

肿瘤临床试验研究参与者补偿管理中国专家共识(2024年版)

中国抗癌协会医学伦理学专业委员会

【摘要】 研究参与者的补偿/补贴是研究参与者因参加临床试验所造成的不便、支出的额外费用、付出的额外时间或提供生物样本等,由试验发起方提供的经济或其他形式补偿。国内外临床试验法规和医学伦理准则中均提到可向研究参与者提供一定补偿,但对于补偿的项目、标准、方式和方法没有明确规定。对于如何把握补偿标准,尚缺乏具体的参考依据。为此,中国抗癌协会医学伦理学专业委员会组织相关专家及人员制定本专家共识。本共识旨在针对上市前、注册类抗肿瘤药物临床试验,为合理确定研究参与者补偿的类别、标准提供一定的参考,并提出补偿的伦理审查建议,以及相关人员或部门的监督措施等。

【关键词】 肿瘤临床试验;研究参与者;补偿;专家共识

【中图分类号】 R19,R730 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-5671(2024)06-0645-12

DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2024.06.02

Chinese expert consensus on compensation management for research participants in clinical trials of cancer (2024 edition)

The Society of Medical Ethics of China Anti-Cancer Association

【Abstract】 Compensation/allowance for research participants refers to economic or other forms of compensation provided by sponsors for any inconvenience, additional expenses, additional time, or provision of biological samples caused by participating in clinical trials. Good clinical practice and medical ethics guidelines mentioned both domestic and international can be provided certain compensation to subjects. However, there is no clear regulation on the items, standards, methods, and means of compensation, and there is a lack of specific reference basis in practice on how to determine whether compensation is appropriate. Therefore, the experts and personnel from the Society of Medical Ethics of China Anti-Cancer Association to formulate this expert consensus, which aimed to provide reference for the reasonable determination of compensation categories and cost standards for subjects in clinical trials of premarket and registered anti-tumor drugs, and to propose ethical review suggestions for compensation, as well as supervision measures by relevant personnel or departments.

【Key words】 Clinical trial; Research participants; Compensation; Expert consensus

受试者或研究参与者(以下统称“研究参与者”)补偿/补贴是指研究参与者因参加临床试验所造成的不便、支出的额外费用、付出的额外时间或提供生物样本等,由试验发起方提供的经济或其他形式补偿。国内外临床试验法规和医学伦理准则中均提到可向研究参与者提供一定补偿。向研究参与者提供补偿不能被看成一种福利形式或试验获益,而仅是对其参与临床试验所承担的额外风险及付出的补偿。知情同意书上一般会写明研究参与者补偿金额等,但是这种费用或补偿形式不应该成为诱导研究参与者参与临床试验的因素。我国现有法律、法规和规范性文件

中对于研究参与者补偿的项目、标准、方式和方法均没有明确规定,对于如何把握补偿是否“适当”“合理”“合法”,实践中尚缺乏具体的参考依据。为此,中国抗癌协会医学伦理学专业委员会组织相关专家及人员制定本专家共识。本专家共识旨在针对上市前、注册类抗肿瘤药物的临床试验,为合理确定研究参与者补偿的类别、费用标准提供一定参考,并提出补偿的伦理审查建议,以及相关人员或部门的监督措施等。研究参与者发生与临床试验相关的损害时获得的补偿或赔偿不在本共识讨论的范围内。

1 研究参与者补偿的相关法规依据

国内外临床研究相关指南、部门规章和规范性文件中均要求采取适当方式给予研究参与者合理的补偿。例如,2020年国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订了《药物临床试验质量管理规范》^[1],其第三十九条规定,申办者应当采取适当方式保证可以给予受试者和研究者补偿或者赔偿。其第一款规定,申办者应当向研究者和临床试验机构提供与临床试验相关的法律上、经济上的保险或者保证,并与临床试验的风险性质和风险程度相适应。但不包括研究者和临床试验机构自身的过失所致的损害。第二款规定,申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用,以及相应的补偿。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。第三款规定,申办者提供给受试者补偿的方式方法,应当符合相关的法律法规。第四款规定,申办者应当免费向受试者提供试验用药品,支付与临床试验相关的医学检测费用。这些条款都清晰地约定了申办者在受试者补偿的提供上承担主体责任。2023年,《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》经国家科技伦理委员会审议通过^[2],其第三章第十七条第四款“免费和补偿、赔偿”规定,对研究参与者参加研究不得收取任何研究相关的费用,对于研究参与者在研究过程中因参与研究支出的合理费用应当给予适当补偿。研究参与者受到研究相关损害时,应当得到及时、免费的治疗,并依据法律法规及双方约定得到补偿或者赔偿。第十九条第九款要求伦理审查委员会审查研究参与者参加研究的合理支出是否得到了适当补偿;研究参与者参加研究受到损害时,给予的治疗、补偿或者赔偿是否合理、合法。2016年,国家卫生计生委主任会议讨论通过了《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》^[3],其第十八条第三款“免费和补偿原则”规定,应当公平、合理地选择受试者,对受试者参加研究不得收取任何费用,对于受试者在受试过程中支出的合理费用还应当给予适当补偿。“补偿”事由一般包括两类,一是受试者在研究过程中因参与研究支出的合理费用;二是受试者受到研究相关损害时,按照公平原则所获得的经济补偿。美国食品药品监督管理局(FDA)2018年发布的《Payment

and Reimbursement to Research Subjects Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators》^[4]指南也指出,支付受试者适当的、合理的、合法的费用以补偿他们在参与临床试验过程中的付出,是一种常见的、也是可以接受的行为。本共识基于上述相关法规、办法及指南制定,目的在于为肿瘤临床试验研究参与者的补偿管理工作确立更为严谨、细致的规范与指导原则。

2 肿瘤研究参与者补偿类别及标准

依据上述国内外相关法规及指南要求,确保给予肿瘤研究参与者的补偿既合法又合规,且需采取恰当的方式,是保障试验顺利进行及研究参与者权益的重要环节。本共识系统梳理并汇总了当前抗肿瘤临床试验中普遍采用的补偿类别,并提出了标准化建议。

2.1 肿瘤研究参与者补偿类别

申办者和研究者在制定补偿方案时,都应对研究参与者往返研究中心的交通费用和提供生物样本等进行补偿。对于特殊的临床试验场景或设计,还应考虑在研究参与者参加临床试验期间,对确需陪同人员的误工费、住宿费及餐饮费等相关费用进行补偿,真正体现保护研究参与者权益的宗旨。

申办者向肿瘤研究参与者提供的补偿范畴应当严格遵守方案需要,提供合理的、合法的、必要的补偿,方案规定的计划内和计划外访视包括但不限于以下方面:(1)营养费。例如因非常规诊治抽取血液样本、脑脊液样本、穿刺活检组织样本或接受额外有创伤性的检查等给予的补偿。(2)交通/住宿费用。例如往返研究机构之间的交通费、住宿费等,此外,如研究参与者年纪过大、年纪过小或身体条件欠佳,产生的直接费用应根据实际情况,合理涵盖研究参与者陪同人员的费用。(3)其他合理费用。例如鼓励研究参与者良好依从性的适当奖励或因突发公共卫生事件而额外产生的检查费用等。

2.2 肿瘤研究参与者补偿标准

补偿标准因研究参与者所在地区、研究类型、风险程度以及其他因素不同而有所不同。补偿额度应与研究参与者的付出或对研究参与者造成的影响相对应,补偿过少会导致研究参与者基本权益受到损害,补偿过多则可能产生利诱等不当影响。具体项目

在确定补偿类别和标准时应考虑具体因素,本共识仅结合当前业内现状提供部分补偿标准的测算依据,鼓励临床试验机构和伦理委员会结合本机构和地区实际情况,制定合理的补偿标准。

2.2.1 采血补偿 采血补偿依据研究的采血次数和采血量确定,如药代动力学、药效学、免疫原性样本采集等。每次采集最终补贴金额以实际采血量计算。

2.2.2 交通费用补偿 交通费用补偿用于补偿研究参与者因参与本研究而支付的交通费用。综合目前国内大多数机构的执行情况,建议根据研究参与者到研究机构的距离与交通工具价格标准给予定额补偿。

2.2.3 其他生物样本采集补偿 其他生物样本包括脑脊液、骨髓;肿瘤组织活检,骨髓组织活检,皮肤组织活检,肿瘤病理蜡块切片;咽拭子,阴茎/龟头拭子,阴囊拭子,会阴/肛周拭子,肛门内拭子;尿液、粪便等。此类生物样本的采集目的有两种,第一种是为试验需要而专门采集;第二种是在临床诊治常规采集的基础上因试验需要而增加采集量,如不超出合理的样本采集量,通常可根据采集的风险、难度和次数等进行合理的补偿。其中第二类目的的采集补偿可扣除临床诊治所需的常规样本用量后再来评估。

2.2.4 住院费用免除/补偿 对于抗肿瘤新药I期耐受性/爬坡阶段临床试验等治疗获益尚不明确且需要住院完成试验相关的治疗或预处理措施的研究参与者,因给药、采血、检查流程较多,需在医院住院并进行密切地安全风险评估,给研究参与者带来额外的住院费用、陪护费用等,应免除住院费用或给予适当补偿。通常,住院费用免除/补偿应参照各家研究机构相同级别病房住院费用和护理费用单价并乘以住院时长。除住院费用免除/补偿外,是否应当给予肿瘤研究参与者额外的补偿金,应结合试验设计、对研究参与者日常生活的影响等因素综合考虑,以公平、合理且不造成对肿瘤研究参与者的利诱为前提。

2.2.5 其他合理补偿

研究参与者参与研究获得的一些小礼品,如笔、笔记本或与日常健康管理相关的小型医疗设备,如血压计、血糖仪等,其经济价值应与研究参与者付出保持相对一致。

3 肿瘤研究参与者补偿的伦理审查

伦理委员会应在项目的初始审查阶段审查补偿的类别、数额、支付计划和发放时间等,以确保不会对研究参与者参加研究的意愿产生诱导、胁迫等不当的影响。

3.1 补偿数额

补偿的数额不应仅与研究参与者参加研究的风险程度相关联。伦理委员会应当根据研究所在地区特定文化与人群传统,以及社会经济背景来评估补偿的数额是否适当^[5],确认肿瘤研究参与者同意参与研究不是基于所给予的补偿,而是研究本身带给他们的潜在治疗获益。对于肿瘤研究参与者没有潜在治疗获益的研究,应当谨慎地避免因为过高的补偿金额影响研究参与者对研究风险的客观判断,尤其在由监护人做决定的研究项目中。

3.2 支付计划

补偿应当按照研究参与者实际发生的、符合补偿条件的真实情况及时支付,而不是以完成全部研究为支付补偿的前提条件。比如,筛选失败或中途脱落的研究参与者,应该按照已完成访视的次数等给予相应数额的补偿。另外,符合方案程序及项目组审批通过的计划外访视也应列入支付计划。

3.3 补偿告知

知情同意书中应列出补偿的所有信息,包括补偿类别、金额和支付方式,按比例支付的计划、时间表等。如果可以获得补偿,补偿将包括什么内容,或者可以从哪里获得进一步的信息。招募材料中不能以醒目字体方式强调补偿金额^[5]。

4 肿瘤研究参与者补偿的发放

研究参与者补偿的形式、补偿金支付方式和补偿频率一般会根据研究目的、研究阶段、研究参与者人群、法规要求、临床试验合同以及伦理委员会的审查意见等进行综合设计,以确保研究参与者的权益得到充分保障。

4.1 补偿形式

研究参与者补偿可以是货币或非货币的形式,但补偿的形式应当根据肿瘤研究参与者的需求而定。货币补偿是最直接、最常采用的一种补偿方式,提倡以货币补偿为主,但对于特殊群体(例如低龄肿瘤患

儿),货币补偿不首选/不唯一。非货币补偿是货币补偿的一种替代或补充方式,非货币补偿并非人人适用,还可能涉及安全性问题,因此不能随意替代货币补偿。非货币补偿只适用于在货币补偿的基础上,为避免过度补偿带来的诱导嫌疑,部分无法通过货币补偿得到真正受益的研究参与者,如不知情同意能力的肿瘤研究参与者,以及更加注重精神奉献和精神追求的研究参与者等情况的补偿。为满足研究参与者对临床试验不同类型的需求,当有多种补偿发放形式可选时,应充分尊重研究参与者的选择权。在制定补偿计划时需要进行全方位评估与权衡,以保证补偿的合理、公平和透明,且符合法律法规的要求。

医疗服务补偿和其他补偿由研究机构或研究者兑付给肿瘤研究参与者,费用由申办者承担。申办者应当定期对补偿方式进行评估,根据研究参与者的实际需求和经费预算的变化,对补偿方式进行调整。补偿发放方式的调整应当得到伦理委员会的审批之后才能执行。医疗机构的财务部门应为研究参与者补偿的发放提供便利和支持。

4.2 补偿金的支付方式

4.2.1 现金支付 通过研究机构的财务部门申请现金发放,按财务管理相关规定,直接给予研究参与者现金作为补偿。

4.2.2 银行转账 通过研究机构的财务部门申请汇款,通过银行转账的方式将补偿金支付给研究参与者。

4.2.3 第三方支付 使用研究机构外的、符合相应资质与合规要求的第三方支付平台代理补偿金支付,但采用此方式支付所带来的合规性管理和研究参与者资金安全及隐私保护等问题,最终可能会追溯至研究机构及委托方责任,因此需慎重采用第三方支付。此外,对于通过第三方支付平台进行补偿支付的,还应该注意以下问题:(1)委托第三方代理支付的合规性。无论是研究机构还是申办者委托第三方支付平台,均须签订书面委托代理协议,重点关注第三方支付平台的数据安全、个人信息及隐私权保护措施是否符合国家标准及法律法规要求,并约定明确的违约条款及应急措施。申办者作为委托方,建议赋予研究机构一定的监督和否决权。(2)实施代理支付的合规管理。委托双方通过建立相应制度、标准操作规程和采取必要的技术手段,确保在进行第三方代理支付时,遵守相

关法律法规,如《中华人民共和国网络安全法》《中华人民共和国个人信息保护法》《中华人民共和国数据安全法》等。特别是涉及到研究参与者个人信息的处理和保护时,需要严格遵守相关法律法规的要求;需要采取有效的安全措施,如加密技术、风险控制等,以保护研究参与者的账户信息和资金安全。(3)建立完善的客户服务体系。第三方代理支付平台需要建立完善的客户服务体系,确保研究参与者信息安全、跟踪支付情况、维护良好的用户体验等,为研究参与者提供及时、有效的客服支持。(4)采取第三方平台代理支付。需要特别注意不能改变支付的性质,避免把补偿费变成劳务费支付。

不同的支付方式适用于不同的情境和目的,需要根据具体情况进行选择和使用。但不管选择哪种支付方式,应尽可能在法律法规标准下满足研究参与者的需求及最大程度获益,并确保及时支付以及研究参与者或监护人的个人信息得到保护。

4.3 补偿发放的频率

肿瘤研究参与者补偿发放的频率需要结合研究周期、研究参与者参与程序、研究机构的财务规定、发放方式及支付模式等进行综合考虑。给研究参与者的补偿应按实际完成研究的比例支付。当研究参与者因为各种原因如疾病进展或者触发停药标准等从研究中退出,则研究参与者应得到从参加研究开始至退出时的相应补偿。应确保研究参与者退出或退出后仍然可以获得相应的补偿,如研究参与者不再符合入选标准而筛选失败无法入组研究,补偿应截止到筛选失败当天。

4.3.1 货币补偿方式发放的频率要求

因研究机构通过财务部门采用现金或汇款方式发放研究参与者补偿费用的手续较为繁琐,对于研究周期较短的研究(如研究总周期超过1个月但不超过3个月),可在完成研究后一次性发放补偿;对于研究周期较长的研究(如研究周期超过3个月的研究),应按照研究进度和研究参与者参与程度合理安排、分阶段及时发放补偿。

通过第三方支付平台模式发放研究参与者补偿的方式较为便捷、灵活。如因研究机构条件所限,确需采取第三方支付平台模式,则应在严格遵守国家相关法律法规和研究机构管理制度的前提下,根据研

究参与者实际完成研究情况,安全、便捷地发放研究参与者补偿费用。

4.3.2 非货币补偿方式发放的频率要求

对于医疗服务补偿和其他补偿等非货币补偿方式,应根据研究参与者实际完成研究的状况及符合补偿的情况来支付,按次发放研究参与者补偿;如果非货币补偿方式是作为货币补偿的一种补充方式,研究周期较短的可以考虑在研究完成之后一次性发放。

5 肿瘤研究参与者补偿管理的落实和监督

5.1 申办者

申办者应向研究机构及时提供研究经费,保障有足够的资金用于研究参与者补偿发放;可向研究机构提出定期或不定期抽查临床试验项目补偿金或非货币补偿发放情况的申请,对存在研究参与者补偿金额实际支付与知情同意书/委托协议不一致、不及时发放补偿、克扣补偿费用或未兑现非货币补偿等情况的,可以督促研究机构/责任方尽快整改,视情节严重程度采取协商沟通、追溯合同履行责任、暂停合作、暂不预付相关费用等措施。

5.2 主要研究者

2020年,国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订了《药物临床试验质量管理规范》^[1],其第三十九条第二款规定,申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用,以及相应的补偿。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。一般知情同意书上会告知研究参与者补偿的具体描述,为体现“及时”二字,可根据项目的开展周期及研究参与者的治疗情况而定。如肿瘤临床试验项目开展周期比较长,一般3个月左右兑付研究参与者的补偿为宜。在特殊情况下如研究参与者因疾病进展出组,研究团队应尽快结算研究参与者的补偿。主要研究者在研究参与者补偿的及时兑付上负有落实和督促责任。

5.3 临床试验机构(机构办公室)

临床试验机构(机构办公室)需联合研究机构内的其他相关职能或管理部门建立健全相应财务制度,简化研究参与者补偿领取流程;与申办者签订临床试验协议,要审核协议中提及“研究参与者补偿”内容是

否与知情同意书相关内容描述一致;明确研究参与者补偿的兑付方式是否合规合理;通过第三方支付平台向研究参与者进行补偿支付的相关凭证,监督和核实是否及时兑付研究参与者补偿;在临床试验项目质量检查时,把研究参与者补偿的兑付作为检查项目之一,予以关注和督促。

5.4 伦理委员会

伦理委员会除了在审查知情同意书时要重点关注研究参与者补偿的描述,综合评估研究参与者补偿标准的合理性、必要性和合法性,还需要在跟踪审查或年度审查时,将研究参与者补偿发放的及时性作为关注或审查内容。

伦理委员会要认真履行受理并妥善处理研究参与者相关诉求的责任。当伦理委员会接到研究参与者抱怨/权益申诉后,要积极主动协调,妥善解决,切实保护研究参与者合法权益和安全,维护研究参与者的尊严。

5.5 监管部门

各级监管部门可在机构日常监督检查或项目核查时对正在进行或已完成临床试验项目进行补偿发放合规性检查,对给予研究参与者补偿金额不合理、补偿不及时、克扣补偿费用等情况视情节严重程度予以相关处罚。

6 小结

本专家共识在肿瘤临床试验补偿管理方面具有重要意义,为临床试验提供了详尽的补偿管理参考标准,有助于规范肿瘤研究参与者补偿的实施,保障其基本权益,避免利益诱导,从而推动临床试验的规范化、伦理性和科学性。同时,补偿标准和伦理审查的明确指导,将有助于提升各级试验机构的管理水平,促使补偿措施更加公正合理,增进研究参与者对临床试验的信任和积极性。

不足之处在于,本共识尚缺乏多中心、多样化人群的实践数据支持,补偿标准的适用性可能受到地区经济差异的影响。此外,部分补偿类别在操作层面的实际落实,可能在伦理审查和研究实施过程中出现因标准弹性大而产生的执行难度,未来还需进一步实际调研后动态调整。

利益冲突声明:本共识由专家组内部成员针对性讨论得出,讨论过程中,所有参与者均不存在利益冲突。

编写专家组成员

指导专家(按姓氏拼音排序)

鲍 军 江苏省卫生健康委员会
陈 震 复旦大学附属肿瘤医院
洪明晃 中山大学肿瘤防治中心
李 洁 北京大学肿瘤医院
罗素霞 河南省肿瘤医院
阎 昭 中国抗癌协会

主笔专家

曹 焯 中山大学肿瘤防治中心

参与撰写专家

李晓彦 广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)
白 胜 广东省人民医院
罗 裕 广州市第一人民医院
潘旭芝 中山大学肿瘤防治中心
梁 虹 北京中银律师事务所
丁 晶 河南省肿瘤医院

匡 方 福建省肿瘤医院

审阅专家(按姓氏拼音排序)

高 静 北京大学深圳医院
廖红舞 北京大学肿瘤医院
刘小玲 浙江省肿瘤医院
隋广巍 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
孙荣国 四川大学华西临床医学院
孙言才 安徽省肿瘤医院
王白璐 山东大学齐鲁医院
徐 立 中山大学肿瘤防治中心
许玉玲 云南省肿瘤医院
杨 凤 湖南省肿瘤医院
张海伟 重庆大学附属肿瘤医院
郑 姣 海南省人民医院

编写组秘书

王雨萌 中国抗癌协会

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 国家药监局 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].(2020-04-23)[2024-08-02].https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5525106.htm.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 关于印发涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法的通知[EB/OL].(2023-02-28)[2024-08-02].https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content_5743658.htm.
- [3] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令11号《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》[EB/OL].(2016-10-12)[2024-08-02].https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm.
- [4] Payment and Reimbursement to Research Subjects Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators [EB/OL]. (2018-01-25)[2024-08-02]<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/payment-and-reimbursement-research-subjects>.
- [5] 熊宁宁. 伦理审查体系认证标准与审核指南[M]. 北京: 科学出版社, 2021.

[收稿 2024-11-12][编辑 罗惠予/游雪梅]