

抗肿瘤药物临床试验中的医学伦理问题

黄 健, 王晓稼

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘 要:随着新型抗肿瘤药物的快速发展和临床应用,特别是临床医学进入了循证医学时代,涉及抗肿瘤新药、不同药物组合或方案、剂量调整等都需要进行临床研究,以证实其有效性与安全性,在研究设计和研究过程的各个阶段均应解决医学伦理问题,只有预见并解决了这些伦理问题,才能保证研究的顺利进行,特别是在方案设计和知情同意方面。

关键词:临床试验;医学伦理;抗肿瘤药物

中图分类号:R197 文献标识码:C 文章编号:1004-0242(2015)10-0834-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.10.A007

Medical Ethical Issues in the Clinical Trials of Anti-Cancer Drugs

HUANG Jian, WANG Xiao-jia

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: With the rapid development of new antitumor drugs and clinical application, especially in the era of evidence-based medicine, the clinical trials involved in novel antitumor drugs, different combinations or scheme, dose adjustment were initiated to confirm its efficacy and safety. During the different stages of the study designing and processing, we should solve all the ethical issues. After foreseeing and solving these ethical issues, especially in the scheme design and informed consent, the clinical trials will process smoothly.

Key words: clinical trials; medical ethical; anti-cancer drugs

医学伦理学是运用一般伦理学原则解决医疗卫生实践和医学发展过程中的医学道德问题和医学道德现象的学科。近年来,抗肿瘤药物治疗领域的临床研究取得了长足发展,各种临床研究在我国也得以广泛开展,临床研究相关的医学伦理问题及其具体实施也日益引起重视,我国于1999年制定和2003年修订并颁布了药品临床试验管理规范(GCP)。为了指导和规范国际多中心药物临床试验,国家食品药品监督管理局(SFDA)于2015年1月组织制定并发布了《国际多中心药物临床试验指南(试行)》,自2015年3月1日起试行。抗肿瘤药物临床研究从一开始的方案设计、开展、实施直至总结全过程均与医学伦理息息相关^[1,2]。

收稿日期:2015-03-15

通讯作者:王晓稼, E-mail: wxiojia0803@163.com

1 药物临床试验的内在道德矛盾客观存在

1.1 利与害的矛盾

许多临床试验,尽管目的是为了提⾼诊疗水平,更好地医治疾病,最终让患者获益,但临床试验本身往往利中有弊、弊中有利,处于利与弊的矛盾状态中^[3,4]。由于药物或治疗方案的疗效及不良反应的不确定性,许多新疗法和新药物的临床研究结果可能是阴性,甚至可能试验组疗效更劣、毒性大等。

1.2 科学利益与受试者利益的矛盾

从根本上讲,科学利益与患者利益是一致的,但在实践过程中,却又是矛盾的^[5],因为受试者不一定是获益者,如在优效性临床研究出现阳性结果或者非劣性假设不成立时候,以及健康受试者参与的

临床研究,往往不能直接从研究结果中获益^[6]。因此,临床试验自始至终存在着科学利益与受试者利益之间的矛盾与冲突。现实中,如果临床试验的目的与受试者所患疾病的治疗有关,研究中、后期分析结果为阳性,允许交叉使用试验药物,且经过交叉治疗后,两组间疗效没有差异,这种情况下两者的矛盾可以得到缓和^[7]。

1.3 自愿与无奈的矛盾

临床试验是以人体作为受试对象,作为受试者主体(即患者或健康人)应以自愿或者主动为原则。但有时自愿者是出于金钱、生活所迫而同意或签字,有的自愿者则出于对自己疾病救治的渴望,实际上患者的自愿是出于无奈(或者被动),与伦理学上的真正自愿存在矛盾。如某个上市新药的同类药物在进行临床研究,患者因为没有经济条件选择该上市药物进行治疗,只有选择参加临床研究才有机会使用到该药物,甚至对试验的目的、要求和方法大多不了解、不关心,也对可能发生的危害不甚清楚,甚至对出现危害后的相应补救措施不过问,这种表面上的自愿或者主动,实际是一种无奈或者被动,是临床研究中常见的现象,也是涉及伦理的重要问题。只有通过方案设计或者政策调整方能弱化矛盾^[8]。

2 药物临床试验中的道德原则

由于药物临床试验中存在着上述诸多、复杂伦理矛盾与问题,因此,研究者及伦理审查委员必须树立良好的医学道德思想,即要崇尚科学,又要坚持伦理原则,以缓解科学研究与伦理原则之间的矛盾,对临床试验规范伦理审查过程。我国临床试验的道德原则尚未完全统一,根据国际公认的1946年《纽伦堡法典》和1964年颁布的《赫尔辛基宣言》,抗肿瘤药物临床试验道德原则的核心内容就是维护受试者权益。对受试者权益的维护应体现在以下方面。

2.1 知情同意原则

知情同意原则(principle of informed consent)也称知情承诺原则,体现了对患者人格、自主性和生命的尊重,在医患关系中有着重要的法律意义,赋予患者知情同意权的初衷和最终目的,是为了保障患者的生命健康权。在临床实践和临床研究中,临床医师在为患者作出诊断和治疗方案后,必须向患者提供

包括诊断结论、治疗决策、病情预后及诊治费用等方面真实、充分的信息,尤其是诊疗方案的性质、作用、依据、损伤、风险、不可预测的意外及其他可供选择的诊疗方案及其利弊等信息,特别是其他可替代的诊疗方案及其优劣性,使患者或家属经深思熟虑自主作出选择,并以相应方式表达其接受或拒绝此种诊疗方案的意愿和承诺;在得到患方明确承诺后,才可最终确定和实施由其确认的诊疗方案。知情同意书是患者表示自愿进行医疗治疗的文件证明^[9]。

知情同意书必须符合“完全告知”的原则,必须根据“赫尔辛基宣言”、国际医学科学组织委员会(CIOMS)的“人体生物医学研究国际伦理指南”,国家食品药品监督管理局(SFDA)“药物临床试验质量管理规范(GCP)”、当地的相关法律法规以及临床试验方案进行设计。采用受试者能够理解的文字和语言,使受试者真正能够“充分理解”和“自主选择”。知情同意书不应包含要求或暗示受试者接受某种方案与研究或者放弃他们获得赔偿权利的文字^[10]。

知情同意书分为“知情”与“同意”两部分内容,前者为“知情告知”(必要时还应设计帮助受试者理解研究目的、程序、风险与受益的视、听资料),后者为“同意签字”。知情同意书至少一式两份,受试者保存其副本。

在临床试验前,需对患者作筛选检查,如需要收集患者的生物标本,必须得到两种知情同意,一种用于生物标本的收集和分析,另一种用于如果实验室结果符合纳入标准后参加相应临床试验。临床试验过程中需要再次收集生物标本,则需要再次签署生物样本收集知情同意书,并且需要明确表明提供生物样本的程序、风险、受益或补偿。筛选时发现不合格(医学方面的原因)的研究对象,应给予有帮助的参考意见、任何必要的和有用的治疗或推荐到其他部门就诊。

对于以患者为受试者的临床试验性治疗,这些患者有的是经过常规治疗手段无效或效果不明显的情况下,才进入临床试验筛查,因此,研究人员必须将试验严格限制在患者所患疾病的范围内,任何偏离或扩大试验对象的做法都是不符合伦理原则。研究者在知情告知过程中,需要做到客观、公正、全面、容易理解,不隐瞒关键性信息。为了表明公正和自觉接受监督,在临床研究发表时,还应该披露利益关系

及声明^[11,12]。

由于未成年人理解能力不足等原因,往往无法对复杂事件做出正确判断,以未成年人为受试者必须得到其监护人的同意,而且事先必须经过动物或成人试验证明其有益无害。国外以儿科医师巴索洛米(Bartholome)为代表提出以下伦理准则:试验方案经有关部门审核批准;试验有重要价值或提供有用知识;只有在儿童身上试验才能取得有意义的结果;不会有危害性或使其家庭生活引起不快;已在成年人身上进行过同样试验确定无害;经父母同意;试验需在伦理道德监督机构的监督下执行。我们认为遵循这些要求,对于维护儿童健康权益非常必要^[13]。这些准则同样适用于针对成年人的临床研究。

2.2 保证受试者安全的原则

生命权是以自然人的性命维持和安全利益为内容的人格权,具有优先性。因此,保证受试者的生命安全是临床试验的基本的、首要的原则。一旦患者的知情同意权与生命健康权发生冲突的时候,医生的合理选择应该是尊重和维护患者更根本的权利——生命健康权。

抗肿瘤药物临床研究必须在保证受试者安全的情况下进行。在研究设计过程中,必须充分考虑因药物、方案或研究设计原因可能引起受试者生命安全出现威胁的情况,如出现严重不良事件等。避免因为研究设计的原因导致威胁生命安全事件。在研究过程中出现威胁受试者生命的情况时,必须以挽救受试者生命为第一任务,临床研究必须让位于患者或者受试者的生命^[14]。

3 科学性原则

试验设计必须严谨,符合科学性。在试验设计时,主要研究者必须充分收集有关资料,如目前的疾病治疗现状、研究药物的作用原理、药物的疗效及不良反应(程度、发生率、如何治疗及避免出现)、目前的研究现状等,整个试验程序设计应得到科学的说明。抗肿瘤药物在体外和动物试验阶段必须取得一定疗效,而且不良反应可以耐受,才能用于临床试验。一个临床试验通常经过如下过程:“理论探讨—体外试验—动物试验—健康人试验—临床患者试验”。

4 试验对照原则

试验对照原则是科学性原则的特殊要求,它是医学科学发展的需要。临床试验既受试验条件和机体内在状态的制约,也受社会文化、心理、习俗等因素的影响。设置对照组,经过科学的对照可以消除偏见,正确判断试验结果的客观效应。常用的对照方法有空白对照、试验对照、标准对照、自身对照、相互对照和历史对照等^[15,16]。在进行对照实验时,要特别注意对照组和试验组的可比性,具体要求如下:(1)分组要采取“随机化”;要将不同的年龄、性别、民族、文化、社会地位等受试对象随机分配到试验组或对照组,以保证两组的均衡性,确保临床研究结果的正确性。(2)注意使用安慰剂对照;安慰剂对照是临床试验设置对照组常用的一种方法。这样可以排除主观感觉和心理因素等偏因对试验结果的影响,但是,某些情况下需要符合伦理原则。(3)正确使用盲法;盲法应严格遵循如下伦理道德要求。由于安慰剂应是中性的无效药,因此,除非对照组是当前的“标准治疗+安慰剂”,否则,受试者经确诊的病症不严重或暂停传统治疗不至于恶化病情或错过治疗时机;患者要求中断或停用研究药物时应尊重其意见;出现病情恶化时,应停止试验并采取补救措施。由于受试者处于“盲”的地位,对试验组和对照组都给予无偏的医疗照顾,这就保证了试验结果的科学性。应当指出,盲法和临床试验的知情同意原则是不矛盾的,从根本意义上说,知情同意是保护受试者利益不受侵害,盲法同样是以受试者利益不受侵害为前提的。

5 重视医学伦理委员会的作用

医学伦理委员会负责涉及人体的医学研究、临床试验、器官移植等活动的医学伦理学审查。目前中国各大医院均设有医学伦理委员会,并且独立开展工作^[17]。所有即将开展的临床研究均需要通过医学伦理委员会的审查,提交的材料必须齐全、符合伦理审查要求,特别临床研究方案设计应该经过研究者会议多次讨论和反复斟酌,经审查通过后方可启动临床研究工作。在临床研究开展过程中,任何涉及患者利益的内容,比如更改方案、方案违背、方案修订、暂停或终止方案执行、发生严重不良事件或安全性

问题等均需要在医学伦理委员会讨论或备案。随着我国医学伦理委员会成员对伦理学认识的提高,医学伦理委员会在药物临床研究中保护受试者利益的作用越来越明显。

总之,在抗肿瘤药物临床研究中,医学伦理问题贯穿于整个研究,从方案设计、讨论、取得伦理委员会批准、实施过程到总结,维护受试者权益是始终要坚持的最主要原则。

参考文献:

- [1] Goh BC. Design of phase I and II clinical trials in oncology and ethical issues involved[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2000, 29(5): 588-597.
- [2] Rothenberger LG, Henschel AD, Schrey D, et al. Methodological and ethical aspects of randomized controlled clinical trials in minors with malignant diseases [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012; 59(1): 205.
- [3] Daugherty CK, Siegler M, Ratain MJ, et al. Learning from our patients: one participant's impact on clinical trial research and informed consent [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(11): 892-897.
- [4] Daugherty CK. Ethical issues in the development of new agents[J]. *Invest New Drugs*, 1999, 17(2): 145-153.
- [5] Riechelmann RP, Wang L, O'Carroll A, et al. Disclosure of conflicts of interest by authors of clinical trials and editorials in oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(29): 4642-4647.
- [6] Agulnik M, Oza AM, Pond GR, et al. Impact and perceptions of mandatory tumor biopsies for correlative studies in clinical trials of novel anticancer agents [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30): 4801-4807.
- [7] Deng C, Hanna K, Bril V, et al. Challenges of clinical trial design when there is lack of clinical equipoise: use of a response-conditional crossover design[J]. *J Neurol*, 2012, 259 (2): 348-352.
- [8] Beskow LM, Namey EE, Cadigan RJ, et al. Research participants' perspectives on genotype-driven research recruitment[J]. *J Empir Res Hum Res Ethics*, 2011, 6(4): 3-20.
- [9] Gupta P, Gupta V, Gupta YK. Phase I clinical trials of anticancer drugs in healthy volunteers: need for critical consideration[J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(4): 540-542.
- [10] Forster MD, Saijo N, Seymour L, et al. Performing phase I clinical trials of anticancer agents: perspectives from within the European union and Japan[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6): 1737-1744.
- [11] Irwin B, Hirsch BR, Samsa GP, et al. Conflict of interest disclosure in off-label oncology clinical trials [J]. *J Oncol Pract*, 2012, 8(5): 298-302.
- [12] Rothenstein JM, Tomlinson G, Tannock IF, et al. Company stock prices before and after public announcements related to oncology drugs[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(20): 1507-1512.
- [13] Anderson BD, Adamson PC, Weiner SL, et al. Tissue collection for correlative studies in childhood cancer clinical trials: ethical considerations and special imperatives [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(23): 4846-4850.
- [14] Xiong H, Pradhan RS, Nada A, et al. Studying navitoclax, a targeted anticancer drug, in healthy volunteers—ethical considerations and risk/benefit assessments and management[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(7): 3739-3746.
- [15] Fortpied C, Liberatoscioli C, Bogaerts J. Design issues in head and neck clinical trials: a statistician's perspective [J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(7): 682-687.
- [16] Lu L, Zeng J, Chen Y. Quality of reporting in randomized controlled trials conducted in China on the treatment of cancer pain [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(6): 871-877.
- [17] Zhai H, Zhong W, Wu Y. Research, evidence, and ethics: new technology or grey medicine [J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(2): 15.