

罕见病临床研究中的伦理问题

白桦^a, 张抒扬^{b*}

(中国医学科学院北京协和医院 a. 临床药理研究中心; b. 心内科, 北京 100730)

【摘要】 罕见病由于诊断治疗困难, 在全球范围内都是影响人类健康的重要问题。近年来罕见病的临床研究不断增多, 但研究相关的伦理学问题容易被忽视。本文通过分析罕见病人群和罕见病研究的特点, 提出罕见病临床研究需从研究的目的、方案设计、风险收益分析和知情同意等不同环节关注伦理学问题, 旨在提高研究者的伦理意识, 帮助伦理委员会开展相关审查, 最终提高罕见病临床研究的伦理水平。

【关键词】 罕见病; 临床研究; 伦理问题

【中图分类号】 R597; R-052

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)11-0014-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.004

Ethical issues on clinical research of rare diseases

BAI Hua^a, ZHANG Shu-yang^{b*}

(a. Clinical Pharmacology Research Center; b. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Rare diseases are an important global problem affecting human health due to the difficulty of diagnosis and treatment. The number of clinical researches of rare diseases are increasing, yet ethical issues in these researches were not taken adequate consideration. By analyzing the characteristics of rare disease population and researches, we propose that clinical researches on rare diseases should focus on ethical issues from different aspects, such as research purpose, scheme design, the risk and benefit analysis and informed consent. With the aim of improving the ethical awareness of investigator, and helping ethics committee in carrying out the relevant review, it will eventually improve the level of rare disease clinical research ethics.

【Key words】 rare diseases; clinical research; ethical issues

罕见病是威胁人类健康的一类重要疾病。虽然罕见病的发病率低, 2010年中华医学会遗传学分会建议将患病率 $<1/50$ 万或新生儿发病率 $<0.1\%$ 的遗传病定义为罕见病, 单个病种的患者人数少, 但由于其种类繁多, 患者的绝对数量并不少, 大约覆盖3.5亿人口^[1]。罕见病不仅影响到人们的生命健康和生活质量, 也影响患者的受教育、就业、社会融入等诸多权利, 已成为一个日益凸显的社会问题^[2]。

治疗罕见病的药物亦称孤儿药, 虽然近年来美

国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的孤儿药数量逐渐增加, 但大多局限于有限的治疗领域, 远不能满足罕见病患者群体的需求^[3]。我国罕见病相关研究的政策也在不断完善, 随着中国第一批罕见病目录的公布^[4]和罕见病注册平台的建立完善^[5], 势必带来罕见病临床研究的发展。

基因编辑婴儿在中国出生的新闻震惊了学界。对其进行反思, 一方面我国的临床研究亟需加强监管, 各级监管部门都需要切实开展工作, 严把审批

[收稿日期] 2019-07-14

[基金项目] 国家重点研发计划 (2016YFC0901500); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目 (2016-I2M-1-002); 北京协和医学院2018年教学质量工程项目 (2018zlgc0116)

[作者简介] 白桦, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 医学伦理学; Tel: (010)69158370; E-mail: baih@pumch.cn

[通信作者] *张抒扬, 女, 博士, 主任医师、教授; 研究方向: 冠心病; Tel: (010)69155068; E-mail: shuyangzhang103@163.com

关,特别是伦理审查,不可走形式;另一方面,应对研究者提出更高要求,研究者在开展以人为研究对象的生物医学研究时,亟待提高伦理意识。由于罕见病存在疾病本身的特性以及患者人群的特殊,罕见病的研究比较容易出现伦理学问题。同时由于医疗资源分布的不均衡,不但罕见病的诊断治疗存在地区差异,罕见病相关研究中伦理问题的认识也存在差异,且在我国呈现整体不足。本文旨在通过分析罕见病人群和罕见病研究的特点,进一步探讨针对罕见病开展的临床研究中应关注的伦理学问题。

1 罕见病人群的特点

1.1 一般情况

罕见病患者大多年龄偏低,多数罕见病从儿童时期开始发病,45.2%为18岁以下的未成年人^[2]。受疾病的影响,该人群普遍生活自理能力较差,约2/3的患者生活上需要他人帮助,21%的患者生活完全不能自理^[2]。同一家庭中多人患病的情况较为普遍,80%的罕见病都是基因遗传病,因此疾病有时会影响到家庭里的多个成员,8.2%的患者有2位以上家人患有相同罕见病,1.9%的罕见病患者家中甚至有5人以上患有同样疾病^[2]。

1.2 权力缺失

许多罕见病患者从一出生就面临疾病的折磨和终身治疗,此外在就业、婚姻、受教育方面也常常受到歧视或者不平等对待^[6]。由于从小患病,受疾病的影响,他们较难接受正常教育,因此罕见病患者的文化程度整体偏低,大专和本科及以上均在14%左右,初中以下的占一半以上^[7]。罕见病患者的就业情况也不容乐观,在适龄患者中,23.5%患者丧失了劳动能力,13.2%处于无业或失业状态,有工作的患者中只有不到一半有全职工作(全职就业或者务农)^[2]。由于多种原因导致该人群的生活质量较差,美国的一项调查发现,无论生理还是心理上罕见病患者的生活质量都明显降低^[8]。

1.3 诊疗情况

罕见病的诊断比较困难,患者平均需要花费5.3年的时间获得诊断,且多数患者需经历4.5家医院、辗转4个科室才能够被确诊,64.2%曾被误诊^[2]。即便诊断明确也需频繁就医,绝大多数受访者表示每年需多次去医院看病,65.3%患者在过去

12个月里曾经去医疗机构接受治疗^[2]。此外,缺乏有效治疗是罕见病患者面临的最大困难,95%的罕见病没有有效的治疗方法,中国罕见病患者的治疗药物不仅基本依赖国外进口,而且有供应的药物种类仅占全球总数的一半,造成许多罕见病患者只能选择昂贵的进口药或面临无药可用的局面^[9]。

1.4 经济状况

目前罕见病患者的医疗保险及社会保障尚显不足,6.7%的患者无任何医疗保险,52%无任何社会保障(包括养老、失业、生育等)^[2]。我国已有部分地区将罕见病纳入保障范围或设立相关基金,但各地对罕见病保障政策的支持力度不一,目前我国基本医疗保险制度中仅有再生障碍性贫血、白血病、系统性红斑狼疮、血友病、帕金森病、苯丙酮尿症等六种罕见病被广泛纳入各省份基本医疗保险制度内^[10]。同时调查发现没有收入的患者个人和家庭分别占57.6%和13.4%,患者个人年均收入为17454.4元^[2]。不仅收入较低、医保和社会保障不足,患者需要个人负担近80%的医疗费用,2017年罕见病患者在看病用药、康复治疗方面的平均花费是50773.6元^[2],某些地区庞贝病等多种罕见病患者的年平均医疗费用为10万元以上^[10],因此71%患者表示无法负担医疗费用^[7]。

2 罕见病相关临床研究的特点

2.1 必要性强

罕见病是全球性公共卫生问题,仅有不足10%的患者可以接受针对性治疗^[11],罕见病无论是诊断方法还是治疗手段,都存在巨大的未被满足的医疗需求,需要开展大量的临床研究来推动罕见病的诊疗。

2.2 开展研究困难

不同国家、地区和组织对罕见病的定义不同。世界卫生组织定义罕见病为患病人口数占总人口数0.65‰~1.00‰的疾病或病变;欧盟定义为患病率低于1/2000的疾病;美国将罕见病定义为患病人数少于20万的疾病;我国尚未形成统一的罕见病定义^[12]。国际罕见病研究联合会确定2017—2027年的目标为,对于已知的罕见病,使患者在起病1年内得到诊断,说明了罕见病的诊断非常困难^[13]。任何研究都需要受试者参与,而罕见病种类繁多,病因复杂,患者人数少而分散,不易募集受试者开

展研究。同时,开展罕见病临床研究还面临研究者稀有的困难,有33.3%的医生承认自己不太了解罕见病,甚至有1.1%的医生从未听说过罕见病^[2],能够诊断和治疗罕见病的医生比罕见病患者还“罕见”,因此有能力从事罕见病临床研究的研究者资源也非常有限。

2.3 需要良好的政策环境

目前国外已上市孤儿药在国内的可及性比较差,国内研发的罕见病治疗药物则更少。罕见病药物市场容量小,研发难度高,风险大,如果没有政策激励,企业很少积极主动研发罕见病药物。政府一直在努力改善政策环境,最近十几年出台的很多相关法规均涉及到孤儿药研究的激励措施,包括减少样本量、减免临床试验、优先评审、保护期制定等。

2.4 孤儿药研发策略多样

孤儿药的研发领域包括肿瘤、神经病相关疾病、免疫病、血液病等,也是常见病领域的研发热点。在药物研发过程中,常见病药物和罕见病药物的研发可以互相转变,有些药物从罕见病的机制入手,可以延展到同样或者类似作用机制的常见病的治疗,同样,原来用于常见病的一些药物,后来发现也可以用于罕见病治疗。

2.5 基因治疗等新技术支撑

新一代基因测序技术改变了罕见病的诊断流程,使得诊断既快捷又便宜^[14],同时推动利用基因治疗技术来治疗罕见病。随着基因编辑技术的不断发展、药物投送系统安全性和稳定性的不断提升,基因治疗在罕见病中的应用会不断取得突破^[15]。最近两年FDA批准了voretigene neparvovec-rzyl(商品名:Luxturna)和onasemnogene abeparvovec-xioi(商品名:Zolgensma)两个用于治疗罕见病的基因治疗药物,证实了这一趋势的必然。

3 罕见病相关临床研究的伦理问题

3.1 医学伦理学原则

任何临床研究的开展都要遵从医学伦理学原则,保证研究设计和实施过程中,始终符合尊重、有利、不伤害和公正的原则。

3.2 研究的基础和目的

开展临床研究须要有必要性和开展研究条件的充分性。罕见病领域未被满足的医疗需求巨大,研

究目的应该是解决罕见病患者亟待解决的临床问题,包括诊断和治疗。需要从伦理学的角度仔细斟酌开展研究的条件是否充分。如果是开展早期临床研究,要充分了解临床前研究数据是否足以支持进行人体研究;如果研究已进入II、III期,则应关注早期人体研究数据,从方案设计的角度保证得出科学结论的同时还需考虑受试者权益的保护。从其他人群的数据外推到罕见病人群的研究还需要考虑两个人群的差别。

3.3 方案设计

3.3.1 研究人群和目的 以罕见病患者特别是符合弱势群体定义的罕见病患者为研究对象时,研究目的必须是解决该人群面临的健康问题,并且不能用其他人群代替。

3.3.2 入排标准 罕见病的诊断本身极为困难,不但需要有经验的研究者,也需要依赖先进的仪器设备^[1],错误的诊断将会导致临床研究的失败,因此需要在方案中对疾病的诊断有明确的规定。由于罕见病患者数量很少,为了保证临床试验结果的可靠同时又保证试验的入组,确立入排标准时需要兼顾性别、年龄、病程长短、病情轻重、伴随疾病、合并症等因素。

3.3.3 样本量、疗程、剂量和观察指标 罕见病研究设计有别于常见病研究,样本量非常小,很多研究不能遵从随机对照研究的设计^[16]。疗程和剂量的设计要满足在最短时间内获得临床疗效信息和安全性信息。观察指标包括疗效指标和安全性指标,疗效指标为业内公认的终点指标也可以接受部分替代指标,这些均需要根据疾病、药物、研究人群的特点综合考虑、严格考察。

3.3.4 标本采集和使用 由于罕见病领域存在很多未知,通过一个数据密集型研究可以解决很多未知的问题,但同时样本采集时尽可能采取无创或创伤较小的方法,采集样本量尽可能少,罕见病需要进行很多基因相关研究,还应关注人类遗传资源的保护。

3.4 风险受益分析

罕见病药物可以是全新作用靶点、作用机制的化学药物或生物制剂,也可以老药新用,因此不同研发策略下进行的孤儿药的临床试验,风险可以有很大区别。由于80%以上罕见病均涉及基因遗传,未来基因治疗可能会成为罕见病治疗的常用手段,

需要分析基因治疗技术的成熟程度把握基因治疗的利弊权衡。基于对疾病和干预手段的充分了解,研究参与各方均应充分评估风险,使风险在可控范围之内并尽可能降低。通过分析药物的作用机制及特性、临床前资料、已有的临床资料,参考相同靶点、相同作用机制的其他药物的信息,应该能够识别风险,分析和评估风险,在方案中设计一整套能够减少并能控制风险的管理措施。有大量罕见病的发病原因仍不清楚,在这种情况下开展相关临床研究,不可避免地存在不可预期的风险,研究设计时要充分评估潜在风险做好预案。

3.5 知情同意

3.5.1 内容完整性和可读性 知情同意书的内容需完整充实,包括研究背景、目的、流程、受试者风险、权益等。知情同意书的语言要通俗易懂,特别要考虑罕见病患者的年龄和文化程度,避免使用过多专业术语和不符合中文表达习惯的用法。

3.5.2 风险告知的充分性 除了已知的风险应当明确告知,不应有意回避或隐瞒外,由于罕见病临床研究涉及例数可能较少,因此发生率低的不良反应不会在早期研究中充分暴露,罕见病研究具有风险预知可能较差的特点,这些都应该充分告知。

3.5.3 考虑受试者的行为能力 罕见病患者可能很多是未成年人以及部分精神、智力障碍人群,需要其法定代理人代理签署知情同意,当受试者有部分行为能力时,还应得到受试者本人的充分知情同意。

3.5.4 避免不当受试者入组 由于罕见病人群的药物可及性很差,在没有有效治疗方法的情况下,一个新药或新治疗方法的临床研究就具有极大的诱惑。一方面是对患者的诱惑,要考虑到患者可能不顾风险,为了入组故意回避或隐瞒部分信息。另一方面是对研究者的诱惑,有时是同情心泛滥,为了让患者有机会尝试新的治疗手段,有意违背入排标准,有时是研究者为了追求个人名利,不顾受试者的风险。因此需要重点关注受试者纳入的公正性、避免使用诱惑性语言、警惕利用受试者迫切的治疗意愿而损害其权益的现象以及研究者的利益冲突。

3.5.5 充分的隐私保护 由于大多数罕见病都存在遗传背景,罕见病研究中多会涉及基因检测,检测结果可能影响患者甚至其亲属及家族,因此需完善隐私保护与保密制度以及完善结果反馈机制^[17]。

4 罕见病相关临床研究的伦理审查

罕见病的治疗手段匮乏,相关研究有着更紧迫的需求。近期出台的多部相关法规里都提到了对伦理审查质量以及伦理审查效率的关注,伦理审查最重要的是保证质量,在这个前提下可以提高效率、加强协调、避免没有必要的重复审查,各分中心伦理委员会应承担相应的审查责任。由于研究者的伦理意识及伦理委员会的审查能力可能在各个中心之间存在差异,各个中心均有义务不断完善研究方案和设计。

在开展罕见病相关临床研究的伦理审查时,伦理委员会首先应当有丰富的常见病临床研究审查经验。在此基础上,应加强对委员的培训,使之熟悉罕见病相关政策法规及罕见病研究特点。应当有熟悉罕见病诊疗、临床研究方法学、研究中使用的干预手段及罕见病研究伦理审查特点的委员参与审查,当不具备相应委员时,应考虑聘请独立顾问。此外,还应着力培训研究者,只有他们充分了解罕见病研究的伦理学要求,才能使研究从设计到实施均符合伦理学要求,真正做到保护受试者权益。伦理应把握好公平的原则,既不盲目地批准研究而损害受试者的权益,也不机械地否定研究而阻碍科学的发展。

综上,罕见病的临床研究具有重要的意义和广阔的发展前景,其有别于其他研究具有特殊性。研究的开展必须符合伦理学要求、确保设计科学、结果可靠。研究中存在风险,甚至有些是不可预知的风险,需要切实做好风险分析和控制。只有这样,不仅可以保护受试者、保护研究申办方以及研究者,更是创造一个良好的罕见病临床研究的环境,有利于促进研究在国际公认的伦理准则下开展。

【参考文献】

- [1] 张爱丽,李静,李祎,等.孤儿药临床试验伦理保护的思考[J].中国当代医药,2017,24(35):171-173.
- [2] 痛病挑战基金会.2018 中国罕见病调研报[EB/OL].(2018-02-28)[2019-06-14].<http://www.chinadevelopmentbrief.org.cn/news-21008.html>.
- [3] Rodriguez-Monguio R, Spargo T, Seoane-Vazquez E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1):1.

(下转第 23 页)

- syndrome; is there a role for somatostatin analogues in the treatment of the gastrinoma? [J]. *Endocrine*, 2018, 60(1): 15-27.
- [31] Kouvaraki M A, Ajani J A, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(23): 4762-4771.
- [32] Ito T, Lee L, Jensen R T. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes; recent advances and controversies [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(16): 2191-2205.
- [33] Iwasaki M, Tsuchida K, Jinnai H, et al. Multimodal treatment of vasoactive intestinal polypeptide-producing pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases [J]. *Intern Med*, 2017, 56(5): 517-522.
- [34] Xujun S, Suli Z, Gang Y, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 2749-2755.
- [35] Kimbara S, Fujiwara Y, Toyoda M, et al. Rapid improvement of glucagonoma-related necrolytic migratory erythema with octreotide [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2014, 7(3): 255-259.
- [36] O'Dorisio T M, Anthony L B. A 25-year experience of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and somatostatin (congeners) analogs; from symptom control to antineoplastic therapy [J]. *Front Horm Res*, 2015, 44: 177-192.
- [37] Gut P, Waligórska-Stachura J, Czarnywojtek A, et al. Management of the hormonal syndrome of neuroendocrine tumors [J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(3): 515-524.
- [38] Plöckinger U, Gustafsson B, Ivan D, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors; echocardiography [J]. *Neuroendocrinology*, 2009, 90(2): 190-193.
- [39] Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion; a retrospective study of 23 cases during 20 years [J]. *Med Oncol*, 2007, 24(3): 330-337.
- [40] Jensen R T, Cadiot G, Brandi M L, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms; functional pancreatic endocrine tumor syndromes [J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 98-119.
- [41] Moraitis A G, Auchus R J. Mifepristone improves octreotide efficacy in resistant ectopic cushing's syndrome [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2016, 2016(6): 1-5.

(本文编辑:任洁)

(上接第 17 页)

- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于公布第一批罕见病目录的通知 [EB/OL]. (2018-06-08) [2019-06-14]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99>.
- [5] 冯时, 弓孟春, 张抒扬. 中国国家罕见病注册系统及其队列研究: 愿景与实施路线 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(12): 977-982.
- [6] 陈园园, 王萍. 罕见病患者权利的缺失与保护 [J]. *卫生法学*, 2016, 29(10): 68-70.
- [7] 李莹. 关于我国罕见病相关政策制定的探讨——基于罕见病群体生活状况调研的分析 [J]. *中国软科学*, 2014, (2): 7-89.
- [8] Bayliss M, McCausland K L, Guthrie S D, et al. The burden of amyloid light chain amyloidosis on health-related quality of life [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 15.
- [9] 李亚茹, 丁红, 苏霞. 罕见病药物研究现状分析与展望 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(2): 107-111.
- [10] 赵艺皓, 王翔宇, 丁若溪, 等. 罕见病疾病负担研究进展与医疗保障政策的方向抉择 [J]. *中国卫生事业管理*, 2018, 35(9): 644-648.
- [11] Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, et al. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 63.
- [12] 徐昊鹏, 朱翀, 弓孟春, 等. 中国罕见病研究的现状与未来 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9(1): 5-9.
- [13] Gainotti S, Mascialoni D, Bros-Facer V, et al. Meeting patients' right to the correct diagnosis; ongoing international initiatives on undiagnosed rare diseases and ethical and social issues [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(10): 2072.
- [14] Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce M L. NGS technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(3): 404-432.
- [15] 闵浩巍, 王飞, 姜召芸, 等. 罕见病基因治疗的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(2): 123-126.
- [16] Maeda K, Kaneko M, Narukawa M, et al. Points to consider; efficacy and safety evaluations in the clinical development of ultra-orphan drugs [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 143.
- [17] 弓孟春, 马永慧, 张玢. 精准医学对我国医学伦理学的挑战与应对策略初步探讨 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(19): 1446-1449.

(本文编辑:任洁)