

平行对照药物临床试验加单臂开放期延续试验的伦理审查案例分享

任佩娟^a, 王猛^a, 白彩珍^a, 宋茂民^a, 邵晓秋^b, 张玉梅^{a*}

(首都医科大学附属北京天坛医院 a. 医学伦理委员会; b. 神经病学中心, 北京 100070)

【摘要】 本文列举了北京天坛医院医学伦理委员会自2014年至今受理的85项药物临床试验伦理审查中5例平行对照药物临床试验加单臂开放期延续使用试验用药项目的案例, 在阐述审查过程中发现的问题和教训的基础上, 根据《赫尔辛基宣言》及我国《药物临床试验管理规范》等伦理审查相关文件的伦理审查原则和要求, 分析了临床试验的科学性、受试者风险与受益等问题, 并对审查的项目提出一些具体意见和建议, 为伦理审查过程中进一步完善试验方案设计的科学性及其合理性, 减少受试者风险, 保护受试者权益等方面提供参考。

【关键词】 药物临床试验; 开放期延续试验; 受试者; 伦理审查

【中图分类号】 R-052

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0088-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.019

Caeses sharing of ethical review in parallel-control drug clinical trials with one-arm extended open trials

REN Pei-juan^a, WANG Meng^a, BAI Cai-zhen^a, SONG Mao-min^a, SHAO Xiao-qiu^b, ZHANG Yu-mei^{a*}

(a. Medical Ethics Committee; b. Neurology Central, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

【Abstract】 This study listed 5 cases of parallel-control drug clinical trials with one-arm extended open trials in 85 ethical reviews accepted by the Medical Ethics Committee of Beijing Tiantan Hospital from 2014 to now. Based on the problems and lessons found in the review process, according to the Helsinki Declaration and the Regulations for the Management of Clinical Drug Trials in China, the principles and requirements of documents related to ethical review are analyzed, including the scientificity of clinical trials, the risks and benefits of subjects. Some specific opinions and suggestions were put forward to provide references for further improving the scientificity and rationality of the experimental design, reducing the risks of subjects, and protecting the rights and interests of subjects in the process of ethical review.

【Key words】 drug clinical trials; one-arm extended open trials; subjects; ethical review

一般药物临床试验的延长期也叫开放期试验(open label extension study, OLE)是指在平行、双盲、安慰剂对照的药物临床试验结束后, 进入一个开放标签、单组活性药物试验, 直至产品批准上市或受试者退出, 以继续观察药物长期应用的安全性和有效性。一般而言, 申办者设计OLE试验通常是希望在药品批准上市前为已参加双盲期的受试者继续提供药物治疗、获得长期有效性及安全性数据^[1]。

从2014年至今, 首都医科大学附属北京天坛

医院(以下简称我院)伦理委员会受理了85项药物临床试验, 其中有5项平行对照药物临床试验加单臂开放期给受试者延续使用试验用药的项目。在我院医学伦理审查过程中, 发现这5项OLE试验设计存在不足。伦理委员会根据《赫尔辛基宣言》及我国《药物临床试验管理规范》等与伦理审查相关的管理文件中关于受试者风险与受益问题的审查要求, 对存在的问题提出一些整改建议和应对措施, 避免增加不必要的风险发生, 使受试者的权益得到了保护。本文针对这5项平行对

【收稿日期】 2019-05-10

【基金项目】 “重大新药创制”国家科技重大专项: 神经系统重大疾病创新药物临床评价技术平台建设(2017ZX09304018)

【作者简介】 任佩娟, 女, 大学本科, 副研究员; 研究方向: 医学伦理、科研管理; Tel: (010)59978555; E-mail: rpj66@126.com

【通信作者】 *张玉梅, 女, 博士, 主任医师; 研究方向: 神经病学、医学伦理、康复医学; Tel: 13691404106; E-mail: zhangyumei95@aliyun.com

照药物临床试验加单臂开放期给受试者延续使用试验用药临床试验过程中相关问题进行分析和探讨。

1 平行对照药物临床试验加单臂开放期给受试者延续使用试验用药的项目案例简介

案例1:多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验评价某药物辅助治疗癫痫部分性发作的有效性和安全性研究。

项目概述:本研究项目在试验组与安慰剂组进行16周双盲阶段治疗结束后,在研究者判断适合继续进行OLE试验的情况下,以及受试者重新签署知情同意书,并且经过2周过渡期后,进入为期1年的开放标签使用试验药物的OLE试验,口服药物减半至每日200 mg。

首次伦理委员会审查意见:请对设计开放标签的某药物OLE试验给出科学的解释。

申办方回复:为巩固治疗效果,减少复发率,现阶段国际、国内公认的癫痫药物停药原则为:单一发作类型的癫痫,神经系统无体征、脑电图正常及在药物治疗情况下已发作消失后再用药2~5年仍无发作,可考虑撤药;难治性癫痫则需延长用药时间,甚至可能需要终身服药^[2-3]。无论国内还是国外在抗癫痫药物临床研究过程中,一旦证实该药对控制受试者的病情有效,通常会在维持剂量治疗期结束后,根据受试者对药物的反应设计一定时限的开放标签OLE试验的阶段,确保病人在完成临床试验的观察期后,仍然能继续接受有效的治疗方案;研究者及申办者为临床疗效判断已有效的受试者免费提供药物继续治疗,将继续收集长期疗效和长期不良反应等数据,以更好地完善药物的疗效及安全性信息,同时提供了多篇参考文献及进入OLE试验受试者签署的知情同意书模板。

此案例为2014年的项目,当时伦理委员会根据申办方回复的意见和研究者提供的补充材料,同意进行OLE试验。在本院的双盲期受试者共有20例,其中16例进入了为期1年的OLE试验,10例到达了终点,后因申办方原因终止了该项目,未见结题报告。

案例2:某药物治疗轻中度阿尔茨海默病的26周双盲、双模拟、随机、安慰剂/阳性药平行对照

暨延至54周单臂、多中心Ⅲ期临床试验。

项目概述:首先进行26周多中心、双盲、双模拟、随机、安慰剂及阳性药平行对照、与安慰剂比较的优效性研究,此阶段结束后如阿尔茨海默病评定量表——认知部分(ADAS-Cog)改善 ≥ 2 分的试验组受试者,其自愿参与延长期试验的将继续使用试验药物至54周(不设对照)研究。

首次伦理委员会审查意见:①完成26周研究后未揭盲,试验药物的安全性和有效性未知,只凭ADAS-cog改善 ≥ 2 分的受试者进入OLE试验使用试验药,可能存在风险。②阐述研究分为“26周双盲、双模拟、随机、安慰剂/阳性药平行对照”和“延长至54周单臂、多中心”设计的目的及科学依据。

申办方回复:①26周双盲期试验内每个月随访检测安全性,研究者也会根据结果判定并最大限度的保证受试者安全。在不揭盲的前提下以有效、自愿的原则进入OLE试验进行某药物单臂试验,在这部分人群中确实有可能存在双盲期试验安慰剂或阳性药的受试者,停止之前使用的药物,使用试验药的情况,考虑对这部分人群受试者的安全保障,进入OLE试验前统一“滴定”2周,观察安全性后继续用药。②科学依据:根据原国家药品监督管理局批件指示,要求方案采用三臂设计,包括阳性药对照组和安慰剂对照组。建议试验报告28周(含滴定期)随机、双盲治疗期,观察短期疗效,之后在有效且自愿参与试验的受试者中进行52周开放试验。

伦理委员会复审意见:方案设计科学性存在问题,OLE试验没有充分依据,可能会对受试者的健康造成不利影响。

申办方对复审意见回复:申办方经与研究、药物临床试验机构以及组长单位和统计单位多方沟通,同意项目仅做双盲期研究,无需进行OLE试验研究。

案例3:注射用某细胞刺激因子某融合蛋白治疗视神经脊髓炎谱系疾病Ⅲ期临床试验。

项目概述:首先试验组与对照组进行双盲期治疗共48周,每周1次。如果在双盲治疗期出现复发,提前进入开放期,但入组后28 d内试验药物尚未起效且复发的情况除外。如果双盲治疗期未复发,此阶段结束后进入开放期。

首次伦理委员会审查意见：研究设计为双盲治疗期后未经揭盲直接进入开放期，科学性不足，建议分为2个研究。

此项目因申办方原因未在我院开展此试验，未递交复审材料。

案例4：在早期（前驱期至轻度）阿尔茨海默病患者中评价某药物的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行分组的Ⅲ期研究。

项目概述：受试者经过12周的筛选期后进入为期104周的双盲治疗期，在研究药物末次给药（第102周）后的2周（第104周）进行最终疗效和安全性评估，如符合OLE研究的入排标准，可继续入组OLE研究。

伦理委员会审查意见：双盲2年结束后在药物疗效不是很肯定及药物未上市的情况下不能用于全部受试者，如果研究结束后用药不属于本次试验内容，请去掉开放期。

申办方回复：OLE研究是一个单独的研究，如果将来在我院开展，需要经过院伦理委员会审查通过之后方可实施，同时，受试者参与与否需要经过其充分考虑并签署知情同意书，且符合条件才可入选。

伦理委员会复审意见：同意进行双盲期试验。若进行OLE试验，需重新申请。

案例5：在前驱期至轻度阿尔茨海默病患者中评价某药物的有效性和安全性的Ⅲ期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究。

项目概述：该项目为全球性的临床试验，在国外已经先行开展了此试验，我院作为国内分中心，在研究方案中安排研究药物或安慰剂治疗大约100周。之后所有受试者有机会参加此试验的OLE研究并接受试验药物治疗。此试验与案例4是同一个申办方，鉴于案例4我院给出不同意在我院进行OLE试验研究的意见，申办方在初次申报时就出具了“关于开放性延长（OLE）研究的说明”，声明OLE是一个单独的研究。此项目如果在我院开展，需经过我院的伦理委员会审核通过。

伦理委员会审查意见：对双盲期试验的其他问题提出一些修改意见。

之后申办方未递交复审材料，并于2019年3月申办方向我院递交了终止通知，原因是“经过中期总结，不太可能达到其主要终点，给予终止试验”。

2 5个案例的分析

2.1 关于继续使用药物的科学性问题

原国家食品药品监督管理总局关于《药物临床试验质量管理规范》^[4]多次提到科学性的问题，其中第五条明确指出：“进行药物临床试验必须有充分的科学依据。选择临床试验方法必须符合科学和伦理要求。”第八条也提出：“在药物临床试验的过程中，必须对受试者的个人权益给予充分的保障，并确保试验的科学性和可靠性。受试者的权益、安全与健康必须高于对科学和社会利益的考虑。”根据《赫尔辛基宣言》提出的“医学研究只有在受试人群能够从研究的结果中受益时才能进行^[5]。”

这5项试验均为药物Ⅲ期临床试验，全部采用双盲、双模拟、随机、安慰剂或阳性药平行对照，并且都设计了在尚未揭盲及第一阶段的试验统计结果还未有结论的情况下即让受试者进入了OLE试验，我院伦理委员会认为首先没有前期确定安全有效的科学结果，让受试者进入了OLE试验继续使用试验药物，使受试者暴露于风险之中，损害了受试者权益，增加了受试者的不安全因素；其次是临床试验设计从双盲、双模拟、随机、安慰剂/阳性药平行对照临床试验变成了单臂、开放性的临床试验，在设计上存在着不科学、不合理。

案例1中我院作为分中心在双盲期阶段纳入受试者20例，其中3例对药物不耐受及1例无效退出试验，余16例进入OLE试验阶段，口服药物每日由400 mg变成200 mg，访视由试验期的每个月1次变成了每3个月1次，降低了对临床试验规范性的要求，由于无后续的随访资料记录，无法及时发现和纠正数据缺失、不良事件、违反方案用药和不规律用药等情况，出现部分受试者依从性不好造成脱落，只有10例完成了OLE试验阶段，最终未见到试验结果报告。多项相关研究结果显示，OLE试验除在研究长期有效性方面有着不可忽视的局限性，在进入OLE试验阶段之前，患有不良事件的受试者会被排除，而那些有较轻微不良反应的受试者将不太可能被纳入开放期延续研究中，会出现受试者群体改变、缺乏盲法而带来严重数据偏倚问题^[6-11]；同时在考察药物的长期安全性时会出现样本量过小的问题，安全性评价干扰因素复杂和控制安全性风险的难度加大，开放期延续研究不太可能提供常见严重和相对罕见的不良反应等有用信息^[12-14]。

5项试验中有3项是治疗阿尔茨海默病的药物,美国药物生产与研发协会近期发布的阿尔茨海默病治疗药物研究报告显示,1998—2017年期间,研发治疗和预防该类疾病的药物经历了约146次尝试失败,只有4种新药被批准上市,在2018年又见一批项目陆续落败。可见在治疗阿尔茨海默病药物的成功率很低,说明风险大,有效性难以肯定^[15]。

而第5个案例显而易见的证明了在前期试验未经统计结果证实其安全且有效的情况下,让受试者进入OLE试验的设计,不符合科学和伦理的要求。

2.2 关于受试者权益问题

保障受试者权益是申办方与研究者的首要任务,《赫尔辛基宣言》要求“参与医学研究的医生有责任保护受试者的生命、健康、尊严、公正、自主决定权、隐私和个人信息。保护受试者的责任必须由医生或其他卫生保健专业人员承担,决不能由受试者本人承担,即使他们给予同意的承诺^[5]。”不能在确定的、可靠的结果情况下以研究为目的,不顾受试者的安全将受试者置于风险之中。

人体医学研究的主要目的是改进预防、诊断和治疗方法,提高对疾病病因学和发病机理的认识。即使是已被证实了的最好的预防、诊断和治疗方法都应不断的通过研究来检验其有效性、效率、可行性和质量^[4]。如果在当期药物临床试验结果出来后,经统计分析证明是安全有效的情况下再进入下一期的临床试验,进一步证明药物的有效性,并须再次签署知情同意书告知受试者继续使用试验药物,并将具体情况与风险告知,让受试人群从研究结果受益,才能使受试者权益得到充分的保障。

2.3 药商的商业目的问题

开放期延续研究的潜在目的是药企将它们作为新药的营销工具,用此方式奠定了药物市场的基础,使这部分人群作为即将上市新药的消费者^[8]。所以进行这项研究,机构和伦理委员会需要了解开放期延续研究的动机和此类研究之前的执行情况及结果,不能忽视药商的潜在商业目的而损害受试人群的权益。

3 对于药物临床试验 OLE 试验伦理审查的建议

3.1 伦理委员审查能力有待提高

上述5项药物临床试验均是多中心临床试验,其中3项通过了组长单位伦理委员会审查,受试者

能否在OLE试验继续使用试验药物的审查方面各家伦理委员会意见是不一致的,部分伦理委员认为OLE试验使用试验药物对于受试者来说是受益的,通过上述案例证明伦理委员会委员的审查水平还有待提高,必须加强专业的培训与学习。

3.2 药物临床试验 OLE 试验方案设计的建议

3.2.1 对于药物临床试验研究方案中有开放OLE试验设计的项目可以将项目设计成2个研究方案,作为2项临床试验,在第一阶段即药物观察阶段完成后进行结果统计分析,待有效结果出来后进行下一阶段临床试验,并将2个临床试验数据进行比较,观察其安全性及有效性。或者将OLE试验选择与标准治疗进行对照试验,而不仅限于单臂设计^[1],并加强此期的管理,不要流于赠药形式。

3.2.2 对于组长单位已经通过伦理审查的项目,如果本单位伦理委员会认为开展OLE试验无科学依据,可以让申办方声明不在相应的承担单位做OLE试验。

3.3 研究者保护受试者的意识还有待加强

在与研究者沟通OLE试验用药的问题上,研究者对这个问题也认识不清,混淆了临床研究与临床试验,凭经验认为试验用药对部分受试者有效就应该继续使用,认为免费给受试者继续服用一段时间药物是受试者的受益,他们并未认识到会给受试者带来风险,因此需加强对研究者的培训,树立保护受试者权益的意识。

3.4 对于药物临床试验多中心伦理审查的建议

在国卫科药专项管办〔2019〕3号文《新药专项示范性药物临床评价技术平台建设课题工作要求》^[16]中关于“成员单位应认可组长单位的审查结论”,及提高审查效率等精神,并指定了38家药物临床试验机构临床示范单位作为组长单位的伦理意见可以被认可,为多中心研究的伦理审查提供了指导性的依据,同时也对多中心临床试验的组长单位伦理审查能力提出了更高的要求。各家机构要进一步强化伦理委员会规范化能力建设,深入开展国际交流,充分借鉴发达国家的先进经验,建立和完善中国版机构伦理委员会认证制,为充分、有效地开展“伦理审查互认”,切实地做好多中心临床研究伦理审查工作^[17-20],真正的提高审查质量及效率,更好的保护受试者的权益。

【参考文献】

- [1] 张念先. 开放期延续试验的临床意义和局限性分析[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(1): 59-61.
- [2] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] 洪震, 江澄川. 现代癫痫学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2007.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2003-06-04) [2019-04-10]. <http://www.moj.gov.cn/>.
- [5] 世界医学学会. 赫尔辛基宣言[EB/OL]. (2013-10-15) [2019-04-10]. <https://max.book118.com/html/2018/0830/7104011030001145.shtm>.
- [6] Megan B, Pickering R M, Weatherall M. Design, objectives, execution and reporting of published open-label extension studies[J]. J Eval Clin Pract, 2012, 18(2): 209-215.
- [7] Hemming K, Hutton J L, Maguire M J, et al. Open label extension studies and patient selection biases[J]. J Eval Clin Pract, 2008, 14(1): 141-144.
- [8] Day R O, Williams K M. Open-label extension studies: do they provide meaningful information on the safety of new drugs[J]. Drug Saf, 2007, 30(2): 93-105.
- [9] Gold R, Radue E W, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study[J]. BMC Neurol, 2016, 26(16): 117.
- [10] Durgam S, Greenberg W M, Li D, et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study[J]. Psychopharmacology, 2017, 234(2): 199-209.
- [11] Correll C U, Cucchiaro J, Silva R, et al. Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study[J]. CNS Spectr, 2016, 21(5): 393-402.
- [12] Maguire M J, Hemming K, Hutton J L, et al. Reporting and analysis of open-label extension studies of anti-epileptic drugs[J]. Epilepsy Res, 2008, 81(1): 24-29.
- [13] Takei K, Tsuda K, Takahashi F, et al. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2017, 18(Suppl): S64-S70.
- [14] Gidal B E, Wechsler R T, Sankar R, et al. Deconstructing tolerance with clobazam: post hoc analyses from an open-label extension study[J]. Neurology, 2016, 87(17): 1806-1812.
- [15] 药智网. 阿茨海默症药物发展最新进展[EB/OL]. (2018-03-23) [2019-04-10]. https://www.sohu.com/a/226194708_749427.
- [16] “重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室. 新药专项示范性药物临床评价技术平台建设课题工作要求: 国卫科药专项管办[2019]3号[EB/OL]. (2019-01-21) [2019-04-10]. <http://www.nhfp.gov.cn/qijys/s3593k/201901/f4b2ff724a564b35964b296b427b9002.shtml?from=singlemessage>.
- [17] 王艳桥, 乔洁, 陆麒, 等. 国内多中心临床试验的中心伦理审查模式初探[J]. 医学与哲学, 2016, 37(3): 28-31.
- [18] 孙荣国, 贾晓蓉. 完善我国多中心临床研究伦理审查工作的建议[J]. 卫生软科学, 2018, 32(3): 35-37.
- [19] 黄瑾, 刘厚佳, 胡晋红. 中国大陆部分多中心临床试验伦理审查模式现状调查[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(10): 1182-1185.
- [20] 黄旭, 汪秀琴. 关于多中心临床试验伦理协作审查的思考[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1290-1293.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第87页)

- [15] Teachey D T, Greiner R, Seif A, et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome[J]. Br J Haematol, 2009, 145(1): 101-106.
- [16] Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children[J]. Haematologica, 2011, 96(5): 655-663.
- [17] Valentini R P, Imam A, Warrier I, et al. Sirolimus rescue for tacrolimus-associated post-transplant autoimmune hemolytic anemia[J]. Pediatr Transplant, 2006, 10(3): 358-361.
- [18] Park J A, Lee H H, Kwon H S, et al. Sirolimus for refractory autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review of the treatment of post-transplant autoimmune hemolytic anemia[J]. Transfus Med Rev, 2016, 30(1): 6-14.
- [19] Miano M, Calvillo M, Palmisani E, et al. Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children[J]. Br J Haematol, 2014, 167(4): 571-574.
- [20] Grace R F, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016(1): 698-706.
- [21] Li J, Wang Z, Dai L, et al. Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Clin Dev Immunol, 2013(2013): 548085.
- [22] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [23] Jasinski S, Weinblatt M E, Glasser C L. Sirolimus as an effective agent in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) and Evans syndrome (ES): a single institution's experience[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(6): 420-424.
- [24] Fourgeaud C, Simon L, Benoughidane B, et al. Lymphedema in patients treated with sirolimus: 15 cases[J]. Rev Med Interne, 2018. doi:10.1016/j.revmed.2018.04.018.

(本文编辑: 杨昕)