



临床试验研究联合体建设探索

朱松林^{1†}, 肖亚洲^{1†}, 刘小保^{1†}, 王晖¹, 谢洋², 王静^{1*}, 李坤艳^{1*}

1. 湖南省肿瘤医院, 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 国家药物临床试验机构, 长沙 410006;

2. 药研社, 上海 201100

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: wangjing@hnca.org.cn; lkunyan@163.com

生物医药研发是一个国家科技和经济发展的战略方向。近年来, 我国努力推进生物技术和制药领域的高速发展, 已在全球的制药市场占有了重要的地位^[1,2]。临床试验是验证药物/医疗器械在人体上有效性和安全性必不可少的一环, 同时也是生物医药研发中资金和时间投入最多的环节。临床试验数量是展示国家医药产业创新潜力的重要指标。随着2017年中国加入国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), 以及药物研发的全球化趋势, 我国开展临床试验的数量快速增长, 增长率保持在两位数, 成为了全球开展临床试验数量位居前列的国家^[2,3]。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)全球大流行后, 大量针对COVID-19的疫苗、化学药物或中医药的临床试验也在我国进行开展^[4-6]。伴随着临床试验数量急速增长, 我国临床研究领域存在的问题也不断凸显出来, 如优质临床研究资源不足、结构不合理、分布不均衡、高水平机构稀缺、新兴机构经验不足、临床试验启动效率偏低、研究者能力有待提升, 相关领域尤其是基层的人才匮乏等^[7]。本文探索开展医疗机构、申办方、第三方服务机构共同参与的临床试验研究联合体(clinical trial research unions, CTRUs, 以下简称研联体)建设, 为破解当前我国临床试验研究现状中存在的部分问题, 提升我国临床试验研究水平提供思路。

1 国内外临床试验发展趋势和临床研究现状

1.1 国际临床试验发展趋势和临床研究现状

根据当前最具国际影响力的临床试验注册机构之一ClinicalTrials.gov(<https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>)显示, 截至2022年6月, 全球注册的临床试验总数超过418000个, 分布在220个国家和地区开展。近10年(2012~2021年), ClinicalTrials.gov登记的临床试验总数年平均增长率为20.7%, 呈明显的增长趋势($P<0.001$)(图1(a))。按全球临床试验注册地区的分布统计, 40%的临床试验在北美地区, 28%的临床试验在欧洲地区, 中国地区登记的临床试验总数占全球



王静 博士, 主任医师, 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院早期临床研究中心主任, 中国肿瘤临床学会理事及妇科肿瘤专家委员会副主任委员, 国家癌症中心卵巢癌质控专家委员会副主任委员。主要从事妇科恶性肿瘤诊治和抗肿瘤新药临床研究。



李坤艳 博士, 主任药师, 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院国家药物临床试验机构办公室主任, 中国抗癌协会全国肿瘤I期试验协作组主任委员, 中国抗癌协会临床研究稽查协作组副主任委员。主要从事药物临床试验管理研究。

的6%。

根据IQVIA Institute for Human Data Science(<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute>)统计的全球2005~2020年药物研发管线的分布情况显示, 美国和欧洲公司的研发管线数量, 尤其是早期研发管线一直处于领先地位, 中国公司的早期研发管线已从2005年占比1%, 上升到2020年占比12%(图1(b), (c))。IQVIA统计结果还显示, 过去20年全球共有871个新活性物质(new active substances, NAS)获得了批准上市, 其中中国批准上市的NAS有522个(图1(d))。仅2020年中国就批准了49个NAS, 大量的NAS获批是由国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)加速审批

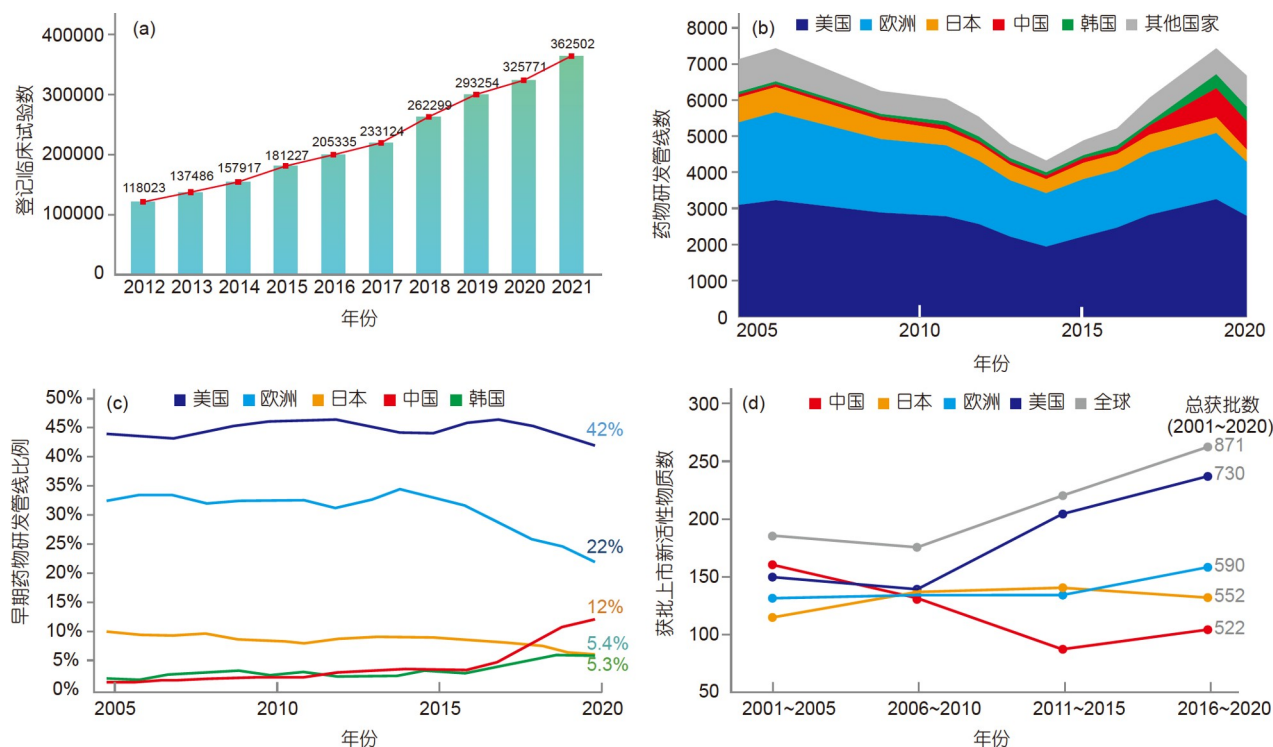


图1 全球临床试验发展现状和趋势。(a) 2012~2021年全球登记临床试验数。(b) 2005~2020年各国公司的药物研发管线数。(c) 2005~2020年早期药物研发管线各国公司的占比构成。(d) 2001~2020年全球和部分国家获批上市新活性物质数

Figure 1 Development status and trend of global clinical trials, 2012–2021. (b) Number of drug pipelines over time based on company headquarters location, 2005–2020. (c) Country share of early-stage pipeline based on company headquarters location, 2005–2020. (d) Number of new active substances launched globally in selected countries, 2001–2020

推动的,例如突破性疗法和孤儿药认定、优先审评等。

综合显示,全球的临床试验总数呈快速增长,研发管线和新活性物质上市稳步推进。近年来,中国临床试验总数、创新药物的研发管线虽然增长迅速,但较欧美等发达国家仍有不小差距,需进一步提升临床试验研究能力和水平,助力我国创新药物研发。

1.2 我国临床试验发展趋势和临床研究现状

根据国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.tongji.dhtml>)显示,截至2022年6月,平台登记的经国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)批准的新药注册临床试验总数达到16000余项。近5年(2017~2021年),我国新药注册临床试验总数年平均增长率为26.9%,呈明显的增长趋势($P=0.013$)(图2(a))。同期,根据药物临床试验机构备案管理信息平台(<https://beian.cfdi.org.cn/CTMDS/apps/pub/drugPublic.jsp>)统计^[8],我国临床试验机构总数也呈明显的增长趋势($P=0.002$),年平均增长率为12.6%(图2(b))。

2017~2021年,我国大部分的临床试验机构年平均承接项目数在1~5项,占比为45.7%。另有8.9%的机构一年承接项目数为0项,且从2017年的4.1%增长到2021年的14.0%,年平

均增长率为1.98%($P=0.158$)。有7.7%的机构年平均承接项目数在50以上,且从2017年的4.9%增长到2021年的9.6%,年平均增长率为0.94%($P=0.012$)(表1)。

2017~2021年,5年合计的直辖市/省会城市机构承接的临床试验项目数是非省会城市机构承接数的3.2倍;牵头的临床试验项目数是非省会城市机构牵头数的5.2倍(表2)。

2017~2021年,我国不同地区开展临床试验数量差异较大,主要集中在东部和中部地区。5年合计开展临床试验总数最多的是北京,达到3886项;临床试验总数超过3000项的,还有上海和江苏、湖南、广东、浙江和河南等地开展的临床试验数也较多(图3(a))。

牵头临床试验数的地区分布中,北京、上海5年合计牵头临床试验数分别达到2544和1704项,江苏、湖南、广东、浙江等地牵头临床试验数也均超过了500项(图3(b))。

2017~2021年,共有469家临床试验机构担任过牵头临床试验单位。北京、上海拥有最多的牵头机构,数量分别达到54和40家。广东、江苏、湖南、浙江、山东的牵头机构数也均超过了20家(图3(c))。

综合显示,近5年我国临床试验和机构总数都显著增长,但临床试验资源在不同机构、不同地区分布不均,呈两极分化。临床试验开展总数,以及代表着高水平 and 创新的指标,即

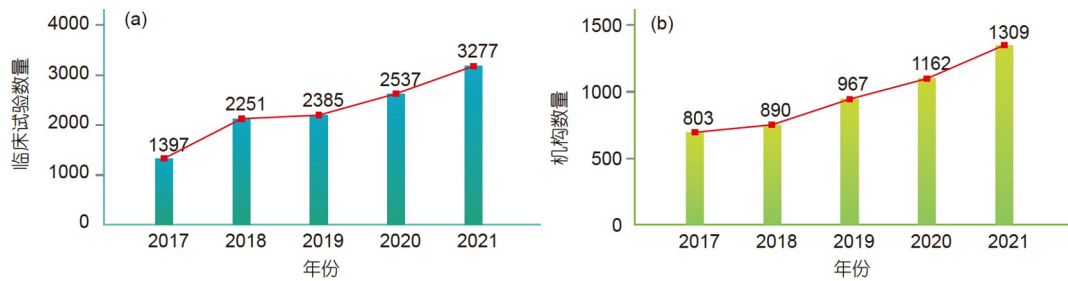


图 2 2017~2021年我国新药注册临床试验数(a)和机构总数(b)
Figure 2 Annual numbers of new drug registration clinical trials (a) and clinical trial units (b) in China, 2017–2021

表 1 2017~2021年不同承接临床试验数的机构分布

Table 1 Annual distribution of clinical trial units by different initiated numbers of clinical trials, 2017–2021

年份	不同承接临床试验数的机构分布情况 ^{a)}				
	0项	1~5项	6~10项	11~50项	≥51项
2017	33(4.1)	441(54.9)	115(14.3)	175(21.8)	39(4.9)
2018	83(9.3)	409(46.0)	127(14.3)	210(23.6)	61(6.9)
2019	29(3.0)	472(48.8)	123(12.7)	265(27.4)	78(8.1)
2020	131(11.3)	478(41.1)	162(13.9)	298(25.6)	93(8.0)
2021	183(14.0)	544(41.6)	158(12.1)	298(22.8)	126(9.6)
合计	459(8.9)	2344(45.7)	685(13.4)	1246(24.3)	397(7.7)

a) 机构数, 括号内为所占比例(%)

表 2 2017~2021年分城市承接临床试验数和牵头临床试验数

Table 2 Annual numbers of clinical trials and leading trials by type of city, 2017–2021

年份	分城市承接临床试验数(项)			分城市承接牵头临床试验数(项)		
	直辖市/省会城市机构	非省会城市机构	比值	直辖市/省会城市机构	非省会城市机构	比值
2017	6931	1746	4.0	1437	113	12.7
2018	9361	2554	3.7	1989	397	5.0
2019	11713	3490	3.4	2088	403	5.2
2020	14526	4961	2.9	2163	503	4.3
2021	18717	6254	3.0	2807	596	4.7
合计	61248	19005	3.2	10484	2012	5.2

牵头试验开展数和牵头机构数, 均主要集中在头部机构、直辖市/省会城市, 地理分布上主要集中在东部和中部地区。

2 研联体建设的国家政策背景

在新的深化医药卫生体制改革大力推进下, 国家通过多种组织形式, 不断调整优化医疗资源结构布局, 放大优势医疗资源效应。2017年, 国务院办公厅印发《关于推进医疗联合体建设和发展的指导意见》^[9], 全面启动多种形式的医疗联合体建设试点, 促使优质医疗资源下沉, 提升基层服务能力, 推动医疗资源上下贯通。

同年, 科技部会同国家卫生和计划生育委员会、军委后勤保障部和国家食品药品监管总局制定了《国家临床医学研究中心5年(2017~2021年)发展规划》^[10], 强调加强临床研究创新体系建设, 建立围绕临床医学研究中心的协同创新网络, 面向广大基层的实际需求, 通过开展技术培训和推广, 做好与医疗联合体建设的有效衔接, 提升基层医疗机构的能力。

2008年, “重大新药创制”科技重大专项启动实施, 并在“十一五”(http://www.most.gov.cn/tztg/200809/t20080901_63712.html)、“十二五”(http://www.most.gov.cn/tztg/201005/t20100513_77452.html)、“十三五”^[11]期间不断地支持临床试

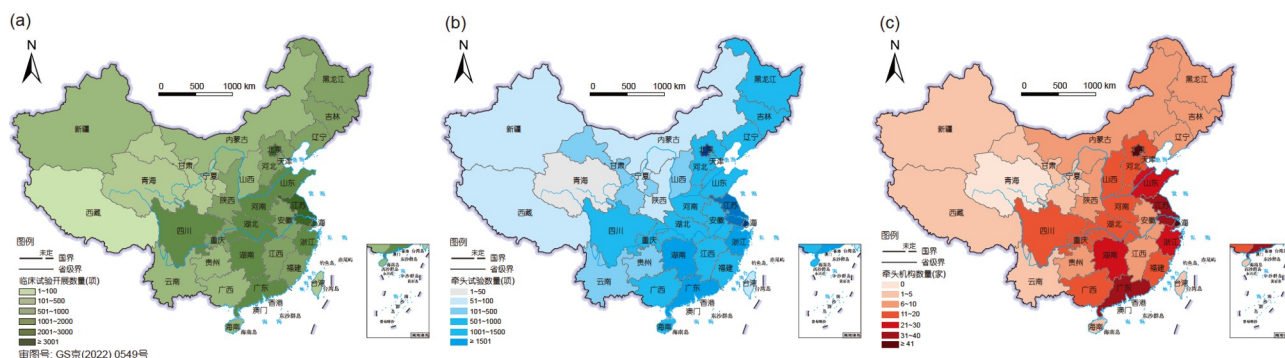


图3 2017~2021年我国临床试验开展总数(a)、牵头试验总数(b)、牵头机构数(c)的地理分布情况

Figure 3 Geographical distribution of clinical trials (a), leading clinical trials (b) and leading clinical trial units (c) in China, 2017–2021

验创新平台和环境的建设,推动国家药物临床试验机构(Good Clinical Practice, GCP)建设飞速发展,重点支持建立一批获得国际认可、符合国际新药研究规范的新药临床评价研究技术平台,使其成为国际或国家进行新药临床评价的基地,有机衔接国家临床医学研究中心的建设发展工作^[12]。

2017年,中共中央办公厅、国务院办公厅印发《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》^[13],深入推进临床试验管理改革;针对我国临床研究资源短缺和不均衡、临床试验水平不高以及伦理审查机制不全等问题,提出了扩充临床试验资源、提升临床试验水平、完善伦理审查、加强临床试验研究全过程监管等措施;要求国家临床医学研究中心及承担国家科技重大专项和国家重点研发计划支持项目的临床试验机构,加强资源整合,推进伦理审查互认。

新医改大背景下,我国已经制订了一系列政策,通过医联体、国家临床医学研究中心、国家科技重大专项等抓手,促进优质医疗和临床研究资源有效下沉,提升临床研究整体能力,为研联体的建设奠定了政策支持基础。

3 研联体的概念

研联体(CTRUs)的概念与已有的医联体(medical unions)、企业研究联合体(research joint ventures)既有相同之处也有区别。医联体是以政府主导统筹规划为原则,按照网格化,根据不同医疗机构的功能、定位、级别,组建成一个联合体。医联体内形成以病人为中心、全链条的连续化医疗服务,这就是医联体最重要的作用,是实现分级诊疗的重要路径。医联体有4种实现形式:城市的医疗集团、县域内的医共体、跨区域的专科联盟、远程医疗的协作网^[14]。企业研究联合体或称为产业技术联盟^[15,16]是以多家企业为主体,联合高校和科研机构、政府等利益相关者,在研究与开发(research and development, R&D)阶段共同投资研发,在产品生产和市场开发阶段进行竞争的一种组织形式,是一种合作创新组织形式。企业研究联合体以明确的市场需求为导向,整合成员

间的相关研发资源,契约化合作创新成果所有权安排,内部化溢出效应,真正实现成员的资源,尤其是技术性资源的共享和协同。研联体是以国家临床医学研究中心及承担国家科技重大专项和国家重点研发计划支持项目的临床试验医疗机构为主导,辐射和带动多区域内的临床试验研究能力提升,由不同级别和功能的医疗机构、申办方、第三方服务机构组建而成的一个联合体。研联体内通过纵向拓展不同级别医疗机构,横向整合优质申办方、合同研发组织(contract research organization, CRO)等第三方服务机构,形成多级临床研究中心体系和协同网络,促进机构间协作,促使优质临床研究资源下沉,提高整体临床试验研究水平,提升研究效率,降低研发成本,实现优势互补、多方共赢。研联体是医联体的外延拓展,同时有企业的参与,兼具企业研究联合体的部分特点。与医联体、企业研究联合体相比,研联体在建设目的、组织形式、参与主体、合作组织的松散程度、特有性质上都与前两者存在联系和区别(表3)。

4 研联体建设目标

研联体建设探索分两步走。首先,在现有国家临床医学研究中心及承担国家科技重大专项和国家重点研发计划支持项目的临床试验医疗机构基础上试点,进行纵向及横向拓展,建立多级临床研究中心体系和协同网络,逐步形成一些区域性的服务、责任、利益、管理的共同体。

然后,在总结试点经验的基础上,全面推进研联体建设,推动研联体政策体系的建立和完善。扩充更多不同级别公立医院和政府办基层医疗卫生机构,申办方和第三方服务机构参与研联体。在不同级别、不同类别医疗机构、申办方和第三方服务机构间建立目标明确、权责清晰、公平有效的分工协作机制,建立责权一致的引导机制,形成跨区域的大研联体,使得全国范围内医疗和临床研究资源有效共享,资源利用效率明显加速,基层服务和临床研究能力进一步提升,促进成果产出、临床研究人才培养,带动全国临床试验研究共同发展。

表 3 研联体与医联体、企业研究联合体的联系与区别

Table 3 Relationship and difference between clinical trial research unions (CTRUs), medical unions and research joint ventures

维度	医联体	企业研究联合体	研联体
建设目的	实现基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动的分级诊疗格局	在R&D中实现技术资源共享和协同	聚焦临床试验研究,实现优质临床研究资源上下联动,形成协同网络
组织形式	城市医疗集团、县域医共体、专科联盟、远程医疗协作网共4种	一种企业技术层面的战略联盟	跨区域的多方参与的临床试验中心体系和协同网络
参与主体	各级医院、基层医疗卫生机构、公共卫生机构.一般以省级和地市级三级公立医院为牵头单位,县区级医院和基层医疗卫生机构等为成员单位	企业、科研院所、高校等技术资源主体,强调企业的主导性主体地位	高水平临床试验研究医疗机构、新兴和基层临床试验研究医疗机构、申办方、第三方服务机构.以高水平临床试验研究医疗机构为中心体系和协同网络的核心,牵头引领,新兴和基层临床试验研究医疗机构参与承担,申办方、第三方服务机构通过协同网络支撑
合作组织的松散程度	松散型和紧密型均有,前者包括对口支援、定点医院,后者包括医疗集团、院府合作	紧密型	半紧密型
特有性质	坚持公益性,便民惠民,群众受益	市场导向性,经济实体性	兼顾公立医疗卫生事业的公益性和企业发展经济效益性

5 研联体的总体构架

研联体的组织框架如图4所示。(1)成立研联体理事会,理事会作为最高领导机构,负责研联体的规划与发展等重大事项。理事会成员由研联体内临床试验机构的管理负责人、有较高知名度的临床试验研究专家及部分联盟成员单位的推荐人选担任。(2)设立管理办公室和秘书处,负责研联体的日常事务工作,包括落实理事会各项决议,与外部机构、企业的联系与合作等。(3)建立工作小组,围绕具体的对象、专业或疾病特点等设立小组,工作小组在研联体的总体框架和体系下开展工作,负责所属领域内体系和网络成员的管理和运行。小组间的工作也会纵横交织、相互配合。

研联体的构成主体包括牵头临床试验研究医疗机构、核心临床试验研究医疗机构、成员临床试验研究医疗机构、申办方、第三方服务机构。由研联体构成主体形成的临床试验中心体系和协同网络可分为3层,参与主体发挥各自的作用(图5)。牵头临床试验研究医疗机构为国家临床医学研究中心及承担临床试验相关的国家科技重大专项和国家重点研发计划支持项目的医疗机构,起引领带头作用。核心临床试验研究医疗机构为有一定临床试验开展经验,且参与过国际多中心研发的省会或地市级三级甲等医疗机构,起高效地执行高质量临床试验作用。成员临床试验研究医疗机构包括新兴的、临床试验经验较少的省会或地市级三级甲等医疗机构,以及三甲以下医疗机构、县级医疗机构,起执行基础临床试验,提高效率,降低成本作用。申办方为具有新药临床试验申请(investigational new drug, IND)资格的营利性组织或企业,优先创新型申办方。第三方服务机构包括CRO、临床试验现场管理组织(site management organization, SMO),

选择优质的CRO公司和SMO公司。各企业参与主体,发挥战略协助和支撑作用。

6 研联体的工作内容

6.1 研联体内优质临床试验研究资源共享平台建设

(1)项目共享。牵头机构拥有较多的临床试验项目资源,可根据参与机构的特点和实际条件推荐项目,带动更多机构参与,提升参与机构的经验和能力。

(2)专家共享。牵头机构的临床试验管理专家和各专业主要研究者(principal investigator, PI)可对参与机构进行帮扶指导,协助参与机构的临床试验体系、伦理体系、研究者团队等多方面的建设。在研联体管理的统一安排下,定期开展学术活动和开展培训学习。

(3)受试者共享。由于参与单位的增加,患者基数变大,使得单个试验项目的潜在受众面扩大。参与机构尤其是基层机构的患者将有更多机会参与临床试验。在取得受试者同意前提下,参与机构缺乏相应临床试验项目时,可将受试者推荐给研联体内有相应临床试验项目的机构,推动受试者信息互联互通,实现临床试验高效招募和入组。

(4)结果共享。研联体内同级医疗机构检验检查结果共享互认。在研联体内统一标准下,受试者因特殊情况无法来院访视,实现异地随访。

6.2 研联体内临床试验质量管理同质化建设

(1)质量管理标准统一。按GCP要求,以牵头机构的临床试验质量管理体系为蓝本,建立研联体内统一的质量管理和

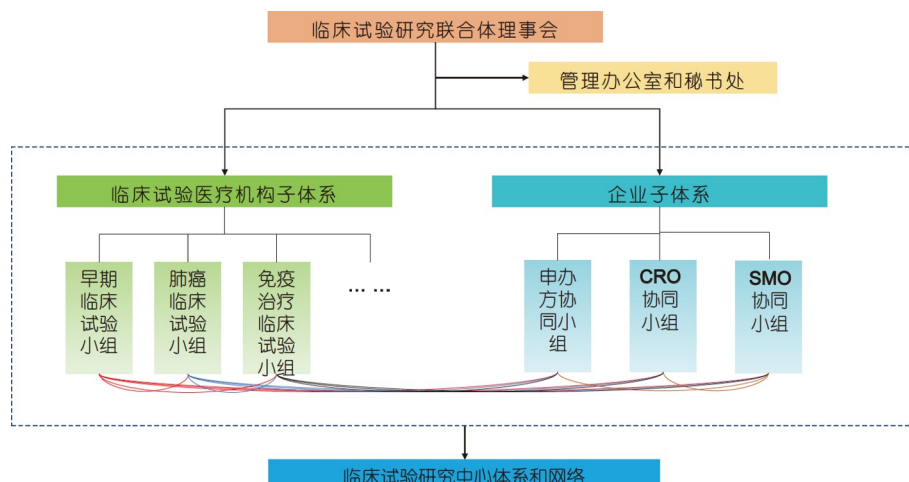


图4 研联体组织框架

Figure 4 Organisational framework of CTRUs

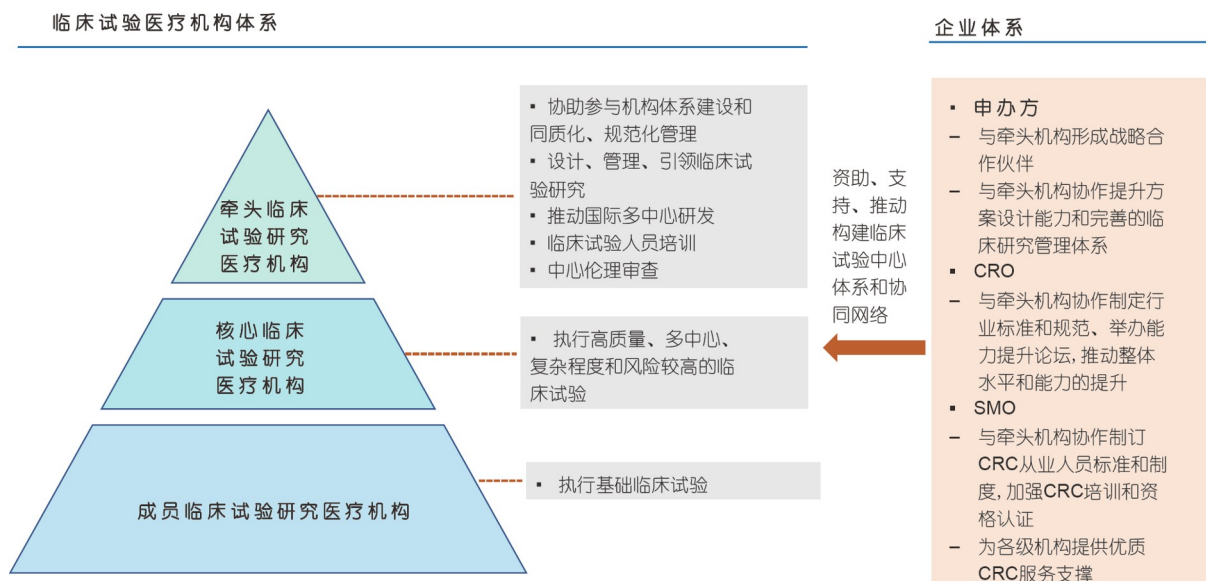


图5 研联体的分级中心体系和协同网络

Figure 5 Hierarchical institution system and collaboration network of CTRUs

安全控制标准操作流程(standard operating procedure, SOP), 并推广应用。

(2) 树立标杆机构. 将质量管理标准执行优秀的机构作为有形的目标提供给其他机构, 并将其有效的管理途径和方式提供给其他机构, 以质量榜样的方式, 促进全体成员质量管理同质化。

(3) 同质化培训. 开展研联体内大规模质量管理专题培训活动, 以不同的受众为依据, 制定多样性的培训计划, 分主题、分层次、分阶段启动质量管理同质化培训活动。

(4) 建立健全研联体内质量管理监督机制. 对成员机构质量管理进行监督和核查, 通过核查评价促进建设, 促使成员

机构能够对研联体的统一要求进行遵守的基础上, 对自身的临床试验研究质量管理工作不断地改进。

6.3 研联体内试验流程快速化平台建设

(1) 伦理互认. 探索中心伦理协作审查制度, 指导参与机构的临床试验伦理审查工作, 推进研联体内伦理审查互认。

(2) 立项统一. 建立研联体内统一立项资料清单和标准, 统一遗传办承诺书内容和附属资料要求, 同步立项时限, 推进研联体内立项标准化、统一化、快速化。

(3) 合同模板化. 推进研联体内业务合同的模板化, 聚焦常规高频风险内容, 以模板化推动规范化, 全面提升合同的

规范化水平。加强与申办方、CRO的战略合作,以研联体为整体与战略合作的申办方、CRO签署统一合同,规范和统一权利、义务、收费标准等。

(4) 启动同步。统一规范研联体内启动流程要求,同一临床试验项目在限定时限内同步召开项目启动会,推进研联体内启动增速。

6.4 研联体内多元化、多层次、多形式人才培养

(1) PI及研究者人才培养。研联体内对PI及研究者的多层次进行培育。对参与机构的研究者可以通过进修和参与牵头机构发起的临床试验、培训学院以及学术交流等多种方式,获得临床试验研究经验,拓展临床研究知识,提升临床研究技能。牵头机构的研究者通过对研联体内临床研究的引导,获得职业上的进一步提升与发展,发展成学科带头人,完成从参与多中心试验,到引领多中心试验,甚至领导全球多中心试验的转变。

(2) 机构及伦理人才培养。牵头机构建立临床试验机构培训基地,制定相关认定、考核标准,对研联体内机构及伦理人员进行理论知识和实践培训,确保严格执行研联体内质量管理SOP和中心伦理委员会SOP。

(3) 临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)集中培养。牵头机构通过与SMO公司协作,建立CRC培训基地,制订研联体内CRC准入标准和规范化的技术指南及操作流程,形成完善的培训体系和认证资格及等级考核体系,保证CRC从业能力,支撑研联体内成员单位的多层次人才需求。

6.5 研联体内信息化平台互联互通

数据信息化系统可以系统性地增加临床试验管理的质量和效率。临床试验信息化涉及临床试验全流程各个方面,包括:方案设计、受试者招募、试验启动、试验实施管理、药物和生物样本及物流管理、数据采集和分析、财务管理等。研联体立足成员机构已有信息化系统情况,建立互联互通的信息平台,打通研联体成员的临床研究管理系统(clinical trial management system, CTMS)、医院信息系统(hospital information system, HIS)等信息化系统,实现临床试验项目和受试者信息的上传、保存、传输、共享、智能筛选等;打造研联体内信息管理工作平台,实现线上流程审批、文档管理等工作;设立培训直播平台,开展线上培训学院、远程会诊、线上会议等工作。

6.6 研联体内深化战略合作,设计和引领高水平试验

研联体以牵头机构为龙头,立足长远,深化与优质申办方、CRO公司尤其是国际化创新企业战略合作,协同进行高质量的临床试验研究设计和临床试验项目实施,强化PI和机构能力,领导更多高水平的多中心试验,尤其是国际化多中

心的研发。

7 研联体入选标准和考核退出机制

依据不同研联体参与主体的定位和功能,设立成员单位入选标准和考核退出机制。入选标准:(1) 针对临床试验医疗机构,主要从医疗机构的医疗运行基本情况、临床试验开展情况、临床试验流程现状、临床试验经费要求、研联体参与意愿等方面进行综合考量。(2) 针对申办方和SMO,主要从企业的研发能力、支撑能力、合作意愿等方面进行权衡。

考核退出机制:综合研联体的特点,参考国家卫生健康委员会制定的医联体绩效考核要求^[17],建立研联体考核指标体系。从组织实施、分工协作、临床研究资源上下贯通、效率和效益、可持续发展5个一级指标进行考核评价。二级指标和三级指标根据参与单位的不同层次和类别设置偏重考核内容:如对牵头临床试验机构重点考核对研联体内高质量临床试验引领、设计、管理的能力和效果,对参与机构的合作帮扶情况、人才培养情况、优质临床试验资源共享情况等;对参与临床试验机构重点考核下沉临床试验资源接收情况、研联体统一的机构和伦理SOP执行情况、临床试验研究能力提升情况、信息化建设情况、受试者共享推荐情况等;对参与企业重点考核对各级临床试验机构工作的支撑情况。研联体成员依据考核指标体系,进行综合打分形式的绩效评价。研联体理事会领导管理办公室和秘书处进行定期考核,管理办公室和秘书处指导各工作小组具体实施所属领域内成员单位的工作内容和情况考核,并综合各小组考核情况对所有成员单位进行评定。考核评分优秀的成员单位优先享受研联体更多的资源;考核评分不合格者将降级处理,多次考核评分不合格者,将取消其研联体成员单位资格,以保障研联体的良好可持续发展。

8 研联体建设的优势和特色

8.1 有效促进优质临床研究资源下沉,优势互补提升整体临床研究能力

研联体在保持各参与单位相对独立的同时,以规范临床试验研究标准化发展为纽带,建立了相互间有效合作的体系和网络模式,缓解了基层和新兴机构临床试验资源不足问题,促进了研究质量、效率、能力的提升。研联体内各参与主体,发挥所长,优势互补,把临床研究资源优势的利用最大化,进而提高整体研究能力。研联体作为一个新组合的系统,其功能和作用不仅仅是原有参与单位能量的简单相加,而是产生了协同效应,并拥有了新的功能。

8.2 更快速度、更低成本、更高质量推进临床试验发展

研联体统一规范了流程和时限,使得立项、伦理、合同

等资料和流程清晰简单,使得项目启动速度大幅提升。研联体参与机构的增多能够覆盖更大范围区域内患者,通过资源共享平台,促进受试者入组,从而推进整个临床试验进度加快,实现了受试者参与便捷化。研联体作为一个整体与申办方对接,合同模板化,有效降低申办方/CRO与多个中心沟通对接的时间和人力成本。研联体采取临床试验质量同质化管理,采用标准化、统一的质量监督管理体系,在开展过程中规避共性问题并同步提高临床试验质量。

8.3 多方协作,专业引领临床试验水平提升,实现共赢

研联体内有多个层次的临床试验机构,还有多种类型的企业,形成战略合作大联盟。多方相互配合协助,能促使临床试验研究质量和效率提升,培养高水平PI、研究者、机构管理者和CRC等人才,还能打造大联盟品牌效应,引领和设计更多高质量、高水平多中心临床试验研究,从而实现多方共赢。

9 研联体建设的现状与不足

笔者所在临床试验机构作为牵头单位已经开展了一些研联体建设的实践探索。主要包括:(1) 临床试验医疗机构体系。研联体理念提出后,有国内多家医疗机构申请与我院建立研联体合作关系。2021年12月我院与湖南省内一所三级甲等中医医院正式签署合作协议,开展研联体建设试运行工作。研联体正式签约两个月后,第一项抗肿瘤药物的注册类临床试验项目就在两家单位同时启动。项目从立项至伦理审核完成仅花费4个工作日,再到项目启动只花费1个月左右。在高效快速推进项目的同时,通过实行“临床科室-CRA-机构办-研联体上级医院专家”四方质控,保证项目“同质化”管理。在第一个项目顺利完成启动和受试者入组后,后续多个项目也按同样模式快速推进。在实现资源共享、同质化管理和快速化启动的同时,牵头医院对合作单位的PI和研究者进行带教,对质控工作开展现场指导,并实现了两家单位同一项目使用相同SMO公司提供CRC服务,以及相同CTMS系统进行临床试验信息化工作等研联体建设内容。(2) 企业体系。研联体牵头医院与多家申办方和CRO签署战略合作协议,共同设计了

多项创新药物的临床试验,并在研联体医疗机构中一同开展项目实施。与多家SMO合作推动CRC培训基地的建设,与高校合作,编写教材,对CRC进行规范化培训,为研联体内临床试验项目输送高素质的CRC人才。

在研联体建设的初步探索中也发现一些不足,其中的重点和难点是:(1) 资源共享还需深入,尤其是受试者资源和检查结果共享互认在实践中还未实现。临床研究资源整合是研联体建设的关键,需加强研联体内部医疗资源统一调配。(2) 中心伦理审查建设需推动落地。中心伦理审查是我国临床试验创新制度研究的热点领域^[18,19],并在广东^[20]、北京^[21]等地开展了实践探索。与既往实践研究类似,研联体内中心伦理审查也存在伦理委员会审查能力不一、共同认可的审查模式和工作流程暂缺、必要的软硬件设施缺乏、内部协调与积极性不一致等亟待解决的问题。(3) 信息化平台互联互通尚未实现。研联体信息化建设可以参考医联体信息化建设的要求^[22]和实践^[23],积极运用互联网技术,加快实现临床研究资源上下贯通、信息互通共享、业务高效协同,便捷开展研联体内临床试验流程贯通、受试者信息共享、线上工作审批、远程人员培训等服务。(4) 在能力、经验、资金等多个方面,研联体协同领导、设计和开展高水平、高质量、国际化的临床试验均需持续加强,研联体内的医疗机构单位、申办方、SMO需更深入地合作。

10 总结

随着我国临床试验快速增长,以及结构不合理、分布不均衡等问题的出现,促进临床研究资源有效下沉和跨区域协同发展成为国家政策支持的方向。研联体作为一种制度创新,通过纵横联合多级别医疗机构和企业,形成多级临床研究中心体系和协同网络。通过研联体的建设,能够实现优质临床研究资源共享,可以提高成员机构的临床试验研究能力水平,培养高水平PI、研究者、机构管理者和CRC等人才,更快、更省、更高质量地促进临床试验发展。研联体是我国临床试验研究破解当前面临的多种问题,转变从“跟随”走向引领高水平、高质量国际多中心研发的有效途径。但研联体建设是一个复杂的系统工程,除做好顶层设计和整体谋划外,其具体实施过程和措施都还需在实践过程中不断探索。

致谢 感谢国家“重大新药创制”科技重大专项(2020ZX09201-019)、湖南省自然科学基金(2020JJ9045, 2021JJ70029)和湖南省卫生健康委科研计划(202112051025)资助。

推荐阅读文献

- Li N, Huang H Y, Wu D W, et al. Changes in clinical trials of cancer drugs in mainland of China over the decade 2009–18: A systematic review. *Lancet Oncol*, 2019, 20: e619–e626
- Mullard A. Chinese biopharma starts feeding the global pipeline. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 443–446

- 3 Wang M. Clinical trials and drug approvals continue to accelerate in China. *Lancet Oncol*, 2017, 18: 855
- 4 Jin P F, Zhang L, Li J X, et al. A better understanding on efficacy data of phase III trials for COVID-19 vaccines (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 980–986 [金鹏飞, 张力, 李靖欣, 等. 科学理性解读COVID-19疫苗Ⅲ期临床保护效力数据. 科学通报, 2021, 66: 980–986]
- 5 Xing Y, Liu W B. Recent research for COVID-19 drugs and therapies (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2020, 65: 2326–2333 [邢颖, 刘文彬. 抗击新型冠状病毒肺炎的药物和治疗方案的阶段性研究进展. 科学通报, 2020, 65: 2326–2333]
- 6 Bian Z X. Improving the quality of clinical research for the prevention and treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 3372–3376 [卞兆祥. 中医药防治新型冠状病毒肺炎临床证据质量的提升. 科学通报, 2021, 66: 3372–3376]
- 7 Wu Y L, Zhang H, Yang Y. Cancer drug development in China: Recent advances and future challenges. *Drug Discov Today*, 2015, 20: 766–771
- 8 Fang H, Fan Q, Wang X, et al. Analysis of the registration status of drug clinical trial institutions in China (in Chinese). *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37: 458–460, 483 [房虹, 樊琦, 王欣, 等. 中国药物临床试验机构备案情况分析. 中国临床药理学杂志, 2021, 37: 458–460, 483]
- 9 The General Office of the State Council. State Council General Office's guiding opinions on promoting the construction and development of medical union (in Chinese). *Gazette of the State Council of the People's Republic of China*, 2017. 14–18 [国务院办公厅. 国务院办公厅关于推进医疗联合体建设和发展的指导意见. 中华人民共和国国务院公报, 2017. 14–18]
- 10 Ministry of Science and Technology, National Health and Family Planning Commission, Logistics Support Department of the Central Military Commission, et al. Four ministries and commissions issued “Five year (2017–2021) development plan of national clinical medicine research center” (in Chinese). *Chin Med Biotechnol*, 2017, 12: 390 [科技部, 国家卫生计生委, 军委后勤保障部, 等. 四部委印发《国家临床医学研究中心五年(2017–2021年)发展规划》. 中国医药生物技术, 2017, 12: 390]
- 11 The General Office of the State Council. Announcement of the State Council on issuing national science and technology innovation plan for the 13th Five-Year Plan (in Chinese). *Gazette of the State Council of the People's Republic of China*, 2016. 6–53 [国务院办公厅. 国务院关于印发“十三五”国家科技创新规划的通知. 中华人民共和国国务院公报, 2016. 6–53]
- 12 China Health. The special achievements of Chinese national major project for new drug innovation are gratifying (in Chinese). *China Health*, 2019, (1): 68 [中国卫生. 新药创制专项成果喜人. 中国卫生, 2019, (1): 68]
- 13 The General Office of the Central Committee of the Communist Party of China, the General Office of the State Council. The General Office of the Central Committee of the Communist Party of China and the General Office of the State Council issued the “Opinions on deepening the reform of the examination and approval system and encouraging the innovation of pharmaceutical medical devices” (in Chinese). *Gazette of the State Council of the People's Republic of China*, 2017. 39–44 [中共中央办公厅, 国务院办公厅. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《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》. 中华人民共和国国务院公报, 2017. 39–44]
- 14 National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Announcement on issuing the administrative measures for medical union (for trial implementation) (in Chinese). *Gazette of the National Health Commission of People's Republic of China*, 2020. 34–38 [国家卫生健康委, 国家中医药管理局. 关于印发医疗联合体管理办法(试行)的通知. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2020. 34–38]
- 15 Wang Y, Wu B. An analysis about the conceptual definition and characteristic superiority of research joint ventures (in Chinese). *Sci Technol Prog Policy*, 2011, 28: 20–25 [王怡, 武博. 研究联合体的概念界定与优势分析. 科技进步与对策, 2011, 28: 20–25]
- 16 Jiang W P, Peng G H, Huang W L. Role analysis on the stakeholder of the pharmaceutical industry strategic alliance from the perspective of technological innovation chain (in Chinese). *Sci Technol Manage Res*, 2016, 36: 77–82 [蒋维平, 彭桂花, 黄文龙. 医药产业技术创新战略联盟利益相关者及其作用辨析——基于技术创新链的视角. 科技管理研究, 2016, 36: 77–82]
- 17 National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Announcement on issuing work program for comprehensive performance assessment of medical union (for trial implementation) (in Chinese). *Gazette of the National Health Commission of People's Republic of China*, 2018. 23–31 [国家卫生健康委, 国家中医药管理局. 关于印发医疗联合体综合绩效考核工作方案(试行)的通知. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2018. 23–31]
- 18 Wei F F, Sun Y X, Zheng Y X, et al. Study on the joint review mechanism of multi-regional clinical trial (in Chinese). *Chin J Pharmacovigil*, 2017, 14: 470–476 [魏芬芳, 孙宇昕, 郑永侠, 等. 多国或一国多中心临床试验联合伦理审查机制研究. 中国药物警戒, 2017, 14: 470–476]
- 19 Jiang L C, Chen Y C. Analysis of the practical barrier and pathway of the centralized IRB review of multi-center clinical trials in China: The implication of GCP 2020 version (in Chinese). *Med Philos*, 2020, 41: 20–24 [蒋璐灿, 陈勇川. 我国药物临床试验中心伦理审查的实践瓶颈与路径探析——2020版GCP相关规定的启示. 医学与哲学, 2020, 41: 20–24]
- 20 Liu Y, Zhang N Q, Zhong X H, et al. Construction of regional ethical review mechanism of clinical trial: Taking Guangdong area as an example (in Chinese). *Chin Med Ethics*, 2018, 31: 1273–1280 [刘瑜, 张念樵, 钟筱华, 等. 建设临床试验区域性伦理审查机制的设想——以广东地区为例. 中国医学伦理学, 2018, 31: 1273–1280]
- 21 Li X L, Zhang Z R, Song M, et al. Practice and thinking on the mutual recognition of ethical review of multi-center clinical research in medical institutions in Beijing (in Chinese). *Chin Med Ethics*, 2021, 34: 1285–1290 [李晓玲, 张卓然, 宋玫, 等. 北京市医疗机构多中心临床研究伦理审查互认的实践与思考. 中国医学伦理学, 2021, 34: 1285–1290]

- 22 The General Office of the State Council. Opinions of the General Office of the State Council on promoting the development of “internet + medical health” (in Chinese). Gazette of the State Council of the People’s Republic of China, 2018. 9–13 [国务院办公厅. 国务院办公厅关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见. 中华人民共和国国务院公报, 2018. 9–13]
- 23 Wang Y, Zhang F, Song F, et al. Study and application of medical information platform of medical alliance (in Chinese). J Med Inf, 2022, 43: 62–65 [王毅, 张芳, 宋凡, 等. 医联体医疗信息平台研究与应用. 医学信息学杂志, 2022, 43: 62–65]

Summary for “临床试验研究联合体建设探索”

Exploring the construction of clinical trial research unions in China

Songlin Zhu^{1†}, Yazhou Xiao^{1†}, Xiaobao Liu^{1†}, Hui Wang¹, Yang Xie², Jing Wang^{1*} & Kunyan Li^{1*}¹ Department of Clinical Pharmaceutical Research Institution, Affiliated Tumor Hospital of Xiangya Medical School of Central South University, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410006, China;² Yaoyanshe Inc., Shanghai 201100, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding authors, E-mail: wangjing@hnca.org.cn; lkunyan@163.com

A clinical trial is a key step in the process of pharmaceutical research and development (R & D). It is a key indicator of the innovative potential of the pharmaceutical industry. ClinicalTrials.gov shows that the average annual growth rate of the total number of clinical trials globally in the past decade (2012–2021) was 20.7%, mainly distributed in Europe and the United States, and the total number of clinical trials registered in China accounted for 6% of the world. According to the statistics of IQVIA Institute for Human Data Science, the global proportion of early-stage R & D pipelines from China-headquartered companies increased from 1% in 2005 to 12% in 2020, which was still far behind that of European and American companies. Among 871 new active substances approved for marketing globally in the past two decades, 522 were for marketing in China, with the high number driven by regulatory acceleration mechanisms from National Medical Products Administration, such as breakthrough and orphan designations and priority reviews. Considering the gap in clinical research strength between China and developed countries such as Europe and the United States, the clinical trial research capacity and level should be improved to assist China in the R & D of innovative drugs. According to the Registration and Information Disclosure Platform for Drug Clinical Studies and the clinical trial institution filing management information platform in China, in the last five years (2017–2021), the average annual growth rates of the total number of new drug clinical trial registration and clinical trial units in China reached 26.9% and 12.6%, respectively. However, clinical trial resources are mainly concentrated in major institutions, municipalities, or provincial capital cities in the eastern and central regions of China, with distributions becoming increasingly polarised. Under the background of China's new medical reforms, the strategic direction of national political support is to motivate equitable access to high-quality clinical trial resources and cross-regional collaborative development of medical institutions by means of medical unions, national clinical medical research centres, Chinese national major projects for new drug innovation and so on. In the context of this background, clinical trial research unions (CTRUs) have been built in China. A CTRU is defined as a consortium formed by medical institutions, sponsors and third-party service institutions of various levels and functions, led by a national clinical medical research centre or clinical trial medical institutions undertaking major national science and technology projects or supporting projects of national key R & D plans, radiating and driving the improvement of clinical trial research capacity in multiple regions. CTRUs develop a multi-level clinical research centre system and collaborative network by vertically and horizontally combining multi-level medical institutions, sponsors and third-party service institutions. All participants of CTRUs are crucial. The leading clinical trial research medical institution, as the core, is responsible for establishing institutional system standards in CTRUs, designing and leading high-quality multi-centre clinical trials, central ethics and personality training. The major clinical trial research medical institutions are responsible for implementing high-quality, multi-centre, complex and high-risk clinical trials. The other member institutions are responsible for implementing basic clinical trials. The sponsors, contract research organizations (CROs), site management organizations (SMOs) and other enterprises are responsible for funding, supporting and promoting the construction of a clinical trial centre system and collaborative network. The specific construction contents of CTRUs include building a clinical trial research resource sharing platform, homogenising clinical trial quality management, constructing a rapid clinical trial process platform, diversified multi-level and multi-form talent training, information interconnection, deepening strategic cooperation and designing and leading high-level trials. CTRUs have established the selection criteria and assessment exit mechanism and conducted work performance assessments from the dimensions of organisation and implementation, division of labour and cooperation, the connection of clinical trial resources from top to bottom, efficiency and benefit and sustainable development to ensure their good and sustainable development. Through CTRUs, we can achieve high-quality clinical trial resource sharing, improve the clinical trial research capability of member institutions, cultivate high-level skills, such as principal investigators (PIs), sub-investigators, institutional managers and clinical research coordinators (CRCs), and promote the development of clinical trials, economically and with high-quality. Through the trial operation with one member of CTRUs, it was found that the key points should be strengthened in deepening resource sharing, implementing central ethics review, interconnecting information platforms and leading high-quality clinical trials. The construction of CTRUs is an effective means for China's clinical trial research to solve the current problems and change from a 'follow-on pattern' to leading high-level and high-quality international multi-centre trials. However, the construction of CTRUs is a complex systematic project. In addition to performing an excellent job in the top-level design and overall planning, CTRUs' specific implementation process and measures need to be continuously explored in the practice process.

clinical trial research unions, multi-level clinical research centre system, collaborative network, top-level design

doi: 10.1360/TB-2022-0350