

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)13-0006-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.13.002



突发公共卫生事件中临床试验受试者权益保护探讨*

程毅¹, 李丽华², 布格拉·米吉提¹, 张翌韦¹, 申洁¹, 刘春丽¹, 杨建华^{1△}

(1. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市妇幼保健院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 为突发公共卫生事件中临床试验受试者的权益保护提供参考。方法 分析突发公共卫生事件中我国受试者权益保护的现状,从伦理审查、受试者管理、试验药物发放、严重不良事件上报及处理、远程监查五方面分析受试者权益保护存在的问题,并提出针对性的建议。结果与结论 突发公共卫生事件对临床试验项目的实施有一定影响,建议完善我国突发公共事件中临床试验运行和管理的制度与标准操作规程,采用智能化信息技术实施远程项目受理、访视、监查、伦理审查,以促进临床试验的智能化、数字化、远程化,提升突发公共卫生事件中受试者的权益保护水平。

关键词:突发公共卫生事件;临床试验;受试者;权益保护

Protection of the Rights and Interests of Clinical Trial Subjects in Sudden Public Health Emergencies

CHENG Yi¹, LI Lihua², Bugela MIJITI¹, ZHANG Yiwei¹, SHEN Jie¹, LIU Chunli¹, YANG Jianhua¹

(1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011; 2. Maternal and Child Care Service Center of Urumqi, Urumqi, Xinjiang, China 830011)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the protection of the rights and interests of clinical trial subjects in sudden public health emergencies. **Methods** The current situation of the protection of the rights and interests of clinical trial subjects in public health emergencies in China was analyzed. The problems such as ethical review, clinical trial subject management, clinical trial drug distribution, reporting and handling of serious adverse events, and remote monitoring in the protection of the rights and interests of clinical trial subjects were analyzed to put forward targeted suggestions. **Results and Conclusion** Public health emergencies have a certain impact on the implementation of clinical trial projects. It is recommended to improve the system and standard operating procedures for the operation and management of clinical trials in sudden public health emergencies in China, and adopt intelligent information technology to implement remote project acceptance, visits, monitoring, and ethical review, in order to promote the intelligence, digitization and remoteness of clinical trials, and improve the protection level of the rights and interests of trial subjects in sudden public health emergencies.

Key words: sudden public health emergency; clinical trials; trial subjects; protection of the rights and interests

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情暴发,世界卫生组织(WHO)将COVID-19疫情列为国际关注的突发公共卫生事件,严重威胁人类健康及公共卫生安全^[1]。我国将COVID-19纳入乙类传染病管理,但采取甲类传染病的预防、控制措施^[2]。目前,国家药品监督管理局(NMPA)附条件批准了部分治疗新型冠状病毒的药品^[3]。为规范突发公共卫生事件中临床试验的管理,2020年7月14日,NMPA药品审评中心(CDE)发布《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》^[4]。为保证项目顺利实施和避免感染风险,突发公共卫生事件期间开展临床试验应优先保护受试者的权益。临床试验的完成需临床试验责任各方人员协作,如何在疫情防控常态化管理下保证受试者的权益,这对各方人员提出了新的挑战。本研究中梳理了我院受试者权益保护措施,旨在为突发公共卫生事件中

临床试验受试者的权益保护提供参考。

1 受试者权益保护体系现状

1.1 受试者权益保护各方职责

突发公共卫生事件期间的临床试验实施应严格遵守《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》)、《药物临床试验质量管理规范》(GCP)和国际人用药品注册技术协调会(ICH)发布的相关技术指南。申办者作为临床试验的发起方,是临床试验质量及安全风险的主要责任人,负责保护受试者的安全、权益;伦理委员会负责审查临床试验方案的科学性、伦理合规性及方案中受试者的权益保护和安全性,监督临床试验开展和受试者权益损害情况;研究者负责临床试验项目的实施,对临床试验的质量及受试者的权益和安全负责,受试者发生不良事件应及时救治和处理;药物临床试验机构是临床试验项目受试者权益保护的责任主

*基金项目:国家科技重大新药创制专项项目[2020ZX09201030]。

第一作者:程毅,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为临床试验管理与统计分析,(电子信箱)55651358@qq.com。

△通信作者:杨建华,男,壮族,博士研究生,主任药师,研究方向为临床试验管理,(电子信箱)609571241@qq.com。

体,负责监督管理临床试验项目质量。

1.2 受试者权益保护法律法规要求

目前,我国暂无针对突发传染病的伦理审查准则,主要参照《赫尔辛基宣言》《传染病暴发伦理问题管理指南》《涉及人的健康相关研究国际伦理指南》《全球卫生突发事件相关研究的伦理问题》等法律法规或指南^[5],也要求所有临床试验必须遵循GCP及《药品管理法》《医疗机构管理条例》《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等法律法规要求,但这些法规中均无突发公共卫生事件传染病发生情况下伦理研究的准则和相关实施细则。随着我国相关法律法规的逐步健全,将会出台和实施伦理审查细则。

2 受试者权益保护存在的问题与对策

2.1 伦理审查

整体概况:包括项目审查,方案修正、违背审查,严重不良事件(SAE)审查。突发公共卫生事件中,由于疫情防控的要求,各地针对全国疫情中、高风险地区有相应的防疫管理措施,导致有疫情地区的临床监查员(CRA)无法现场递交伦理相关资料,个别研究者由于支援疫情防控工作,部分纸质版递交资料签字不及时,导致补签日期的情况。常态化疫情防控形势下,召开伦理委员会会议易形成人员聚集,增加疫情感染风险,且个别伦理委员因支援疫情防控工作而缺席,影响伦理会议审查的及时性。采取远程伦理审查会议方式进行伦理审查,但无法解决伦理制度和标准操作规程(SOP)相关文件的支持、伦理审查资料的签字和软件培训等问题^[6]。

项目审查:2018年我院开通伊柯夫临床试验GCP管理平台,可实现项目资料的线上审查,覆盖主要研究者提出伦理初审申请到伦理委员会形式审查及伦理秘书安排事物审查全过程。系统中可建立伦理审查会议,委员可登录系统进行线上项目审查。我院伦理委员会为保证疫情期间的临床试验项目受理,采取线上+线下资料审查的方式,申办方按我院伦理立项目录,将审查资料上传至临床试验GCP管理平台,由伦理委员会秘书进行形式审查,并召开伦理审查会议。

方案修正、违背审查:疫情会影响临床试验项目的开展,影响受试者对方案的依从性,导致方案依从性的违背,主要表现为检验/检查、访视超窗,无法按方案要求服药等,研究者应及时向伦理委员会上报方案违背情况;研究者由于疫情原因无法现场递交相关资料,可通过系统先上传扫描版资料,疫情结束后再补交纸质版资料。伦理委员会收到违背方案报告后,需要认真审查方案违背事件的类型、性质、影响程度,特别是对受试者权益的影响,是否侵犯受试者权益,是否影响受试者病情,是否有替代方案,超窗是否会导致受试者的病情加重等。

SAE审查:疫情常态化防控形势下受试者使用试验药物后出现死亡、危及生命、永久或严重残疾或功能丧失等SAE,研究者需及时上报伦理委员会,并及时救治受试者。2020年版GCP虽要求发生SAE只需向申办方报告,涉及死亡事件的报告需向伦理委员会报告,我院伦理委员会根据GCP修订了《严重不良事件报告标准操作规程》,除了方案要求无需上报的SAE外,项目发生的SAE均需研究者在获知的24 h内上报伦理委员会,研究者可通过信息系统的SAE管理模块填写并上传相关资料。伦理委员会负责评估每份SAE报告,需重点审查与试验药物相关的SAE,通过在线会议重点讨论相关性判断的依据和对受试者权益的损害和赔偿,如受试者被确诊为COVID-19或疑似病例,需在报告中详细描述。

2.2 受试者管理

2.2.1 受试者权益保护

申办者是药物临床试验的发起者,应将保护受试者的权益作为基本考虑,首先要遵循GCP和ICH-GCP,建立基于风险的管理体系,保护受试者的权益。由于各地疫情防控政策不同,申办者需与各中心研究者沟通,评估疫情防控对临床试验实施的影响。如出现由于疫情防控需关闭研究中心的情况,应综合评估关闭中心对受试者安全权益的影响,在不损害已入组受试者安全权益和病情治疗的前提下,提前征求受试者意见,可将受试者转移到其他低风险临床试验机构。针对无法转出受试者的中心,申办者需与研究者的协调评估,决定暂停或终止治疗,并及时上报伦理委员会,以确保受试者的安全。针对暂停或终止治疗的受试者,需采取合适的替代治疗方案,保证受试者即使停用试验药物,也能得到及时救治,确保受试者的安全^[7]。

2.2.2 受试者相关补助费用的发放

在疫情防控常态化管理下,机构采取了有效的措施,以保障临床试验顺利运行,保障受试者安全和权益。但由于部分地区疫情管控等不可抗力因素,导致部分临床试验无法正常运行,其中部分受试者由于无法回临床试验机构随访而导致脱落。如能保证该类受试者补偿发放及时到位,可降低受试者因路途遥远、交通不便等客观因素导致失访、脱落的概率。目前,我院受试者费用发放的方式主要是临床试验机构通过向医院财务部门申请打款发放,受试者每次随访完毕,按医院相关财务要求提交银行卡复印件等纸质版资料,由研究者团队收集、汇总信息,交至机构办公室报销。由于需要领导签字、财务审批等流程,遇到突发公共卫生事件时部分受试者无法来院随访,也无法收集受试者的签字信息,导致未及时报销。近年来,受试者补偿的第三方支付平台逐渐兴起^[8],优化了受试者补偿的支付方

式。我院借助智能化信息及远程通讯技术,探索开展了第三方平台支付,将临床试验中受试者补偿以电子支付形式发放给受试者。虽然第三方支付平台有一定风险,如受试者信息安全暴露、支付不符合财务要求、涉及法律风险等,但随着临床试验的发展和法律法规的健全,受试者补偿发放将逐步实现电子化、标准化、专业化、系统化、流程化管理。

2.2.3 受试者知情同意书签署与变更

知情同意书是受试者确认同意且自愿参加临床试验的证明文件,疫情防控常态化管理的形势下,为避免大量人群聚集,并最大程度保障受试者权益,减少路途中的风险,可探索使用电子知情、远程知情等多种知情同意方式^[9],保护受试者的权益。目前,我院机构仍以纸质版签署知情同意书为主,但随着我国法律法规对电子知情的不断完善^[10],通过电子知情同意,受试者可通过多媒体方式提前了解知情同意书内容,并能与研究

者面对面讨论,充分保障受试者的知情权。

对于受疫情影响需对临床试验方案进行变更的项目,申办者需要及时告知研究者,研究者需留存相关方案变更文件,及时在伦理委员会和机构审批备案。针对已入组的受试者需要重新签署知情同意书,为避免受试者因疫情防控政策无法来院知情,研究者可通过邮寄方式将更新版的知情同意书寄给受试者,通过电话或微信视频的方式与受试者沟通,获得口头知情同意;待疫情结束后,再通过常规的知情同意方式确认,研究病历中需要详细记录特殊的知情过程。

2.2.4 受试者的入组与随访

疫情期间,受试者会出现紧张和不安等情绪,我院机构要求研究者加强对受试者的心理关怀和关注,通过电话、微信等多种方式了解受试者的健康状况;我院设立了患者心理问题咨询电话,如有问题需要咨询,由专业的心理医师进行指导。针对正在筛选受试者的项目,根据医院疫情防控要求,暂停或暂缓筛选,疫情结束后方可继续筛选入组;针对随访期的受试者,可通过电话、微信等即时通讯方式与受试者联系,了解受试者的合并用药、不良事件、身体状况等,完成可远程进行的随访内容,予以相应的医疗和用药指导;针对有条件来中心随访的受试者,在遵守我院疫情防控要求的前提下,研究者提前和机构沟通、评估,研究者和研究护士接待受试者需按我院疫情防控要求做好防护,如需接待多个受试者,建议错开时间,避免人群聚集而引起交叉感染;针对部分交通管制地区无法来中心随访的受试者,建议在受试者当地医疗机构进行随访检验检查,将检查图片拍照发给研究者,研究者根据结果评估受试者的病情和制订下一步治疗方案,嘱其完整保留就诊记录、病历、检验检查结果等资料,下次随访时带

齐所有相关资料,研究者需及时在研究病历或原始病历中记录访视记录,疫情期间受试者有任何医院就诊等医疗记录资料,待疫情结束后根据需要归档;针对部分检查当地医疗机构无法完成的项目,及时上报方案违背;针对疫情防控期间失访和脱落的受试者,尽可能及时获取试验相关数据和信息,减少病例脱落。

2.3 试验药物发放

对于疫情期间受试者的药物发放,研究者需与申办方充分沟通,评估多种发放药物的方式^[11],研究者评估受试者可继续服用药物后,通过开具处方,由研究护士、临床协调员(CRC)寄送至受试者。为避免受试者往返医院的风险,符合邮寄条件的药物(口服、外用药物)可通过快递方式寄送至受试者,确保药物接收的保存状态和包装情况,并填写药物签收单,研究者需在研究病例中详细记录相关过程,需提前审核快递公司资质,保证药物运输的合规性,要求快递公司提供冷链运输药品的运输温度记录、温度计校准证书,确保邮寄过程符合冷链运输条件;针对部分需输注的注射剂,有条件来院随访的受试者,研究者需提前告知受试者医院疫情防控要求,了解受试者个人健康状况是否符合来中心随访的要求,并嘱受试者做好个人防护措施,研究者、研究护士在做好防护的前提下,分批次给药,避免人群聚集给药,降低交叉感染的风险;针对无法邮寄的药物或需现场注射的药物,需要研究者、申办方、机构综合评估可行性及风险,结合当地疫情防控政策制订合理的解决方案,通过替代治疗给予受试者临床治疗,保障受试者的权益^[12]。

2.4 SAE 上报与处理

研究者对于受试者发生的SAE,在获知后的24 h内,按机构《严重不良事件报告标准操作规程》,应及时上报给申办者和机构,要求研究者及时关注受试者就医治疗情况,跟踪后续情况,直至SAE结束。研究者可与就诊医师说明患者参加临床试验的情况,协助就诊医师进一步诊治。受试者为COVID-19疑似感染病例被隔离时,需要上报SAE;居家隔离者则无需作为SAE上报。

2.5 远程监查

临床试验的监查是申办方/合同研究组织(CRO)保证临床试验按试验方案、SOP和相关法律法规实施的过程。疫情期间,部分地区对外来人员进行管制,导致CRA无法进行现场监查工作,传统的现场监查模式已无法满足疫情期间临床试验的开展。信息技术和人工智能的发展为远程监查的发展提供了技术支持,美国食品和药物管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)^[13]、合同研究组织行业协会(ACRO)均发布了疫情期间临床试验和远程监查的指导原则。

目前,我国关于远程智能化技术的应用还在探索

阶段,但国家鼓励临床试验智能化的发展。《总局关于发布临床试验的电子数据采集技术指导原则的通告》中明确提出了我国临床试验电子数据采集技术的相关要求,我国新版GCP中要求允许申办方/CRO采用不同监查方式以提高监查的效率和有效性;《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》中指出,疫情期间可依托远程智能化数字化技术,使用智能化管理平台以受试者为中心,采用远程监查的方式开展药物临床试验。虽然远程监查可提高效率、降低临床试验成本,但对受试者隐私的保护、知情同意书的签署、电子信息采集的安全性和合规性等带来很大挑战。美国《健康保险流通与责任法案(HIPAA)》^[14]要求,远程监查中受试者的个人隐私等个人数据需要严格脱敏,临床试验过程中涉及受试者的相关资料需进行数据脱敏,对受试者的某些敏感信息如身份证号、手机号、银行卡号、地址、电子信箱等通过脱敏规则进行数据变形,实现受试者隐私数据的可靠保护。目前,我院临床试验信息化系统暂未开放远程监查功能,随着信息化系统的不断完善,后期升级系统会增加远程监查的端口,便于临床试验项目的远程监查。随着我国相关法律法规的健全、人工智能信息化的不断发展,以及临床试验源数据的电子化建设,远程监查在未来疫情防控常态化管理下临床试验监管中可发挥重要作用。

3 结语

疫情防控常态化管理对临床试验的开展带来了新挑战,促使临床试验各方需要作出应对;随着人工智能化、区块链技术、临床试验智能化的发展,临床试验的开展逐步依托远程智能化技术,对受试者权益保护提出了新的挑战,也对临床试验机构对于突发公共事件的应急处理能力进行了考验。建议通过借鉴其他国家应急管理的先进经验,完善我国突发公共卫生事件下中临床试验运行和管理的制度与SOP,提高对突发公共卫生事件的应对能力^[15-16]。借助信息化手段如临床试验信息化系统等平台^[12]可顺利实施远程项目受理、访视、监查、伦理审查,但仍无法解决受试者隐私泄露、合规性等问题。建议健全我国相关法律法规,不断完善临床试验信息化系统,优化数据安全技术,促进临床试验的智能化、数字化、远程化,充分保护受试者的权益。

参考文献

- [1] 陈勇川. 新型冠状病毒肺炎治疗药物研发现状[J]. 中国药业, 2020, 29(6): 1-7.
- [2] 国家卫生健康委员会. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公告 2020 年第 1 号[A/OL]. (2020-01-21)[2022-08-04]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-01/21/content_5471158.htm.

- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准辉瑞公司新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册[EB/OL]. (2022-02-12)[2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20220212085753142.html>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心发布《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》的通告(2020年第13号)[A/OL]. (2022-07-14)[2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypg-gtg/ypqtgg/20200715110101939.html>.
- [5] BioTechnics Ltd. Research in global health emergencies[EB/OL]. (2020-01-28)[2022-08-04]. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>.
- [6] 陈晓云, 刘 强, 沈一峰, 等. 采用远程会议模式实施伦理审查的操作指引[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(4): 462-466.
- [7] Food and Drug Administration. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic[A/OL]. (2020-04-16)[2022-08-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-pandemic>.
- [8] 苏细欢, 周 颖, 肖 蕾, 等. 新冠疫情背景下临床试验受试者补偿采用第三方平台支付的可行性探讨[J]. 今日药学, 2022, 32(3): 202-205.
- [9] 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.
- [10] 国家药品监督管理局. 药品记录与数据管理要求(试行)[A/OL]. (2020-07-01)[2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200701110301645.html>.
- [11] 陈君超, 张 琦, 李高扬. 临床试验模式的数字化转变探讨[J]. 中国食品药品监管, 2020(11): 71-76.
- [12] 张海洪. 全球卫生突发事件核心伦理问题探讨[J]. 医学与哲学, 2019, 40(14): 1-4.
- [13] European Medicines Agency. EMA offers guidance on conducting trials during the COVID-19 pandemic[A/OL]. (2019-03-20)[2022-08-04]. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/ema-offers-guidance-on-conducting-trials-during-th>.
- [14] COHEN IG, GERKE S, KRAMER DB. Ethical and legal implications of remote monitoring of medical devices[J]. Milbank Q, 2020, 98(4): 1257-1289.
- [15] 刘 文, 王 翀, 朱 炯. 突发公共卫生事件防控药品应急监管策略探讨[J]. 中国药业, 2020, 29(20): 1-4.
- [16] 陈勇川. 我国临床研究支撑保障体系健全路径探索[J]. 中国药业, 2022, 31(12): 1-5.

(收稿日期: 2022-08-21; 修回日期: 2022-12-28)