

突发传染病临床研究伦理审查专家共识(征求意见稿)

周吉银¹,曹欢欢²,尹梅³,关健⁴,张新庆⁵,陈旻⁶,梁立智⁷,刘星⁸,张海洪⁹,张金钟¹⁰,
王明旭^{2,11*}

(1 陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构,重庆 400037,zhoujiyin@gmail.com;2 《中国医学伦理学》编辑部,陕西 西安 710061;3 哈尔滨医科大学人文社会科学学院,黑龙江 哈尔滨 150081;4 中国医学科学院北京协和医院,北京 100010;5 中国医学科学院北京协和医学院人文和社会科学学院,北京 100730;6 福建医科大学医学人文研究中心/人文学院,福建 福州 350122;7 首都医科大学医学人文学院,北京 100069;8 中南大学湘雅医院医学伦理委员会办公室,湖南 长沙 410008;9 北京大学受试者保护体系办公室,北京 100191;10 天津中医药大学,天津 301617;
11 西安交通大学医学部公共卫生学院,陕西 西安 710061)

1 前言

突发传染病(Emerging infectious diseases)是指严重影响社会稳定、对人类健康构成重大威胁,需要对其采取紧急处理措施的急性传染病和不明原因疾病等。2020年1月30日,世界卫生组织将新型冠状病毒肺炎(Coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情列为国际关注的突发公共卫生事件,目前已处全球大流行状态。截至2020年3月19日,死亡人数已超8000人。迄今尚无新型冠状病毒肺炎的特效药物、疗法或疫苗。为防止或减少突发传染病的发生及流行,降低突发传染病的危害,保护公众健康和生命安全,开展突发传染病临床研究极为重要。临床研究有助于了解突发传染病,提高诊断率和治愈率,降低感染率,助推疫情防控。

我国目前无突发传染病临床研究的伦理准则,《中华人民共和国传染病防治法》未强调突发传染病的临床研究,《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》缺乏突发传染病的具体规定^[1]。世界卫生组织的《传染病暴发伦理问题管理指南》^[2]、国际医学科学组织理事会的《涉及人的健康相关研究国际伦理指南》^[3]和英国纳菲尔德生命伦理委员会的《全球卫生突发事件相关研究的伦理问题》^[4]对一些细节操作问题缺乏明确指导。为此,我们制定具有指导意义的突发传染病临床研究伦理审查专家共识(以下简称“共识”),明确其伦理审查范围和要点,切实保护受试者安全,并维护其权益,提高临床研究质量。

本共识的伦理审查范围涉及突发传染病相关的药物临床试验、医疗器械临床试验、药物增加适应症、疫苗、细胞治疗、血浆治疗和粪菌移植等临床研究,包括但不限于化学药物、生物制品、中药、医疗器械等。

本共识(征求意见稿)主要基于指导新冠肺炎临床研究伦理审查,同时对突发传染病临床研究伦理审查提出意见和建议。本共识主要补充现有伦理指导原则和管理办法中没有明确的内容,临床研究伦理审查现有规定已经成熟的内容按照现有规定执行。因时间紧迫,难免有许多考虑不周之处,敬请批评指导,我们在广泛收取意见和建议后将尽快修订,对于重要内容将随时修订。

2 伦理审查要点

根据国际和国内相关伦理准则,即使在突发传染病的紧急情况下,开展临床研究前也必须经伦理委员会审查其科学性和伦理性,以保证最大程度地降低受试者风险,保障受试者权益,确保临床研究的质量。按照国内相关法规和国内外伦理准则,结合临床研究项目特点,根据伦理审查要素,需特别关注以下伦理审查要点。

2.1 研究团队资质及分工协作

主要研究者应具有副高级及以上职称,有丰富的临床经验;研究团队成员应具有相应资质、临床研究经验,并接受过药物临床试验质量管理规范、传染病防护培训。

* 通信作者,E-mail:wangmx@mail.xjtu.edu.cn

项目负责人/主要研究者应做好研究团队的分工协作。突发传染病救治一线的研究者需平衡分配临床研究与临床治疗的时间和精力。在门诊或病房收治患者的研究者主要负责研究方案的设计、知情同意、入组筛查、获取临床标本和须现场采集数据,在不直接接触受试者的研究者可负责非现场采集和处理数据,如填写病例报告表、统计分析等。

2.2 研究方案的设计与实施

2.2.1 前期研究基础

疫情的防控迫切需要以临床研究的结果制定诊疗方案,研究者常对突发传染病的病因、诊断和治疗的经验和知识不足。应特别关注临床研究的前期基础是否充分,是否提供了可证实有效性的研究数据、既往临床治疗经验和支持文献资料。

2.2.2 研究方案

①研究设计方法。随机对照研究设计通常被认为是评价干预措施的金标准。研究者和申办者也应探索适应性设计、阶梯设计等替代研究设计,以提高研究效率并获得有前景的干预措施,同时保持科学性。替代研究设计对研究者的资质,研究过程的数据安全监察、质量控制都有更高要求。在使用替代研究设计之前,必须仔细评估其优缺点。研究者应评估并最大限度地减少受试者的风险。

②样本量估算。建议根据疫情发展趋势,确保拟开展的临床研究可招募足够数量的受试者,避免将受试者置于因样本量不够而失去价值的临床研究。样本量的估算直接关系到研究结论的可靠性、可重复性及研究效率。准确估算样本量大小,既有利于评估是否有足够的研究样本验证研究目的,也避免了使过多的受试者在非必要的情况下暴露于研究风险。因估算新型冠状病毒肺炎临床研究样本量的参数有较大不确定性,为保护受试者和确保临床研究质量,应关注其样本量估算。

③评价指标及评价标准。若以轻症患者为受试者,可采用治愈率或重症转化率为主要评价指标。如果选择重症患者为受试者,常规以病死率为主要评价指标,在疫情紧急状况下,为加快临床研究,可采用临床恢复时间作为一个替代终点。并应准确描述疗效指标的评价标准。

2.2.3 纳入、排除和提前退出标准

依照最新诊疗方案的诊断标准确诊病例。纳

入或排除儿童、孕妇、认知功能障碍患者、疾病终末期患者、囚犯和学生等弱势群体,均应有充分的理由。并应考虑在病情进展迅速、骤然变化时的退出标准,最大程度地保护受试者的安全和权益。

2.3 风险受益评估

伦理委员会应充分评估突发传染病临床研究干预措施的风险和潜在受益,特别是未完成临床试验前阶段的药物,即使是阶段性的临床试验结果已显示安全有效的药物,仍有待完整的临床试验证实其安全性和有效性。评估拓展性临床试验药物已有的安全性和有效性数据,确保受试者的风险受益比合理。防止受试者被重复纳入不同的临床研究以避免额外风险,并防止受试者隐私泄露,避免遭受污名化和歧视。伦理委员会应特别关注弱势群体受试者的风险控制和利益保障措施。

按照研究涉及的风险,采用相应的控制措施,如制定突发传染病临床研究的标准操作规程、受试者提前退出的标准、提前终止研究的标准、预期严重不良事件的处理方案与程序、成立数据与安全监察委员会等,在可能范围内最大程度降低受试者的潜在风险。

2.4 受试者公平招募

研究者、申办者和伦理委员会还需要确保受试者的风险和受益得到公平分配。在突发传染病疫情下,如新型冠状病毒肺炎,有潜力的干预性临床研究可能是有限的,因此,研究者应公平招募受试者。需特别关注纳入或排除特殊群体受试者(如确诊感染的医务人员)应有充分和合理的理由。

2.5 知情同意

突发传染病下,患者处于无特效药物和疗法的危急处境,获得知情同意参与临床研究是必需条件,除非符合豁免知情同意的条件。突发传染病导致患者恐慌,无法预知疾病进展,过于期待药物疗效,更容易依赖医生,易忽视药物的风险。知情告知的研究者应选择非主管医生,避免受试者的依赖。任何以操作不便、研究人员紧缺、增加传染性等原因申请免除知情同意的情形均不符合伦理。研究者应向受试者强调临床研究与临床治疗之间的差异,特别是临床研究的干预措施处于研发早期阶段。

①书面的知情同意书。如果签字的知情同意

书在突发传染病病房管理条件下无法经过消毒且无法留存,可在音频或视频记录以及有效见证的情况下,免除知情同意书的签字。对于无同意能力的危重症受试者,可联系并获得其法定代理人签字的纸质知情同意书。

②预先考虑数据共享。为了更好地分享和分析共享的数据,需事先在知情同意中明确,并为这些数据制定适当的伦理监管措施。

③尊重患者的意愿。即使突发传染病患者病情变化快,仍需给患者充分的时间考虑,尊重其参与临床研究的意愿。

2.6 跟踪审查

若研究方案有调整,需开展修正案审查。研究过程中,要求研究者按照要求及时向伦理委员会报告严重不良事件,密切关注受试者安全,依据伦理批件的跟踪审查频率提交研究进展报告,研究结束后应撰写并提交总结报告。按研究计划的期中分析达到预期的疗效差异,可提前终止研究。对于因疫情结束而无法招募足够受试者以及药物或疗法的安全性存在较大问题的临床研究,应及时终止研究,确保对受试者采取合适的后续医疗与必要的随访措施。群体性的非预期不良反应事件,严重违背伦理原则而导致受试者损害,伦理委员会有权终止该临床研究。

2.7 数据共享

突发传染病临床研究的数据和结果及时、透明、共享应成为全球规范^[5]。研究结果应得到传播,数据应得到共享,并向受疫情影响地区提供任何经研究证实的有效干预措施或产生的知识,让研究成果惠及更多的民众。高效共享数据,不但能明显提升突发传染病的应对效率,还可确保资源的合理配置和有效利用。鉴于突发传染病临床研究数据的价值,鼓励共享^[6]。不但要确保数据准确、可靠,还要确保数据(特别是可识别数据)的安全与保密。

2.8 结果发表

研究方案中需明确,临床研究的阶段性和最终结果的上报和发布均应合法合规^[7]。

3 本共识的推荐适用范围

- ①开展突发传染病临床研究的医疗机构;
- ②突发传染病临床试验的药物和医疗器械企业;

③医务工作者在突发传染病疫情下,可依据本共识更充分准备临床研究伦理审查的相关资料;

④其他进行相关研究的机构、组织或人员。

利益关系与冲突声明

本共识制定过程中,未接受任何来自于利益相关方的资助(包括资金和会务服务支持)或存在其他形式的利益关系。发布单位、支持单位、共识专家、执笔者均表示与相关方没有利益关系与冲突。

专家共识发起单位

《中国医学伦理学》杂志

国家人口健康科学数据中心(临床医学)

专家共识发起成员(以姓氏笔画排序)

王明旭(西安交通大学医学部公共卫生学院、《中国医学伦理学》编辑部,教授)

尹梅(哈尔滨医科大学人文社会科学学院,教授)

关健(中国医学科学院北京协和医院,教授)

张金钟(天津中医药大学,教授)

张新庆(中国医学科学院北京协和医学院人文和社会科学学院,教授)

周吉银(陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构,副研究员)

专家共识指导专家(以姓氏笔画排序)

马乐(西安交通大学医学部公共卫生学院,教授)

马永慧(厦门大学医学院生命伦理中心,副教授)

王玥(西安交通大学法学院,副教授)

王晶(首都医科大学附属北京中医医院,副研究员)

王小琴(西安交通大学医学部公共卫生学院护理系,教授)

王云岭(山东大学基础医学院,副教授)

王明旭(西安交通大学医学部公共卫生学院、《中国医学伦理学》杂志编辑部,教授)

王美霞(首都医科大学附属北京佑安医院,教授)

王晓敏(中南大学湘雅三医院临床药理中心/医院伦理委员会,助理研究员)

尹梅(哈尔滨医科大学人文社会科学学院,教授)

邓蕊(山西医科大学人文学院,教授)

龙艺(遵义医科大学基础医学院,教授)

丛亚丽(北京大学医学人文研究院,教授)

边林(河北医科大学马克思主义学院,教授)

巩守平(西安交通大学第二附属医院神经外科,教授)

- 朱抗美(上海中医药大学附属曙光医院,教授)
刘 星(中南大学湘雅医院医学伦理委员会办公室,副教授)
刘小红(西安交通大学第一附属医院儿科,教授)
刘云章(河北医科大学马克思主义学院,教授)
刘月树(天津中医药大学管理学院,副教授)
刘俊荣(广州医科大学卫生管理学院,教授)
关 健(中国医学科学院北京协和医院,教授)
苏振兴(天津医科大学医学人文学院,教授)
李 伦(大连理工大学人文与社会科学学部/科技伦理与科技管理研究中心,教授)
李义庭(首都医科大学,教授)
李中琳(郑州大学,教授)
李红英(苏州大学附属第一医院科技处/伦理办,副研究员)
李振良(河北北方学院高等教育研究所,教授)
杨 阳(大连医科大学、《医学与哲学》杂志社,副教授)
杨 岚(西安交通大学第一附属医院呼吸内科,教授)
杨 放(海军军医大学基础医学院,教授)
杨东宇(陕西师范大学中国西部边疆研究院,副研究员)
肖 伟(山东第一医科大学附属省立医院,主任医师)
吴雪松(哈尔滨医科大学人文社会科学学院,教授)
别荣海(河南中医药大学,教授)
邱裕生(西安交通大学第一附属医院骨科,教授)
何 岚(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科,教授)
张金钟(天津中医药大学,教授)
张海龙(空军军医大学西京医院皮肤科,副教授)
张海洪(北京大学受试者保护体系办公室,助理研究员)
张瑞宏(昆明医科大学人文学院,教授)
张新庆(中国医学科学院北京协和医学院人文和社会科学学院,教授)
陆明莹(西安交通大学第一附属医院临床药理机构,副教授)
陈 旻(福建医科大学医学人文研究中心/人文学院,副教授)
陈晓云(上海中医药大学附属龙华医院伦理办公室,主任医师)
范郁会(西安高新医院泌尿外科,主任医师)
周吉银(陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构,副研究员)
赵励彦(北京大学生物医学伦理委员会,副研究员)
- 赵美娟(中国人民解放军总医院研究生院,教授)
段志光(山西中医药大学健康人文研究中心,教授)
姜柏生(南京医科大学医学人文研究院,教授)
贾艳艳(空军军医大学第一附属医院医学伦理办公室,副教授)
高成阁(西安交通大学第一医院精神心理卫生科,教授)
曹永福(山东大学基础医学院,教授)
盛艾娟(首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会,统计师)
常运立(海军军医大学基础医学院,副教授)
梁 莉(承德医学院基础医学院,教授)
梁立智(首都医科大学医学人文学院,副教授)
董亚琳(西安交通大学第一附属医院药学部,教授)
程 瑜(中山大学社会学与人类学学院,教授)
雷瑞鹏(华中科技大学人文学院/华中科技大学生命伦理学研究中心,教授)
瞿明杰(中国中医科学院西苑医院,副主任医师)
蔡 昱(云南财经大学商学院,教授)
蔡 雷(上海交通大学生命科学学院Bio-X研究院,副研究员)
蔺淑梅(西安交通大学第一附属医院感染科,教授)
樊民胜(上海中医药大学,教授)
魏 琳(西安交通大学马克思主义学院,副教授)
- 专家共识编写成员(以姓氏笔画排序)**
王明旭(西安交通大学医学部公共卫生学院、《中国医学伦理学》编辑部,教授)
尹 梅(哈尔滨医科大学人文社会科学学院,教授)
刘 星(中南大学湘雅医院医学伦理委员会办公室,副教授)
关 健(中国医学科学院北京协和医院,教授)
张金钟(天津中医药大学,教授)
张海洪(北京大学受试者保护体系办公室,助理研究员)
张新庆(中国医学科学院北京协和医学院人文和社会科学学院,教授)
陈 旻(福建医科大学医学人文研究中心/人文学院,副教授)
周吉银(陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构,副研究员)
曹欢欢(《中国医学伦理学》编辑部,编辑)
梁立智(首都医科大学医学人文学院,副教授)

执笔人

周吉银(陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构,副研究员)

王明旭(西安交通大学医学部公共卫生学院、《中国医学伦理学》编辑部,教授)

〔参考文献〕

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[J]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报, 2016, (10):1-7.
- [2] 世界卫生组织. 传染病暴发伦理问题管理指南[M]. 世界中医药学会联合会伦理审查委员会, 译. 北京:中国中医药出版社;2020.
- [3] 国际医学科学组织理事会,世界卫生组织. 涉及人的健康相关研究国际伦理准则:2016版[M]. 朱伟,译. 胡庆澧,校. 上海:上海交通大学出版社;2019.
- [4] Ncbioethics. Research in global health emergencies [EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-17]. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>.
- [5] Modjarrad K, Moorthy VS, Millett P, et al. Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies [J]. PLoS Med, 2016, 13(1):e1001935.
- [6] Organization WH. WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance[EB/OL]. (2017-06-26) [2020-03-17]. <https://www.who.int/ethics/publications/public-health-surveillance/en/>.
- [7] 中华人民共和国科学技术部. 国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组印发《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-03-17]. http://www.most.gov.cn/tztg/202002/t20200225_151897.htm.