

我国药物临床试验现场核查的启动程序与探讨

The implementing procedure on on – site inspection of clinical trial data in China and discussion

何 辉, 陈 方

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100061)

HE Hui, CHEN Fang

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100061, China)

摘要: 自2015年启动药品医疗器械审评审批制度改革以来,我国药品监管领域发生了翻天覆地的变化,药物临床试验的监管也不例外。我国对药物临床试验的监管由药物临床试验开展前的药物临床试验质量管理规范认证逐渐转变为更为科学的事前(临床试验机构的备案)–事中(临床试验过程的风险管控)–事后(临床试验现场核查)全过程的监管。随着国务院及国家药品监督管理部门近几年来对药品注册监管体制机制改革的持续深入,一系列相关文件及配套制度发布并落地实施,我国也立足具体实际,借鉴国际先进经验,初步建立了基于风险启动临床试验现场核查的工作程序。本文对该程序进行介绍与讨论,以便注册申请人、临床试验机构以及合同研究组织更好地理解,并就围绕目前存在的问题与挑战进行探讨与展望。

关键词: 现场核查; 风险管理; 合规审查; 远程临床试验

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.13.028

中图分类号: R95 文献标志码: C

文章编号: 1001-6821(2022)13-1564-05

Abstract: Since the reform of drug and medical device review and approval system was launched in 2015, great changes have taken place in the field of drug supervision in China. The supervision of drug clinical trials is no exception. The supervision of drug clinical trials in China has gradually changed from Good Clinical Practice (GCP) certification before drug clinical trials implementation to the whole process supervision (filing of clinical trial institutions before clinical trials implementation – risk control in the process of clinical trials – on – site inspection after clinical trials implementation) which is more scientific. With the continuous deepening of the reform of the drug registration supervision system and mechanism by the State Council and National Medical Products Administration in recent years, a series of relevant documents or supporting systems have been issued and implemented. China has also preliminarily established the working procedure of on – site inspection of clinical trials based on risk based on specific reality and international advanced experience. This paper introduces the procedure, in order to let the applicants, clinical trial institutions and contract research organization better understand, meanwhile, discusses the existing problems and challenges.

Key words: on – site inspection; risk management; compliance review; decentralized clinical trial

收稿日期: 2022-01-10

定稿日期: 2022-04-02

作者简介: 何辉(1992-),男,主管药师,主要从事药品合规审查、监管政策研究工作

通信作者: 陈方,主管药师

Tel: (010) 85243543

E-mail: chenf@cde.org.cn

我国药物临床试验的立法及监管从初建至今尚不足三十年。我国于1998年卫生部颁发第一版药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)。直到2007年版《药品注册管理办法》颁布,才明确指出“药品监督管理部门应当对非临床研究、临床试验进行现场核查、有因核查,以及批准上市前的生产现场检查”。2008年原国家食药监颁发《关于印发药品注册现场核查管理规定的通知》,首次提出了“药物临床试验现场核查”的概念,明确规定由省自治区直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内的药物临床试验现场核查。经过多年的探索和调整,2021年药品审评中心发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》^[1],标志着药物临床试验的监管正式进入基于风险的核查。本文将对药物临床试验现场核查的启动标准与程序进行介绍并讨论,旨在帮助业界更好地理解该程序,并就未来趋势进行展望。

1 启动的标准与程序

2015年8月,国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号),全面启动药品医疗器械审评审批制度改革。2017年,《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》(厅字〔2017〕42号)首次提出“要建立基于风险和审评需要的检查模式,加强对临床试验的核查”^[2]。2019-08-26,《药物临床试验过程中一般风险管控及责令暂停、终止工作程序》(征求意见稿)的发布标志着临床试验过程监管的逐步完善。2019-12-01,对药物临床试验机构开始实施备案管理制度,由省自治区直辖市药品监督管理部门加强对临床试验机构的日常监管。2020年,现行版《药品注册管理办法》落地实施。以上文件或配套制度的实施为基于风险启动临床试验数据的核查奠定了基础。我国对药物临床试验的监管由药物临床试验开展前的GCP认证逐渐转变为更为科学的事前(临床试验机构的备案)-事中(临床试验过程的风险管控)-事后(临床试验现场核查)全过程的监管。2021-12-20国家药品监督管理局药品审评中心发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》^[1],标志着药物临床试验的监管由“逢审必查”正式进入基于风险的核查,审评与核查也由原来的“串联”程序转换为“并联”开展的新模式。

1.1 评价范围与核查类型

对于药品上市许可申请以及涉及新增临床试验研究数据等补充申请,药品审评中心按《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》进行启动临床试验现场核查的风险等级评估和判定。确定需要启动核查的

品种,如无特殊关注点,则按《药品注册核查与判定原则(药物临床试验)(试行)》进行常规核查;有核查关注点的,在常规核查的基础上对关注问题予以重点核查。如在审评过程中发现申报资料真实性存疑或者有明显线索举报,需要现场核实的,可对药品注册申请启动有因检查。

对于临床急需境外新药的上市申请,根据国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会《关于临床急需境外新药审评审批相关事宜的公告》(2018年第79号),完成上市审批后可根据技术审评需要开展临床试验现场核查。

因种种原因不满足启动临床试验核查条件的,如需补充临床试验、申报资料存在较大缺陷以及申请人提交的核查用资料不完整或不符合要求的注册申请,药品审评中心可在规定时限内暂不启动相关注册核查,待具备核查条件后启动。

1.2 风险评估与启动原则

药品审评中心基于风险,从品种和研发生产主体两个角度,综合判定风险高低。然后根据综合判定的风险级别决定是否启动注册申请的临床试验现场核查。高风险等级的药品注册申请均应启动注册核查;中、低风险等级药品注册申请按照不同比例随机启动相应注册核查。

品种因素 品种因素包括药物创新程度、药品类型、工艺、设施等。主要是从产品自身的特点出发,从科学的角度进行评估,认为本品可能风险较大需要开展现场检查以确保研究资料的真实性、完整性和可靠性。其中,化学药品创新药和改良型新药,中药创新药、改良型新药、古代经典名方中药复方制剂和中药注射剂,生物制品以及采用创新工艺或常规工艺中引入新技术经评估可能增加风险的上市注册申请为品种因素高风险情形。涉及复杂剂型(脂质体、微球、微乳、长效或缓控释制剂、吸入制剂等),特殊化学药品(包括合成多肽、小分子核酸、多糖、生物来源化学药品、发酵工艺生产的化学药品等),特殊品种(处方中含有大毒药材的中药民族药等)以及采用非常规生产工艺的上市注册申请属于品种因素中风险情形。

对于补充申请,涉及生产工艺或生产场地重大变更的疫苗和血液制品以及细胞治疗产品、涉及生产工艺重大变更的中药注射剂,以及变更工艺后采用创新工艺或常规工艺中引入新技术经评估可能增加风险的纳入品种因素高风险情形。除疫苗、血液制品以及细胞治疗产品外,涉及生产工艺或生产场地重大变更的其他生物制品,除生产工艺重大变更外涉及其他重

大变更的中药注射剂以及变更后采用非常规生产工艺的纳入品种因素中风险情形。

合规因素 即研发生产主体因素,包括参与药学研制、临床试验、药理毒理学研究以及生产制造的相关单位和机构既往接受核查的情况等。临床试验的合规审查主要从研究机构的合规历史进行评估,对于未接受过检查,以往接受检查出现重大不合规问题以及相关资料显示存在较大影响数据质量风险的临床试验单位或分析检测单位应加强核查。主要考虑以下几个方面:近3年是否接受过国内外药品监管机构注册核查、监督检查;近3年是否有接到注册核查通知后在完成注册核查前撤回药品注册申请;临床项目研究机构之间(包括临床试验机构、中心实验室、生物样本分析检测机构、承担部分研究者职责的合同研究组织)或与申办方之间是否存在相关利益关系等;近3年内是否存在国内外药品监管机构注册核查、监督检查等不通过或发现真实性问题、重大缺陷或重大不合规问题。其中,重大不合规问题包括但不限于被国内外药品监管机构发布警告信或告诫信、质量管理体系对受试者安全或临床试验质量存在较大影响的风险以及拒绝、逃避或阻碍检查(核查)等。

1.3 启动程序与完成时限

确定启动注册核查的,药品审评中心将在药品注册申请受理后四十日内将注册核查任务、核查关注点(如有)以及核查用资料,发至核查中心,由核查中心按程序组织实施注册核查。于此同时,还将通过申请人之窗发出《临床试验核查通知书》,告知申请人。核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成注册核查工作,将注册核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

1.4 风险调节与联动机制

对于因合规因素如既往核查不通过、重大缺陷或重大不合规问题以及撤回注册申请启动注册核查的,其研发主体经过连续2次注册核查,核查结论均为通过且未发现重大不合规问题的,药品审评中心将其合规风险降级为下一级风险级别。反之,研发主体既往注册核查过程中发现存在重大不合规问题的,且经后续注册核查发现仍存在相关问题的,药品审评中心将其研发主体合规风险升级为高风险。合规风险因素客观存在且不因核查次数改变其潜在风险的,其合规风险级别保持不变,如研究机构之间或与申办方之间的利益关系等。如既往核查发现真实性问题的,自查实之日起5年内,保持合规因素风险为高风险。

同时,对于研发主体注册核查发现存在真实性、

一致性及严重数据可靠性问题的,经综合评估后,药品审评中心可对其涉及的其他在审药品注册申请品种启动有因检查。

1.5 特殊情形与完成时限

对于纳入优先审评审批程序的品种,根据《药品上市许可优先审评审批工作程序(试行)》^[3],将在受理后25个工作日内按本文的启动原则进行初步审查,需要药品注册核查的,通知核查中心;核查中心应在审评时限届满25日前完成相关工作,将核查情况及结果反馈药品审评中心。涉及重大突发公共卫生事件的药物,如新型冠状病毒疫苗,按国家药品监督管理局的相关规定,采取了研审联动、滚动审评和审评核查检验并联的系列方法。在注册申请受理前,基于风险启动了对境内开展的I、II、III期临床试验的现场核查,以及境外开展的III期临床试验(如涉及)探索性的远程核查或与境外药监机构检查结果的共享与互认。

对于境外开展研究的药品注册申请,也应按本文同一的启动原则进行风险评估。对于需启动境外核查的,按照境外检查相关规定和程序执行,原则上不得影响药品的审评审批时限。

2 思考与讨论

2.1 核查或监管对象

一直以来我国主要围绕临床试验机构的现场进行临床试验数据的核查。2017年实行药品注册申请集中受理,核查中心负责开展临床试验现场核查。在临床试验现场核查过程中,不乏发现一些非临床试验机构的问题,如申请人履职不当导致的破盲风险,临床试验开展后才取得《中国人类遗传资源国际合作科学研究审批决定书》,未按规定在临床试验开展前取得临床试验批件或提前1个月进行生物等效性备案,以及统计软件未经验证、统计软件版本与申报资料不一致等。但基于目前我国临床试验核查的主体以及建设中的药品安全信用管理档案仍只针对临床试验机构,往往很难追溯合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)或申请人、统计分析单位、中心实验室等其他相关主体的责任,做到权责区分,实施有效监管。此外,随着中心或区域伦理委员会的成立与推广,区域伦理委员会独立于临床试验机构,以临床试验机构为责任主体的临床试验监管机制也很难对区域伦理委员会实施行之有效的监管。在实现药品监管大数据共享之前,建议建立以申办方、研究机构、伦理委员会以及分析检测机构(或中心实验室)四位一体的统一监管,完善合规风险信息库。同时发

挥申办方的主体责任,负责 CRO、数据管理与统计分析单位、第三方监查、数据监查委员会等其他角色的风险管控。

2.2 合规审查

如上所述,研发生产主体合规因素是启动现场核查两大因素之一。对临床试验而言,临床试验机构合规信息的可得性及完整性对开展研发主体的风险评估(合规审查)至关重要。

英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)鼓励从事药物临床试验相关组织,如申办者、CRO、研究者等,每2年填报1次合规性报告。合规性报告主要是说明临床试验各相关组织在试验中所承担的职责、临床试验的类型和数量、受试者情况以及药物警戒等基本信息。MHRA GCP 检查组将根据药物临床试验相关组织以往的 GCP 检查情况、其他 GXP 检查情况,初步确定该组织的风险控制等级。合规性报告的填报并非强制要求,但是如果不填报合规性报告, MHRA 将提高该组织的风险等级。对药物临床试验相关组织的 GCP 现场检查频次与风险等级直接相关。检查频次还将根据临床试验和受试者的特点(如承担的临床试验数量多、受试者数量多、受试者为弱势群体等)和试验用药物的性质(如非注册产品、生物制品和先进疗法药物)的风险因素进行调整^[4]。

我国也可考虑借鉴英国药品监管部门的经验,对于开展临床试验的注册申请,请申请人提供有可能影响临床试验质量的有关信息,如临床试验机构认证或备案情况、既往接受核查(注册核查及日常监督检查)及整改的情况、人员资质培训及当前的工作量等;参与方的复杂性、组织架构的变化以及各方利益关系的情况;申请人是否为首次提交上市申请;稽查监查概况等。随着我国研发主体合规信息库的不断完善,我们可以更有针对性地评估各个注册申请所开展临床试验的合规风险,把核查力量真正聚焦于有更高风险的地方,进一步提高临床试验核查的针对性和工作效率,促进我国临床机构整体水平的提升。

2.3 品种因素

根据该程序,对于品种因素为高风险的品种,如创新药和改良型新药(含化学药品和中药)、生物制品、中药注射剂以及采用创新工艺或新工艺技术有可能增加风险的品种等,原则上都将进行临床试验现场核查,这一定程度上符合中国当前的国情。曾经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,

FDA)对所有的专利药以及专利创新药(新剂型、新的临床应用、新的应用人群以及应用人群比例很大的新剂型等药物)也必须检查^[5]。

从品种因素来看,显然 first-in-class 与 me too 或 me better 安全性和有效性的未知风险是不一样的,生物类似药与原研生物制品的安全性和有效性的风险也是有所区别的。如何根据各个品种自身的特点确保临床试验过程中的合规性,从而确保最终结果的可靠性,是值得深入思考的问题。例如,对于黑框警告的品种,我们如何在临床试验方案的设计以及临床试验的执行过程中确保受试者的权益。对于光不稳定的品种,如何在临床试验过程中确保药物的质量。药物的性质越特殊,临床试验合规性和数据质量可靠性的风险越大,对临床试验相关方的要求也越高。对于脂质体类药物、吸入制剂、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)等细胞基因治疗类产品,疫苗等特殊品种,如能建立同类品种核查关注点,则可以在有限的启动核查的时限内大大提高临床试验核查的针对性。

此外,临床试验核查的风险关注点在一定程度上更应突出该品种临床试验的相关特点。对于临床试验方案采用适应性设计、分层设计、复合剂量递增设计等复杂或创新方法的注册申请,涉及儿童或危重急诊患者等特殊目标人群的注册申请,采用真实世界数据、回顾性数据收集等临床数据的注册申请,以及涉及临床试验基础设施较为薄弱地区或国家的注册申请等应予以重点关注。

2.4 其他不可抗力因素

新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)疫情在全球范围内的传播,对临床试验的开展带来了很大的影响。疫情期间即将开展的临床试验无法招募受试者,已经开展的临床试验因患者脱落等原因需要重新招募受试者。尤其是对于肿瘤适应症的临床试验,一方面由于肿瘤患者本身免疫力较低,属于新型冠状病毒肺炎感染的高危人群,一旦感染将直接对临床试验产生不利影响;另一方面,该试验涉及到生物标志物、影像、病理等多个检查,往往需要与第三方机构合作。新型冠状病毒肺炎疫情的出现对临床试验各方提出了更高的要求,同时也对临床试验的质量带来了影响。在此特殊阶段开展并完成的临床试验,其数量质量可能出现问题的风险明显提高。

2.5 新技术的应用

随着电子化和数字化技术的发展,远程或虚拟临

床试验,俗称“去中心化”临床试验应运而生。远程临床试验是一种相对较新的临床试验方法,贯穿于临床研究启动、执行、随访等全过程,充分利用信息化技术(电子化系统、应用程序、互联仪器设备等)和在线社交或网络平台远程收集各个临床试验阶段的信息,包括受试者招募、知情同意、患者咨询沟通,以及临床终点指标测量和药物不良反应等^[6]。

COVID-19 疫情的出现,进一步促进了临床研究模式从基于机构现场到远程在线的转变。国家药品监督管理局药品审评中心也于2020年7月发布了关于《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》通告(2020年第13号),明确指出“受疫情影响,传统临床试验面临着许多实际困难,可考虑选择远程虚拟临床试验方法来有效开展药物临床试验。临床试验各环节包括受试者访视、研究药物的分配和发放、安全性数据的采集、远程数据监查以及在线的伦理及合同审批等均可通过信息化系统远程完成”^[7]。

随着这一临床试验新模式的出现,临床试验参与者和申办方需要学习与适应,也给临床试验监管提出了更高的要求。核查中需要关注以下几个方面的风险:①远程临床试验实施需要可靠的电子化系统的技术支持,这些系统需经过规范测试和系统验证。②整个过程中患者隐私数据的保护,以及紧急情况下受试者的医疗救护等。③试验开展前或开展中,对研究者(含当地的医护人员)的培训与监督,对受试者的充分指导,以保证试验过程的操作规范、记录及时完整可追溯,特别是在随机盲法、电子知情同意和涉及疗效和安全性评估的远程访视等关键环节。④研究药物的直达患者,有可能是从研究机构直接运送至受试者,也有可能是从药物库房运送至受试者,同样需保证药物的质量和完整性。研究机构与物流公司需要建立完善的流程与药物交接记录。对于第三方药房托管,需要对药房配药、冷链运输、药物管理等服务能力进行验证。最后,还应关注设施设备异常或发生故障的应急措施与管理。

3 讨论

2015年药品审评审批制度改革以来,我国初步建立了与国际接轨的审评审批制度体系和工作程序。作为药品审评审批制度的重要组成,从原国家食品药品监管总局于2017-08-25发布《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017年第100号)后对一致性评价品种基于审评需求启动核查的初探,到2017-11-07日发布《关于调整药

品注册受理工作的公告》(2017年第134号)后对所有集中受理品种基于审评需求启动核查的推广,以及从2020-04-30对外公开征求《药品注册核查检验启动原则和程序管理规定(试行)》意见到2021-12-20正式对外发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》,基于风险启动药物临床试验核查程序的发布前后历时4年有余,充分借鉴了国际经验、总结了前期成果并综合考虑各相关方的现状与诉求。未来,我们还将逐步完善风险因素的识别、收集和调整,由现阶段定性分析的风险评估方式逐步过渡到运用数理模型对风险进行量化分析与评估。

此外,还需要强调的是,远程核查作为新型冠状病毒肺炎疫情期间实施最低限度监管的一种手段,在一定程度上为药品审评审批提供了技术支持,保证了药品审评审批的效率,特别是新型冠状病毒疫苗等品种的上市,但其实效性还无法完全取代现场核查。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药品监督管理局药品审评中心关于发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的通告(2021年第54号) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2021-12-20 [2021-12-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.
- [2] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 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(厅字[2017]42号) [EB/OL]. 北京: 中共中央办公厅, 国务院办公厅, 2017-10-09 [2021-12-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20171009164201907.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 关于发布《突破性治疗药物审评工作程序(试行)》等三个文件的公告(2020年第82号) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2020-07-07 [2021-12-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200708151701834.html>.
- [4] 张蓉, 李见明. 英国药品和健康产品局基于风险的GCP检查模式及对我国监管工作的启示[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(8): 746-749.
- [5] 梁宇光, 刘泽源. 几个不同国家/地区药物临床研究监督检查工作现状及与中国模式的比较[C]. 武汉: 第十二次全国临床药理学学术会议, 2010: 336-339.
- [6] 陈君超, 张琦, 李高扬. 临床试验模式的数字化转型探讨[J]. 中国食品药品监管, 2020, 18(11): 71-76.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》的通告(2020年第13号) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2020-07-14 [2021-12-25]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=52016e68a65b6161>.

(本文编辑 孟海峰)