

真实世界研究伦理审查



李洪^{1,2}, 魏来³, 郭晓蕙⁴, 吴久鸿⁵, 姚晨⁶, 孙鑫⁷

1. 美国辛辛那提大学药学院 (美国辛辛那提 45221-0041)
2. 上海交通大学公共卫生学院 (上海 200025)
3. 北京大学肝病研究所 (北京 100044)
4. 北京大学第一医院内分泌科 (北京 100034)
5. 中国人民解放军第 306 医院 (北京 100101)
6. 北京大学第一医院 (北京 100034)
7. 四川大学华西医院中国循证医学中心 (成都 610041)

【摘要】 近年来, 真实世界研究日益得到重视。因其涉及患者资料, 研究结果可能会对患者目前及未来权益与安全产生影响, 故医学伦理审查也需应用于真实世界临床研究, 同时应思考研究结论对患者产生结局影响的伦理性。本文描述了医学伦理学的来源及如何应用于传统临床试验; 简要介绍了真实世界研究的相关特性; 探讨了如何对真实世界研究进行医学伦理学审查, 以期促进真实世界研究的伦理学审查机制完善, 更好保护患者的权益与安全。

【关键词】 医学伦理审查; 真实世界研究

Ethical review of real world studies

LI Hong^{1,2}, WEI Lai³, GUO Xiaohui⁴, WU Jiuhong⁵, YAO Chen⁶, SUN Xin⁷

1. James L. Winkle College of Pharmacy Cincinnati University, Cincinnati, 45221-0041, USA
 2. School of Public Health, Shanghai JiaoTong University, Shanghai, 200025, P.R.China
 3. Peking University Hepatology Institute, Beijing, 100044, P.R.China
 4. Peking University First Hospital, Beijing, 100034, P.R.China
 5. 306 Hospital of PLA, Beijing, 100101, P.R.China
 6. Peking University First Hospital, Beijing, 100034, P.R.China
 7. Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
- Corresponding author: SUN Xin, Email: sunx79@hotmail.com

【Abstract】 Recently, real world studies (RWS) have received increasing attentions. Such studies typically involve patient information, and their results may have potentially important impact on patient well-being and safety. When reviewing the protocol of real world studies, ethical issues should be carefully considered and assessed. This paper discussed three issues, including the overview of bioethics and its application to classic clinical trials, key features of RWS, and medical ethical considerations about RWS.

【Key words】 Medical ethics review; Real world evidence

伦理学 (ethics) 由来已久。第一个完整的医学研究伦理规范是 1964 年提出的赫尔辛基宣言 (declaration of Helsinki)。这是医学领域对临床研究进行自我规范的重要基础文件, 它整合了 1947 年发布的纽伦堡条约 (Nuremberg code) 和 1948 年发布的日内瓦宣言 (declaration of Geneva) 的主要内

容^[1]。自 1975 年以来, 赫尔辛基宣言进行了 5 次重大修订。对现有版本仍存许多有争议的话题, 这些分歧主要由于来自发达国家与发展中国家对社会及伦理问题认识存在区别。

赫尔辛基宣言对临床研究的伦理规范进行了详细定义。该宣言指出: 临床研究的主要目的是了解疾病病原及病理原因, 改进预防、诊断及治疗的程序。该宣言也指出, 对于临床研究参与者的健康考虑应高于对社会及科学的兴趣^[2]。以此为基础, 由国际协调会议 (international conference

DOI: 10.7507/1672-2531.201807145

基金项目: 国家“青年千人计划”项目 (编号: D1024002)

通信作者: 孙鑫, Email: sunx79@hotmail.com

of harmonization, ICH) 在 1996 年发布了药物临床试验质量管理规范 (good clinical practice, GCP), 这是医学临床研究在伦理方面的又一重要规范。

GCP 主要是针对传统临床试验, 多为随机对照设计。由于试验条件控制严格, 通常也称为解释性随机对照试验 (explanatory randomized controlled trial, eRCT)。GCP 的重要之处在于: 它是临床研究设计、执行、记录、报告在伦理和科学质量方面的最高国际标准^[5]。GCP 对临床研究的要求具有很详细描述。认真彻底地执行 GCP 可有效保证临床研究参与者的安全、权益和健康。

GCP 最初建立的目的, 是把美国、欧洲、日本的临床研究放在统一标准下, 便于认可在不同法规环境下各自的临床研究数据。GCP 同时也考虑了加拿大、澳大利亚、北欧各国及世界卫生组织 (WHO) 在这方面的需求。WHO 也出版有关 GCP 的指南, 在内容与 ICH 版本有类似之处, 但其更注重医学伦理学问题^[4]。通过多年执行后, GCP 在传统临床试验中的作用及价值已经得到包括中国在内众多国家的充分认可, 已成为传统临床试验的指导性文件。2018 年 7 月, 中国发布《药物临床试验质量管理规范 (修订草案征求意见稿)》, 对中国药物试验提出了相关规范要求, 包括特别提及的医学伦理学方面的问题及相关内容^[5]。

eRCT 目前仍是医学研究领域评价干预治疗效应的金标准, 主要用于药物和医疗器械上市前的临床评价, 并成为获准上市的关键证据^[6]。但药物和器械的安全性问题, 尤其是严重罕见不良事件, 难以通过 eRCT 完全暴露和发现。监管机构通常要求新药或医疗器械上市后, 需要在临床真实医疗情况的应用中, 长期监测不良反应的发生。此外, 临床医生在临床实践中对药品或器械的应用可能也会发现新的适应症。随着医疗信息和数据技术的普及与应用, 基于临床医疗实践的临床观察性研究逐渐增多, 真实世界研究 (real world studies, RWS) 日益受到广泛关注^[7]。

如何对真实世界研究进行医学伦理学审查是目前亟待解决的关键问题之一, 但相关文章较少。真实世界研究当中的伦理问题通常包括以下方面: ① 知情同意; ② 患者完全自主地参与; ③ 研究透明度; ④ 隐私及健康公平性问题 (例如, 是否选择贫困地区的病患); ⑤ 由研究产生的资料保护权及使用权^[8]。本文主要探讨使用真实世界用于药品及器械研究方案的伦理审查问题。

1 真实世界研究

eRCT 通常通过随机分组, 达到已知和未知预后因素在试验组和对照组的平衡, 从而最大程度消除干预以外的其它因素对治疗效应的影响。常规 eRCT 是在有 GCP 培训和研究资质的医疗机构中进行的, 最终进入研究的病患常经过严格挑选, 旨在使各种条件等同且严格控制的情况下研究干预措施的治疗效应。

与 eRCT 相比, RWS 旨在评估干预 (如药品) 在实际医疗环境中使用的结果, 包括实际有效性和安全性, 以期为医疗卫生决策提供依据^[9]。RWS 在设计上更多样化, 可以是前瞻性研究, 也可能是回顾性研究, 或两者结合; 可以是观察性研究, 也可对干预进行随机分配 (如实用性随机对照研究, pRCT)^[10]。RWS 的资料来源也具有多样性。除了前瞻性主动收集的数据外, 还有既有的健康数据, 如电子化和非电子化的病历档案、医疗保险的报销档案、常规体检记录、药品不良事件自发报告等。此外, RWS 对入组患者也有相应纳入排除标准, 以保证目标人群的合理性 (即能回答研究问题所覆盖的人群) 和准确性 (即准确找到关注的人群)。

无论哪一种设计和数据, RWS 都涉及患者资料, 有时涉及有限的患者资料 (如 pRCT 数据), 有时是大量患者信息 (如医疗报告档案)。这给 RWS 研究方案的审查带来以下问题。① RWS 是否和 eRCT 一样, 在开展研究之前要接受医学伦理学审查? ② GCP 的要求是否适用于 RWS? ③ 知情同意和个人信息去标识化如何处理? ④ 研究结果若不符合预期, 其结果是否应公开发表? ⑤ 研究的注册和公开发表。

2 针对药物和器械真实世界研究的伦理审查问题

GCP 包含了 13 条重要原则, 包括任何临床研究都应该根据由赫尔辛基宣言所制定的医学伦理学原则进行; 在开展临床研究前, 预期收益和潜在危险应做合理比较; 患者权益、安全及健康高于一切, 包括科学和社会利益; 临床研究应以科学为依据, 并清晰和详细地在研究方案中描述; 最终执行的研究方案应反映机构审查委员会和/或独立伦理委员会的审查意见; 开展研究前, 应取得知情同意书; 患者信息及私隐应得到充分保护等。

尽管 RWS 和 eRCT 在研究目的、设计、执行、用途上有差别^[11], 但因其同属临床研究, 涉及患者

信息,患者风险、权益和健康保护与传统的 eRCT 也有相似之处,在 GCP 中涉及到的部分原则也同样适用于 RWS^[9]。因此,RWS 也应该接受独立的医学伦理学委员会审查。但依据不同的研究方案,伦理审查的侧重点可能有所差异。

2.1 实用性随机对照研究 (pRCT)

pRCT 属于前瞻性验证性设计,其最大特点是患者来自于实际医疗环境,患者纳入标准比较宽泛,尽可能接近常规医疗。由于引入了随机和对照,pRCT 一定程度上需要预先设定临床干预方案并要求研究者按照分配的干预治疗患者,这与 eRCT 有相似之处^[10]。但是,其与 eRCT 的关键区别在于,pRCT 通常不会用于新药注册,进行比较的干预措施通常是两种或者更多已经上市的药品或者医疗器械。在患者的随访、检查等众多方面,一般不强加除常规医疗以外的内容。

因此,在这样的环境下,尽管 pRCT 与以注册为目的 eRCT 在伦理审查上有相同之处,如患者的安全保护、风险控制等,但同时也有重要区别。例如,pRCT 不一定需要在具有 GCP 资质的医疗机构开展;患者参与 pRCT 的部分花费(如按照常规临床医疗需要开展的实验室检查等)不计入研究费用。此外,研究负责人的背景可能多样化。

2.2 登记研究 (registry)

登记研究通常是以某种疾病、某种医疗产品或某种服务为对象,采用前瞻性数据收集,形成相关研究数据库的研究^[12]。其中,针对产品的登记研究是药品和器械评价的重要研究方式。其重要特点之一,是患者通常接受了目标治疗。另外一个特点是,该研究方式属于观察性设计,研究者不应该干预临床医疗过程。根据赫尔辛基宣言第 28 条,伦理审查重点包括:该研究如何处理研究问题和正常医疗工作的关系;是否把将参与登记研究的患者利益放在首位;若出现问题,是否有预先计划及恰当处理方法;该研究如何保护患者的信息及医疗的安全。在开展登记研究前,取得患者的知情同意也是很重要的一个环节。

2.3 回顾性数据库研究 (retrospective database studies)

回顾性数据库研究通常是以基于既有健康医疗信息资料库的研究,如医院电子病历、医保报销文档、药品不良反应自发报告等^[13]。该类研究有几个特点:① 已有数据库不是为特定研究所设计的;② 这些资料记录已发生的常规医疗过程和结局;③ 数据量较大。

基于回顾性数据库的研究通常不会直接接触患者本身,不会带来潜在的患者安全性问题,但如何保护患者隐私是该类研究伦理审查的重点。特别是在患者人数较少(如罕见病研究)的情况下,伦理审查应着眼于如何保证患者身份资料在到达研究者之前被加密。由于该类研究的特点,在伦理审查时一般会对患者知情同意进行豁免。见 3.2 详述。

3 几个重要普适性问题

真实世界研究的伦理问题可分为三个阶段:① 数据收集阶段;② 数据分析阶段;③ 结果发表阶段^[14]。无论是哪一类 RWS 研究,以下 6 个问题均可能在不同阶段出现,具有普适性。

3.1 研究方案是否充分考虑伦理要求

一个好的临床研究方案应该有充分的伦理学考虑,RWS 也不例外。对 RWS 的医学伦理审查,应审查研究设计是否能回答科学研究的问题,而不是建立在以商业推广为目的的基础之上。此外,医学伦理审查还应确认研究方案提出需要收集的资料未超过回答相关研究问题所需的资料范围,也不能以临床研究名义收集超过研究目的的临床资料。

3.2 知情同意问题

中国药物临床试验质量管理规范(修订草案征求意见稿)第三章提到:“伦理委员会的职责是保护受试者的权益和安全,特别应当关注弱势受试者……伦理委员会应当审查是否存在受试者被强迫、利诱等不正当的影响而参加临床试验”^[5]。pRCT 和登记研究在开始研究之前必须得到患者知情同意。在知情同意书中,应对研究内容作完整通俗的解释,应确保病患的参与是自愿的。同时,也应明确解释如何使用研究所产生的资料。现在,不少 RWS 也采集病患血液或基因标本。有时候因为研究设计上需求,这些标本的检查可能会置后,从而可能造成受试者(患者)无法及时获得相应检查的结果。不论哪一种情况,知情同意书上应该明确详细的说明这些标本归属权、如何保存以及使用。

在临床进行真实世界研究时,药物或器械的使用范围有可能是超适应症使用。对此,伦理的审查应该重点检查这种做法的必要性以及是否有相关的医学依据。此外,伦理审查也应该确保研究者制定了完善的应急处理办法,在出现问题时能最大程度地保护患者的安全。对这一类研究,伦理审查也应该确保对研究者提供了充分的保护措施。

与传统临床试验研究一样,在临床进行的真实世界研究在研究过程都可能有不确定的风险因素。这些由于不确定的风险可能带来病患安全上的考虑,包括病患是否在参与研究当中有足够医疗保险的覆盖,在患者的知情同意书上都应该清晰的说明。

回顾性数据库研究由于基于既有数据,不涉及对患者的干预。该类研究可向伦理委员会申请豁免患者知情同意。但其研究方案仍需伦理审查机构审查并得到书面批准。

3.3 研究方案是否考虑到患者权益得到了充分保障

对于使用已得到药品监管部门批准,但研究开始时还未被社保目录所包括的药品或器械,伦理审查应审查研究方案如何规定和处理对参与患者在药品或器械使用的合理经济补偿。

对于已得到药品监管部门批准的药品或器械以及采取在社保/医保目录中已包含的检验项目的RWS研究方案时,伦理审查应考虑患者参加该研究的合法权益。

不论上述哪种情况,伦理审查应该审查患者知情权是否得到充分保障。患者知情权包括对研究设计的理解以及如何以任何理由退出该研究。如涉及用药,应告知何时停药。

3.4 研究者利益冲突

对RWS的伦理审查也应关注研究者的利益冲突。对于前瞻性研究,除了考虑患者权益,也应给参与的相关研究者提供适当的劳务补偿。但不能把RWS研究作为促销药品的商业手段。例如,若医生为患者进行药物处方受经济利益或其他利益驱使,在这样的情况下可能对患者造成伤害。尽管这种可能性很小,但如果发生,可能会使研究的科学性发生改变。

例如,在北京大学第一医院,针对某些特定产品观察性研究,如果不赠药或器械,通常建议仅收集回顾性资料,即所有使用该药或器械的处方是在获得伦理批件的日期之前;或者由独立第三方收集资料。这种做法的好处是避免让参与的医师落入开单提成的陷阱。当然,如果避开特定产品,对一类治疗进行观察则可避免利益冲突。又如,北京大学人民医院对于RWS的伦理审查,则更加关注于在整个方案中哪些是研究的范畴,哪些是临床实践的范畴,患者受益点是什么?风险是什么?

尽管对研究者利益冲突的表现形式不同,不同医疗机构的伦理审查重点有差异,利益冲突审查最核心的目的是确保参与的研究者和临床医生不应

通过药品和器械的真实世界研究获取不合理的收入;同时研究支持方不应通过此种研究形式,间接地实现产品推广。

3.5 回顾性数据中的药品或器械安全性问题

在前瞻性的真实世界研究中,如果发现出现严重医疗伤害和不良反应的药品(器械)时应及时地向药监部门报告,可助其规范使用或尽早撤市^[15]。对于回顾性数据库研究,现在并没有这方面的法规要求。但如果在分析回顾性大资料中发现有(以前没有报道过的)药品安全性问题时,从伦理角度看,应该把研究结果以文章的形式发表。这是因为这些安全事件虽然已发生,但对于该药品的临床安全问题仍然需要重视,其结果会关系到以后相关患者的安全。所以,医疗伦理审查时应注意研究方案中是否针对这种情况可能出现的情况进行预案并事前有所安排。

3.6 研究注册和发表

研究注册是指研究人员在执行临床研究工作之前,在相应的网站上注册其信息和公开其研究方案。其目的是提高临床研究透明度,更好保护参与研究病患的权益等。目前,临床研究注册主要是针对临床试验(包含pRCT)。根据赫尔辛宣言第27条的原则,许多医学杂志要求临床试验研究投稿必须确认其研究在开展前已在相关网站进行了注册^[16]。

但是,目前对观察性研究的注册没有强制要求,以自愿为原则。这给其提高研究透明度,保护参与患者权益,方便公众监管,公开研究结果等带来了挑战。因此,仍然建议观察性研究也应该在开展研究前在进行注册^[17,18]。医学伦理在审查时,可以对此提出建议。此外,为了保证患者权益,即便发现研究结果超出了预期,所有的真实世界临床研究在完成时都应该公开和发表。

4 结语

本文探讨了针对药品和器械的真实世界研究的伦理审查框架。由于真实世界研究在研究设计、数据来源、数据收集方式、拟回答的研究问题等方面与传统临床试验存在区别,对其进行伦理审查的相关原则和规范仍在不断摸索和发展。本文对三种常见的真实世界研究设计提出了一些初步的伦理审查建议,同时对6个带普遍性的问题进行了讨论,旨在引起对真实世界研究伦理审查的重视,加强真实世界研究规范。对真实世界研究方案是否在开展项目之前进行了伦理审查应被视为评价其整体研究质量的重要标准之一。

参考文献

- 1 Wikipedia the Free Encyclopedia. Declaration of Helsinki 2018. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Declaration_of_Helsinki.
- 2 World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013, 310(20): 2191-2194.
- 3 International conference on harmonisation. Ich harmonised tripartite guideline guideline for good clinical practice. 1996.
- 4 Idänpään-Heikkilä JE. WHO guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator. *Ann Med*, 1994, 26(2): 89-94.
- 5 中国国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局关于公开征求《药物临床试验质量管理规范(修订草案征求意见稿)》意见的通知. 2018.
- 6 Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, *et al*. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108(39): 663-668.
- 7 Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, *et al*. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2293-2297.
- 8 Turner A. Ethical issues raised by big data and real world evidence projects. Oxford Internt Institute, University of Oxford, 2017.
- 9 Berger ML, Sox H, Willke RJ, *et al*. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the Joint ISPOR-ISPE special task force on real-world evidence in health care decision making. *Value Health*, 2017, 20(8): 1003-1008.
- 10 唐立, 康德英, 喻佳洁, 等. 实效性随机对照试验: 真实世界研究的重要设计. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(9): 999-1004.
- 11 Hemkens LG, Contopoulosioannidis DG, Ioannidis JPA. Agreement of treatment effects for mortality from routinely collected data and subsequent randomized trials: meta-epidemiological survey. *BMJ*, 2016, 352: i493.
- 12 谭婧, 程亮亮, 王雯, 等. 患者登记研究的策划与患者登记数据库构建: 基于观察性设计的真实世界研究. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(12): 1365-1372.
- 13 王雯, 刘艳梅, 谭婧, 等. 回顾性数据库研究的概念、策划与研究数据库构建. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2): 230-237.
- 14 Wang S, Liu B, Xiong N, *et al*. Discussion of solutions to ethical issues in real-world study. *Front Med*, 2014, 8(3): 316-320.
- 15 岳晓萌, 郭心怡, 万敬员, 等. 从普纳替尼撤市再上市谈欧美药品风险管理. *中国药物警戒*, 2017, 14(4): 218-221.
- 16 Laine C, Horton R, DeAngelis CD, *et al*. Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *Lancet*, 2007, 369(9577): 1909-1911.
- 17 Williams RJ, Tse T, Harlan WR, *et al*. Registration of observational studies: is it time? *CMAJ*, 2010, 182(15): 1638-1642.
- 18 李洪, 魏来, 贾继东, 等. 观察性临床研究是随机对照临床研究的重要补充. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(5): 389-392.

收稿日期: 2018-07-31 修回日期: 2018-09-10

本文编辑: 熊鹰