·药物临床试验规范与进展专栏·

药物临床试验电子知情同意及受试者补助电子发放的实施探索

黄樱硕[1],崔　焱[2],单　姗[3],赵连晖[3],左　旭[2],马　红[3],尤　红[3],付小龙[4],
郭子婕[5],卢　鸣[5],董瑞华[1],贾继东[3]

(1 首都医科大学附属北京友谊医院研究型病房,北京 100050;2 首都医科大学附属北京友谊医院生命伦理委员会,北京 100050;3 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心,肝硬化转化医学北京市重点实验室,国家消化系统疾病临床医学研究中心,北京 100050;4 腾盛博药医药技术(北京)有限公司,北京 100192;5 北京清华工业开发研究院,北京 100084)

[摘要] **目的**:探索及评价电子知情同意(electronic informed consent)和受试者补助电子发放(electronic payment of subject compensation,简称2E)在新药临床试验中的应用情况。**方法**:在2项新药临床试验中应用2E技术。实施电子知情同意流程如下:在电脑端添加临床试验信息,受试者在个人手机端绑定注册,研究者进入临床项目后对该受试者进行电子知情,双方电子签名后生成电子知情同意书存档;实施受试者补助电子发放流程如下:受试者通过公众号绑定银行卡,临床研究协调员提交申请,研究者进行审核,系统管理员再次审核后发放补助。分别由工作人员和受试者对2E技术进行评价。**结果**:补助发放所需时间最短3 min,最长不超过24 h;工作人员和受试者对2E技术均给予好评。**结论**:2E技术可提高临床研究的速度和质量,使更多的受试者获益。

[关键词] 药物临床试验;电子知情同意;受试者补助电子发放;伦理;受试者权益
[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)18-1698-05

Pilot study on implementation of electronic informed consent and electronic payment of subject compensation in drug clinical trials

HUANG Ying-shuo[1], CUI Yan[2], SHAN Shan[3], ZHAO Lian-hui[3], ZUO Xu[2], MA Hong[3], YOU Hong[3], FU Xiao-long[4], GUO Zi-jie[5], LU Ming[5], DONG Rui-hua[1], JIA Ji-dong[3]

(1 *Research Ward, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100050, *China*; 2 *Biomedical Ethics Committee, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100050, *China*; 3 *Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University; Beijing Key Laboratory of Translational Medicine on Liver Cirrhosis; National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing* 100050, *China*; 4 *China Brii Biosciences (Beijing) Co., Limited, Beijing* 100192, *China*; 5 *Beijing Tsinghua Industrial R&D Institute, Beijing* 100084, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore and evaluate the application of electronic informed consent and electronic payment of subject compensation (2E) in clinical trials of innovative drugs. **Methods**: We conducted 2E in two clinical trials of innovative drugs. The electronic informed consent process was conducted as: the investigators registered trial information on PC, the subjects completed registration via mobile phone, the investigator selected certain subject to finish electronic informed consent process, the subject and the investigator signed their electronic signatures, then the signed informed consent was archived in the system. The e-payment of subject compensation

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目:消化系统炎性疾病新药临床评价技术平台建设(2018ZX09201016);肝病创新药物早期临床试验关键技术规范研究资助项目(Z191100007619037);北京市研究型病房建设示范单位项目(BCRW202010)

[作者简介] 黄樱硕,女,副主任医师,主要从事新药临床研究。联系电话:(010)63139047,E-mail:yingshuo_huang@163.com。

[通讯作者] 贾继东,男,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肝病临床、基础研究。E-mail:Jia_jd@ccmu.edu.cn。董瑞华,男,副研究员,硕士生导师,主要从事新药临床试验研究。E-mail:ruihua_dong_rw@163.com。

process was conducted as: the subjects uploaded their bank card information via official account of Wechat, the CRC submitted application, the investigator confirmed the compensation, then the system dispatched the compensation after re-verification. The 2E technology was evaluated by the staffs and subjects respectively. **Results**: The compensation time has been shortened to a minimum of 3 minutes and a maximum of 24 hours. The staffs and the investigators all praised 2E technology. **Conclusion**: 2E technology can improve the efficiency and quality of clinical trials and benefit more subjects.

[**Key words**] drug clinical trial; electronic inform consent; e-payment of subject compensation; ethics; subject's interests

新药临床试验的质量和效率是决定新药研发速度的关键因素。在北京市科学技术委员会、北京市卫生健康委员会及北京市医院管理中心的指导和支持下,由首都医科大学附属北京友谊医院发起,联合首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学附属北京地坛医院、北京清华长庚医院、北京生命科学研究所以及腾盛博药医药技术(北京)有限公司、华辉安健(北京)生物科技有限公司、瑞博开拓(北京)医药科技有限公司成立了北京市肝病创新药临床试验联盟平台,旨在实现伦理互认、研究合同模版统一,以提高肝病创新药物临床试验的质量和效率。

知情同意是为受试者提供关于药物临床试验的详细信息,是新药临床试验的重要环节,也是保护受试者安全和权益的关键措施。传统做法是以签署姓名和日期的书面知情同意书作为存档文件,支付受试者的补助遵循复杂的流程而耗时较长。近年来,为提高临床试验质量和速度,对知情同意过程和受试者补助流程的优化和提速成为关注焦点。我国的有关法律、法规和部门规章均对电子知情的实施进行了原则规定[1-8],尤其是2020年7月14日国家药品监督管理局药品审评中心发布的《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》(2020年第13号)更加鼓励在临床试验实施和管理中积极尝试运用信息技术[9]。在探索"医疗机构+研究院所+新药研发企业共建模式"的基础上,依据上述法规和国外经验,国内我院率先在新药临床试验中试行药物临床试验电子知情(electronic informed consent, E-Consent)和受试者补助电子发放(electronic payment of subject compensation, E-Payment,简称2E),现分享初步经验,并对相关问题进行探讨。

材料与方法

1 研究对象

研究对象为参加2项临床研究的受试者:① 在慢性乙型肝炎受试者中评估BRII-179(VBI-2601)的安全性、耐受性和抗病毒活性的Ⅰb/Ⅱa期随机、对照、控制剂量递增研究(简称BRII-179项目)。② 在中国大陆开展的旨在评估VIR-2218的安全性、耐受性、药动学和抗病毒活性的Ⅱ期、随机、安慰剂对照研究(简称VIR-2218项目)。

2 硬件及软件系统

硬件及网络支持:在研究中心配备平板电脑若干台(配备电子笔)、电脑一台(笔记本电脑或台式电脑均可)、打印机一台并安装无线网络。系统平台的基本构架包含人脸识别、脱敏和加密技术,借助第三方平台进行支付的多媒体电子系统(由北京清华工业开发研究院研发)。

3 研究方法

3.1 电子知情流程

研究者首先在PC端添加受试者,受试者在个人手机上扫描二维码或直接关注系统公众号,并进行注册、上传身份证、生成二维码。研究者从平板电脑端登录,并进入已经维护好相关信息的临床项目,选择该名受试者,扫描二维码进行绑定,然后开始进行电子知情(视频及文字)。在知情过程中可以回看、翻页,系统自动记录起止时间,最后由受试者与研究者先后使用电子笔进行电子签名(系统会识别签名对应的文字,同时生成手写版及打印版的名字)。完成后通过预览打印-打印可生成纸质版知情同意书,文字内容和签名与电子版完全一致。

3.2 补助电子发放流程

受试者在手机端通过公众号上传银行卡信息(签署知情后操作),临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)在PC端选择相应访视点提交补助发放申请,研究者在平板电脑端对该名受试者的补助进行确认审核,最后系统后台在技术层面审核脱敏信息后发放。

3.3 2E的主要技术问题

3.3.1 受试者信息保护及脱敏 系统平台使用多重加密技术进行加密与脱敏,符合行业最高标准,采

用金融级加密保护措施。同时,采取完备的信息安全管理制度与技术,从安全组织管理、安全制度管理、人员管理、系统建设管理、系统运维管理等方面进行信息安全维护。受试者个人信息、银行账户、人脸识别数据等均在提交时进行脱敏,申办方、运营商、技术开发商、第三方支付平台均无权限查看敏感信息。

3.3.2 数据保存的时间及安全性 数据将存储在云端,采用业内安全性最高的阿里云作为公共云服务平台(其公共云、电子政务云通过等级保护三级备案和测评,平台采用阿里云三级等级保护进行信息安全性保障)。知情同意书电子版记录及系统记录刻盘保存在研究中心,知情同意书签署完成后,将打印带有电子签名的纸质版留存。根据相关规定,数据保存时长为临床试验结束后至少 5 年。

3.4 2E 技术应用的满意度调查

对 2 项临床试验中应用 2E 技术的 34 名受试者发放问卷星形式的调查问卷,旨在对受试者 2E 的评价和满意度进行调查。

结 果

1 BRII-179 及 VIR-2218 项目实施电子知情及受试者补助电子发放的情况

BRII-179 及 VIR-2218 项目共邀请了 6 名主要研究者(principle investigator,PI)和 14 名执行研究者(sub investigator, Sub I)参加,共纳入受试者 34 例。在 BRII-179 项目实施过程中签署电子知情 6 次,发放交通补助和药动学血补助 23 次,发放或报销新型冠状病毒肺炎检测费用 10 次(以首都医科大学附属北京友谊医院为例,每次检测费用 120 元);在 VIR-2218 项目实施过程中,共签署 6 次电子知情,发放交通补助和药动学血补助 24 次。知情同意书签署时间可以精确到分秒(显示到分),知情同意书跟随临床试验需求,经伦理审批,最多进行了 8 个版本的电子化,知情同意书的媒体形式包括音频、视频、图片和文本等多种,知情同意执行平均时长超过 60 min。在试行的项目中,受试者补助发放到账时间最短 3 min,最长不超过 24 h;累计交通补助已完成最多发放 11 次·人$^{-1}$,营养津贴费已完成最多发放 15 次·人$^{-1}$,核酸检测费用最多发放 5 次·人$^{-1}$。

2 受试者补助电子发放流程和所需时间

2.1 普通场景

① CRC 提交补助申请(2 min):登录系统-进入项目-选择受试者-提交补助。② 研究者审核(1 min):登录系统-进入项目-查看补助-审核补助。③ 到账(每天下午 3 点):每天下午 3 点之前提交的订单当天下午 3 点发放补助,每天下午 3 点之后提交的订单在 d 2 的下午 3 点发放补助。

2.2 加急场景

① CRC 提交补助(2 min):登录系统-进入项目-选择受试者-提交补助。② 研究者审核(1 min):登录系统-进入项目-查看补助-审核补助。③ 到账(通知工程师,立即发放补助,用时 1 min 之内)。

2.3 受试者补助常规发放流程及所需时间

受试者补助常规方法采用受试者填表(包括个人身份信息及银行卡信息)并签字、各级审核签字(如主要研究者、财务部门、药物临床试验机构、主管院长),经过银行转账发放的流程,补助发放时间多为 2 周到 1 个月;受等待签字人员工作时间安排的限制,有时可能时间更久,并且具有较大的不确定性。

3 各方对电子知情和补助电子发放的评价情况

各参与方对 2E 技术均给予好评。受试者评价:“补助到账及时,不用担心自己忘记都有哪些补贴,不用自己补贴很多钱”;CRC 评价:“补助发放及时,流程简单,避免走医院财务费事且时间长”;伦理工作人员评价:“电子知情凭借便携、无纸化的优势,能够节省受试者的时间,通过系统留痕能够保证数据的真实性。补助电子发放方式使得报销过程及时、方便和快捷,能够减少受试者在此方面的抱怨。应注意,电子知情和补助电子发放依托于电子系统,对于系统的安全性和保密性要求较高,尤其是电子知情的保存及备份”。

4 受试者对电子知情和电子支付的反馈情况

共发放 34 份问卷,回收 23 份,回收率为 67.6%。22 人(95.65%)对电子支付没有顾虑,20 人(86.96%)认为电子支付过程中的身份信息验证是安全的;通过电子知情小视频介绍,23 人(100%)增加了对药物临床试验的认识和对受试者补助电子发放的认识,22 人(95.65%)增加了对所参加临床试验项目的认识;22 人(95.65%)在电子知情同意后,会在手机端阅读知情同意书,并能够查询到研究者和药物临床试验机构、伦理委员会办公室的电话;20 人(86.96%)会根据电子知情系统访视提醒功能按时访视;23 人(100%)愿意绑定银行卡收取补助发放;在补助发放后,20 人(86.96%)会在手机端查询发放情况。对受试者补助电子发放的满意度划分为“非常不满意”、“比较不满意”、“一般满意”、“比

较满意”、“非常满意”5 个等级,对应的人数分别为 3 人(13.04%)、0 人(0%)、4 人(17.39%)、9 人(39.13%)、7 人(30.43%),整体满意度达到 86.96%(一般满意 + 比较满意 + 非常满意);对电子知情同意的整体满意度也分为上述 5 个等级,对应的人数分别为 1 人(4.35%)、0 人(0%)、2 人(8.7%)、129 人(52.17%)、8 人(34.78%),整体满意度达到 95.65%。

讨　论

1　电子知情和补助电子发放的优势

1.1　以患者为中心

通过多媒体等多种形式,使用受试者更为容易接受和理解的方式进行知情同意。在信息化技术的支持下,使受试者更充分地理解研究项目。给予受试者更充分的时间,可以通过手机和家人等共同商谈是否参与研究项目。知情同意书签署完毕后,方便受试者在手机端随时查看。受试者可及时收到补助,减少繁琐的中间环节,可随时查看或确认补助发放情况,从而提升受试者的体验感,提高依从性。

受试者可查看的内容包括:① 脱敏后自己的身份证号、银行卡号。② 签署后的知情同意书 PDF 版本(知情名称、知情版本、签署时间),支持查看多个版本的知情同意书。③ 查看每次访视发放的补助(访视名称、补助类型、补助金额)。④ 查看后续每次的访视预约日期。

1.2　提升效率,保证临床试验的质量

充分利用多媒体手段,使受试者在原有传统方式的基础上,更深入理解研究项目的背景和相关情况,提高入组成功率及试验过程中的依从性,降低由于对研究项目理解问题所导致的脱落。电子知情同意书不会遗失,更迭版本更新及时,并提醒新版本再签署,可以避免许多错误。电子知情同意平台还可以满足日益增长的远程监查、远程核查的需求,提升临床研究的质控水平,同时能提升监查、核查工作的便捷性和及时性。

1.3　保证临床试验知情同意环节质量和合规性

受试者可以通过多媒体方式提前了解知情同意书内容,并能与研究者面对面提问和讨论,充分保障受试者的知情权。研究者能够通过线上或现场核实受试者身份、记录知情同意时间、规范知情同意书中核心内容、系统自动加入签署时间戳等方式切实合规地完成知情同意过程。电子支持大大优化了补助发放的审核确认和管理流程,从而提高了医院和研究科室的工作效率,确保按时发放受试者补助是对受试者权益的重要保障。

1.4　新型冠状病毒肺炎疫情下的特殊优势

目前,在新型冠状病毒肺炎疫情尚未完全控制的情况下,受试者到研究中心的访视需要提前进行新型冠状病毒咽拭子核酸等项目的筛查。按常规流程,申办方与研究中心需要签署补充协议,将新型冠状病毒筛查的费用支付至药物临床试验机构,然后受试者检查后提交报告单、发票等纸质材料,签字填表,通过医院财务审核流程进行发放费用,这一周期较长,且受不同医院流程以及审核负责人日程安排的影响,具有很大的不确定性。新型冠状病毒相关的检测费用与受试者交通补助、药动学研究采血的营养补助等同样采用电子平台发放,流程得到极大简化,时间大幅缩短,为研究者、受试者都带来很大的便利。

2　国外药物临床试验电子知情的现状

国外有研究对孕妇进行远程电子知情同意,总体效果较好,收到电子知情同意链接的受试者都能完成电子知情同意的过程[10]。研究者认为通过电子知情同意能够增加偏远地区女性参加临床研究的机会。电子知情同意可使不同地区的受试者公平获得参与研究的机会,更加符合伦理原则,也是解决地理位置对研究影响的一种有效措施[11-12]。美国正在进行的一项名为“加强多样化的转化研究”,旨在系统评估应用电子知情同意在公平招募中主体种族和少数民族之间的差异。该研究将电子文档编辑为可选择的包含文字、图像、视频等信息的多媒体文件,或者当鼠标悬停在医学术语上时出现定义,还可以根据参与者的种族、民族、文化或教育水平展示不同的视频,从而促进受试者对研究的理解和信任[13]。另一项在急性卒中患者中应用智能手机平台进行电子知情同意的先导研究显示,电子知情可以简化知情同意过程,提高入组率和减少随机化时间[14]。还有一项大血管闭塞急性卒中(large vessel occlusion acute stroke,LVOS)采用了智能手机平台的电子知情同意,合法授权代表(legal authorized representatives,LARs)对电子知情的总体感觉良好,只有少数教育程度较低的法定代表人更倾向于书面同意[15]。最后,一项旨在了解受试者对知情同意形式的兴趣和偏好的模拟研究显示,参加对象认为电脑/网络幻灯片形式比书面的知情同意更易使用且

更有趣,接受度更高[16]。

3 尚需优化的流程和尚待解决的问题

尽管电子知情和补助电子发放是一种全新的尝试,由于应用的时间和范围相对有限,仍需积累更多的经验。在应用过程中,我们也会发现一些问题和不足之处,亟须探索和改进。

电子知情更新后,需要同步提交视频材料进行伦理审批,因此上述材料制作和更新的速度限制了递交伦理的速度。如果后续更新速度较慢,会影响后续的补助电子发放流程,这种情况下可先签署更新的纸质知情同意书,然后将其扫描后上传,再进入补助电子发放平台进行后续的流程。电子知情设计的初衷包含远程知情,由于受到法律法规、制度等各种限制,远程知情的合规性及有效性尚不确定,目前远程知情的实践经验不足,需要更多沟通交流和探索。

目前电子知情及补助电子发放设计的流程更适合患者作为受试者参与的药物临床试验,适用于 1 对 1 的知情过程。而目前Ⅰa 期健康受试者的知情过程,大多先进行集体知情,然后依次进行个体知情的方式,因此现有电子知情的模式还不完全适用于Ⅰa 期健康受试者的药物临床试验。如何进一步提高电子知情效率,是未来需要探索的课题。

目前电子知情的视频材料主要以介绍药物临床试验和知情同意过程等共性的科普材料为主,尚需根据具体项目制作内容和形式更加丰富的视频、音像图文资料,将药物临床试验质量管理规范(good clinical practice,GCP)、药物临床试验和信息技术紧密结合起来。如何在后续的应用中进一步提高电子知情支撑材料的质量值得思考。另外,如果是国际多中心的项目,还需要提供不同语种版本的电子视频和文字资料。

总之,电子知情和补助电子发放是大数据时代和信息时代对药物临床试验过程的进一步提升和完善。目前已有较多的政策支持电子知情和补助电子发放的实施,需要进一步探索,逐步扩大应用范围、不断完善功能,以进一步提高临床研究的速度和质量,使更多的受试者据此获益(**志谢**:感谢腾盛博药医药技术(北京)有限公司对电子知情和受试者补助电子发放的实施所做的伦理申报工作,感谢北京清华工业开发研究院对电子知情和受试者补助电子发放的实施所提供的技术支持)。

[参 考 文 献]

[1] 国家药品监督管理局. 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[EB/OL]. (2020 - 04 - 27)[2020 - 12 - 31]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml.

[2] 中国人民共和国国家卫生健康委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令,第 11 号[EB/OL]. (2016 - 10 - 21)[2020 - 12 - 31]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm? id = 84b33b81d8e747eaaf048f68b174f829.

[3] 第十三届全国人民代表大会常务委员会第十五次会议. 中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法[EB/OL]. (2020 - 01 - 02)[2020 - 12 - 31]. http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201912/15b7b1cfda374666a2d4c43d1e15457c.shtml.

[4] 国家药品监督管理局. 药品数据管理规范(征求意见稿)[EB/OL]. (2017 - 08 - 25)[2020 - 12 - 31]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20170825203401164.html.

[5] 国家药品监督管理局. 药品记录与数据管理规范(征求意见稿)[EB/OL]. (2020 - 02 - 28)[2020 - 12 - 31]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20200228170301983.html.

[6] U.S. Food and Drug. CFR-Code of Federal Regulations Title 21[EB/OL]. (2020 - 04 - 01)[2020 - 12 - 31]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart = 11&showFR = 1&subpartNode = 21:1.0.1.1.8.3.

[7] U.S. Food and Drug. Guidance for Sponsors, Investigators, and Institutional Review Boards Questions and Answers on Informed Consent Elements, 21 CFR § 50.25(c)[EB/OL]. (2020 - 02)[2020 - 12 - 31]. https://www.fda.gov/media/82634/download.

[8] Official Journal of the European Union. GDPR Consent[EB/OL]. (2018 - 05)[2020 - 12 - 31]. https://gdpr-info.eu/issues/consent/.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)[EB/OL]. (2020 - 07 - 15)[2020 - 12 - 31]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200715110101939.html.

[10] PHILLIPPI JC, DOERSAM JK, NEAL JL, *et al*. Electronic informed consent to facilitate recruitment of pregnant women into research[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2018,47(4):529 - 534.

[11] BLEHAR MC, SPONG C, GRADY C, *et al*. Enrolling pregnant women: Issues in clinical research[J]. *Womens Health Issues*, 2013, 23(1):e39 - e45.

[12] MACDORMAN MF, DECLERCQ E, CABRAL H, *et al*. Recent increases in the U.S. maternal mortality rate: Disentangling trends from measurement issues[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(3):447 - 455.

[13] Colleen Lawrence. STRIDE & eConsent: Moving Towards Personalized Informed Consent[EB/OL]. (2017 - 12 - 14)[2020 - 12 - 31]. https://www.uab.edu/ccts/images/PDFs/CCTS_Forum_Slides_Sept_2017.pdf.

[14] HAUSSEN DC, DOPPELHEUER S, SCHINDLER K, *et al*. Utilization of a smartphone platform for electronic informed consent in acute stroke trials[J]. *Stroke*, 2017, 48(11):3156 - 3160.

[15] DIOGO C H, LEAH C, SHANNON D, *et al*. Legal authorized representative experience with smartphone-based electronic informed consent in an acute stroke trial[J]. *J Neurointerv Surg*, 2020,12(5):483 - 485.

[16] SIMON CM, SCHARTZ HA, ROSENTHAL GE, *et al*. Perspectives on electronic informed consent from patients underrepresented in research in the United States: a focus group study[J]. *J Empir Res Hum Res Ethics*, 2018,13(4):338 - 348.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 03 - 02