;(4)试验药物管理费;(5)资料保管费;(6)临床研究协调员(CRC)服务费;(7)项目启动费;(8)硬件设施、设备费;(9)管理费;(10)税费。各项预算根据试验方案进行评估统计,以此体现预算与项目管理的成本和质量之间的关系,为科学合理制定、调整临床试验相关服务价格提供依据,确保医院在该项工作中的经济利益。

综上,医疗机构应建立完善的临床试验合同管理制度,明确合同审核方各方主体责任,规范临床试验合同的审核、审批流程,加强人才队伍

建设和针对性培训的开展。同时, 建议药物临床试验管理部门在审阅工作时宜将合同和试验方案本身的可行性加以结合, 并运用成本核算科学合理地进行临床试验经费预算管理, 这样可以更为有效地提升临床试验合同管理水平, 防范医院在临床试验中的风险, 维护医疗机构、研究者和受试者的权益。

[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)[2019-03-13]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10)[2019-03-13]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.

[3] 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[J]. 中国卫生产业, 2016, (24): 177-179.

[4] 广东省药学会. 药物临床试验合同管理·广东共识 (2014 版) [EB/OL]. (2015-01-20)[2019-03-13]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/download/22.html>.

[5] 中国人民代表大会. 中华人民共和国民事诉讼法[EB/OL]. (2017-06-29)[2019-03-13]. http://www.npc.gov.cn/npc/xinwen/2017-06/29/content_2024892.htm.

[6] 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.

[7] International Conference on Harmonization. E6 (R2), guideline for good clinical practice[EB/OL]. (2016-11-09)[2018-12-29]. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/integrated-addendum-good-clinical-practice.html>.

[8] 张 虹, 张红民. 从一试验纠纷反思我国临床试验中研究者、受试者、申办者权益的保护[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(9): 697-699.

[9] 范华莹, 张 华. 药物临床试验合同管理和经费管理中存在的问题及对策[J]. 中华医学科研管理杂志, 2018, 31(3): 232-235.

[10] THOMPSON MA, HURLEY PA, FALLER B, *et al.* Challenges with research contract negotiations in community-based cancer research[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(6): e626-e632.

[11] 杨晓娟, 文爱东. 从受试者保护角度浅析临床试验合同审计的规范化[J]. 中国医学伦理学, 2017, 30(9): 1133-1136.

[12] Association for the Accreditation of Human Research Protection Program(AAHRPP). I -8 Accreditation standards [EB/OL]. (2014-01-01) [2018-12-29]. http://admin.share.aahrpp.org/Website%20documents/AAHRPP_Accreditation_Standards.

[13] 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, (17): 50-52.

(编辑: 吕 静)