

药物临床试验机构朝均质化迈进

●丁思月

11月3日,国家药监局发布《药物临床试验机构监督检查办法(试行)》(以下简称《办法》),规范药物临床试验机构监督检查工作,加强药物临床试验管理。《办法》将于2024年3月1日起施行。

最终目的是让患者获益

那么,什么是药物临床试验?制定《办法》的意义何在?

首先我们要知道临床试验的起源。1747年5月20日,苏格兰海军军医詹姆斯·林德(James Lind)在索尔兹伯里号上选了12名患有坏血病并具有相似症状的船员开展了著名的“坏血病临床试验”,他将12名患有坏血病的船员分为6组,每组2人,6个组接受不同的饮食补充互为对照,最终吃了柑橘和柠檬的2名船员症状逐渐好转。

此后,英国海军部下令所有船只都供应柠檬汁,到18世纪末,坏血病便从英国皇家海军中消失了。这是世界上第一个对照试验,也成为了现代临床试验的起源,开创了“临床试验”的先河。James以《A treatise of the scurvy》为题,报告了该试验结果,而他也被认为是临床对照试验历史发展的先驱者之一。

而药物临床试验指在人体(患者或健康志愿者)进行药物的系统性研究,意在发现或验证某种试验药物的作用、不良反应及(或)试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,目的是确定药物的疗效与安全性。

对病患受试者而言,参与药物临床试验可以获得研究医生及其团队的医疗服务;也有机会提前找到治疗自身疾病的新药,从而使病情得到缓解;同时,与试验相关的药物和检查都是免费的,在可能获得较好疗效的同时也减轻了一定的经济压力。

对健康受试者而言,参加药物临床试验是为了确定新药物的安全性和人体耐受性,并为确定合理的给药剂量提供依据,受试者没有预期的直接临床获益,但试验项目申办者会为受试者提供适当的营养补助及交通补助。

如果试验药物最终获得国家药品监管部门批准上市,那么千千万万的患者

将因此受益。

部分临床研究质量堪忧

昆翎医药联合创始人张丹介绍,在我国,药物临床试验监管方面的一个重要转折出现在2019年。这一年,新修订的《中华人民共和国药品管理法》正式实施。其中,药物临床试验机构实施备案管理、药物临床试验默示许可等制度获得法律地位。

在鼓励新药研发的浪潮下,我国药物临床试验机构数量猛增。截至目前,全国已有备案的药物临床试验机构1300余家,而2015年仅有400余家。

数据显示,2022年,中国1类新药的新药临床试验申请(IND)受理品种为944个品种(共1668件IND注册申请)。其中,1月至6月,化药创新药IND申报适应证重点布局在肿瘤、血液疾病、心血管及消化领域;生物创新药IND适应证重点分布于肿瘤、血液疾病及免疫领域。从目前生物药IND分子类型上看,申报重点集中于单抗、双抗、ADC、FC融合蛋白、干细胞疗法及CAR-T疗法。

大幅扩容之下,已有乱象显现。今年6月初,中国临床肿瘤学会副理事长秦叔逵在2023抗肿瘤创新药物临床研究论坛上直言,国内大多数医院临床研究水平不够。有的医院一年接手400到500项临床试验,但医生不做临床研究,全部交给CRC(临床协调员)、CRA(临床监查员),研究质量堪忧。

明确了各环节、主体责任

本次出台的《办法》明确了药物临床试验各环节、各主体的责任。

《办法》共六章44条,包括总则、药品检查机构和人员、检查程序、检查有关工作衔接、检查结果的处理、附则,适用于药品监督管理部门对药物临床试验机构备案及开展以药品注册为目的的药物临床试验活动遵守相关法律法规、执行《药物临床试验质量管理规范》(GCP)等情况实施检查、处置等。

《办法》梳理明确相关部门在药物临床试验机构检查方面的职责,强调了药物临床试验机构与研究者的主体责任。

药物临床试验机构和研究者应当切实履行药物临床试验相关责任,授权其他人员承担临床试验有关工作时,应当建立相应管理程序,并采取措施实施

质量管理,加强相关信息化建设。研究者应当监督所有授权人员依法依规开展临床试验,执行试验方案、履行工作职责,保护受试者的权益和安全,保障试验数据和结果真实、准确、完整、可靠。

《办法》对药品检查机构建立检查质量管理体系、制订实施检查计划作出规定,指出检查可以基于风险选择重点内容,聚焦重点领域、关键环节,并提出应当纳入检查重点或者提高检查频次的三种具体情形。《办法》明确了检查准备、实施、结果评定等程序和时限要求,规定检查组应当对试验机构和试验专业分别作出现场检查结论,现场检查结论分为符合要求、待整改后评定、不符合要求。

综合评定结论分为符合要求、不符合要求。《办法》规定了不同检查结果的处理方式,其中明确,对综合评定结论为“不符合要求”的试验机构或者试验专业,药品监督管理部门要求其暂停新开展药物临床试验。对未遵守GCP的,药品监督管理部门按照《中华人民共和国药品管理法》第一百二十六条等相关规定进行处理。对不符合GCP以及其他不适宜继续承担药物临床试验的,取消其药物临床试验机构或者相关试验专业的备案。

建立系统以应对更多挑战

《办法》第一章第六条中提到,“日常监督检查应当基于风险,结合试验机构在研临床试验项目情况开展。”实际上,“基于风险”的监管思路此前已广泛被欧美等国接受。2016年11月,国际人用药品注册技术协调会(ICH)发布药物临床试验质量管理规范ICH-GCP E6(R2),提出建立基于风险的质量管理体系。我国加入ICH后,这一理念也在实际工作中有所涉及。



图片来源:摄图网

此前,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)制定了《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理工作程序(试行)》,并于2021年1月在中心内部发布实施。该文件明确,药审中心通过临床试验期间安全风险管理系统开展安全信息监测、评估和风险管理工作。可疑且非预期的严重不良反应(SUSAR)报告、研发期间安全性更新(DSUR)报告、其他潜在严重安全性信息等均可被导入风险管理系统,由临床试验管理处开展规范性审核和风险评估。

对于申办者实施风险管理措施不充分的情形,药审中心将提出进一步的风险控制要求,如风险管理告知、一般风险管理措施、责令暂停临床试验和终止临床试验等。

而据CDE发布的《2021年度药品审评报告》,2021年,即内部实施首年,CDE收到国内临床期间SUSAR首次报告7197份,同比增长54.51%;收到DSUR报告2568份,同比增长42.82%。发出临床试验风险管理告知信86份、临床试验风险控制通知书21份、暂停临床试验通知书1份,建议申办者主动暂停临床试验5次。

张丹说,“可以看到,2021年,CDE暂停临床试验的情况很少,更没有终止临床试验的情况。”他认为,这类文件的发布有“未雨绸缪”的意味。原因在于,一方面,国内药物研发正在从仿制转向创新,相较于作用机理、风险获益更清晰,为人们所熟悉的仿制药、Me-too(同类仿创)药,监管和申办方将面对更多细胞基因治疗等新疗法、新靶点的原创新药。另一方面,当下出现更多针对老年人、儿童等特殊群体的临床试验,涉及试验人群的问题越来越复杂。因此,药监部门需要先把这一系统建立起来,以应对未来的挑战。