

抗肿瘤药物临床试验的特点和医学伦理问题

张雷, 郝纯毅, 廖红舞, 陆婷, 周顺连, 李洁

Specialty and Related Medical Ethical Issues in Clinical Trials of Anticancer Drugs

ZHANG Lei, HAO Chunyi, LIAO Hongwu, LU Ting, ZHOU Shunlian, LI Jie

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education),
Medical Ethics Committee, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding Author: LI Jie, E-mail: xiaotong10241@sina.com



Abstract: The research and development of new anticancer drugs rely on high quality clinical trials, which have both common but special characteristics compared with non-anticancer drugs, and their related medical ethical issues are getting more and more attention. This paper discusses and summarizes the specialty of study objects, subjects' recruitment, informed consent, experimental design, observation of therapeutic effect, security evaluation, and related medical ethical issues in clinical trials of anticancer drugs, in order to provide scientific basis and reference for protecting subjects better and get a more standardized long-term development of clinical trials about anticancer drugs.

Key words: Anticancer drugs; Clinical trials; Specialty; Medical ethics

摘 要: 抗肿瘤药物的研发离不开高质量的临床试验, 与非抗肿瘤药物相比, 其临床试验既有共性也有特殊性, 其相关医学伦理问题也日益引起人们的重视。探讨并总结抗肿瘤药物临床试验的研究对象、受试者招募、知情同意、试验设计、疗效观察和安全性评价等主要内容的特点及相关医学伦理问题, 为抗肿瘤药物临床试验更好地保护受试者, 以及更加规范化地实施和长远发展提供科学依据和参考。

关键词: 抗肿瘤药物; 临床试验; 特殊性; 医学伦理

中图分类号: R73-3 **文献标识码:** A

0 引言

恶性肿瘤是严重危害人类生命和健康的重大疾病, 2012年我国恶性肿瘤发病率为264.85/10万, 死亡率为161.49/10万^[1]。近二十年来, 恶性肿瘤的治疗已经取得巨大进步, 其中各种新的抗肿瘤药物, 如新一代化疗药物、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等, 扮演了关键角色, 丰富了恶性肿瘤综合治疗的模式, 显著延长了患者的生存时间。抗肿瘤药物能够从实验室研发到广泛造福于肿瘤患者, 离不开规范化、高质量的临床试验这一环。抗肿瘤药物的临床试验, 与非抗肿瘤药物临床试验相比较, 既有共性, 也有其特殊性。包括抗肿瘤药物在内的药物临床试验存在一系列复杂的医学伦理问题, 日益引起人们的重视, 纽伦堡法典、赫尔辛基宣言以及我国1999年制定并于2003年修订的药物临床试验管理规范(GCP)^[2]均强调药物临床试验必须关注科学与伦理的问题, 遵循尊重自主原则、不伤害原则和公正原则。

1 科学性原则

“不科学的就是不伦理的”! 肿瘤本身的特点和抗肿瘤药物的治疗特点决定了抗肿瘤药物临床试验的设计不同于一般非抗肿瘤药物, 其试验设计必须遵循符合自身特点的科学性原则: 一种药物有可能对多种肿瘤有效, 但是对不同的肿瘤疗效又不同; 不同给药方案影响到药物的安全性和疗效。此外, 试验设计阶段, 研究者必须是本领域的专家, 非常了解肿瘤的治疗现状、试验药物的药理作用、疗效和主要不良反应, 为整个试验设计符合科学性的原则打下了坚实基础。抗肿瘤药物必须在动物实验阶段及体外取得实际疗效, 根据不良反应的发生情况、剂量与不良反应发生的关系、实验室指标异常与剂量间的关系等确定主要的药物不良反应可以耐受, 才可以开始临床试验。

2 研究对象的特殊性

抗肿瘤药物的特殊性决定了其临床试验研究对象的选择也不同于一般非抗肿瘤药物。通常情况下, 抗肿瘤药物除了分子靶向药物和内分泌治疗药物以外, 大多数化疗药物选择性不强, 治疗剂量下在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时, 对人体正常细胞和组织器官也有不同程度的损害, 患者常表现出或轻或重的不良反应。因此, 出于医学伦

收稿日期: 2016-12-19; 修回日期: 2017-03-17

作者单位: 100142 北京, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学伦理委员会, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者: 李洁, E-mail: xiaotong10241@sina.com

作者简介: 张雷(1979-), 男, 博士, 助理研究员, 主要从事肿瘤流行病学、生物统计学与医学伦理学研究

理的考虑,抗肿瘤药物进行人体 I 期临床试验时,其研究对象一般选择标准治疗方法失败的晚期肿瘤患者,或者没用标准治疗方法的肿瘤患者^[3],这与一般药物 I 期临床试验选择健康志愿者作为研究对象有所区别。对于酪氨酸激酶抑制剂等靶向药物或激素等一些非细胞毒类抗肿瘤药物的临床试验,因其毒性相对较小,在确保研究对象安全的前提下,也可以选择健康志愿者进行部分研究^[4-5]。

3 受试者招募

招募合格的受试者在临床试验过程中至关重要,临床试验的申办方为了缩短试验周期,提高受试者的筛查和入组速度,一般会要求研究者通过招募广告进行受试者招募^[6]。抗肿瘤药物受试者的招募一般在肿瘤患者中进行,招募过程中常有以下现象:(1)部分肿瘤患者非常渴望通过参加临床试验,存在托关系争相入组的情况;(2)抗肿瘤药物临床试验常对受试者的肿瘤分期、组织病理分型进行限制,由于随机分组而使受试者可能被纳入安慰剂组,需要采用手术等方式进行组织标本采集以及频繁抽取外周静脉血进行检测等,这些因素导致部分患者心理抗拒,从而加大招募难度。研究者如果不能好好把握临床试验伦理道德规范,就会引发诸多医学伦理问题。

4 知情同意原则

知情同意原则体现了对受试者人格和生命的尊重,知情同意书必须符合研究者“完全告知”和受试者“知情同意”的要求。知情同意书在参加临床试验前签署,受试者在熟悉临床试验的研究目的和试验流程后,客观评估自身受益和风险并自愿做出是否参与此项临床试验的决定。然而在临床试验的实践中,签署知情同意并不意味着受试者真正“知情并同意”。比如一项抗肿瘤药物临床试验中,受试者可能因为自身文化水平等原因无法充分理解知情同意书并客观评估自身受益和安全风险,此时就需要研究者对受试者及其亲属各方面的素质有详尽的了解,不仅与患者,更要与患者亲属进行细致耐心的沟通,通过亲属的帮助使患者真正地“知情并同意”。

由于目前存在的晚期恶性肿瘤的不可治愈性且预后恶劣,以及多数试验药物的疗效、安全性均未知,在我国,抗肿瘤药物临床试验知情同意过程常常会因为医疗保护制度,以及家属对患者隐瞒全部或部分病情的做法等因素而受到影响。此种情况下,患者本人并不准确知晓自身肿瘤进展的过程,因此研究者应更加注重与患者家属的充分沟通与交流,以达到充分知情和争取更好的配合。

5 试验设计

5.1 随机和对照原则的使用

随机和对照原则是科学性原则的必然要求,肿瘤的特点决定了抗肿瘤药物临床试验设计具有不同于其他药物的特点。一般非抗肿瘤药物临床试验的 II 期大多采用随机和对照,抗肿瘤药物 II 期临床试验一般属于非确证性的探索性研究,且恶性肿瘤几乎不可能自行逆转,肿瘤体积的缩小基本是抗肿瘤药物的作用,因此可不采用随机和对照。抗肿瘤药物 III 期临床试验为确证性研究,需要与标准疗法进行比较,研究新药的优效性或等效性,通常选择生存期作为观察终点,需要排除年龄、既往治疗、疾病状态等混杂影响因素,因此必须采用前瞻性随机对照设计。

5.2 安慰剂的使用

安慰剂的使用是临床试验常用的一种方法,可以排除主观和心理因素对试验结果的影响,抗肿瘤药物临床试验在使用安慰剂时特别需要考虑是否符合医学伦理的原则。大多数细胞毒类抗肿瘤药物常有明显的不良反应,因此这类药物的临床试验一般不主张使用安慰剂对照,近年来分子靶向抗肿瘤药物的不良反应大幅减少,这类药物的临床试验使用安慰剂成为可能。一般认为,在无标准有效的疗法、现有疗法无法在临床意义上显著延长患者生存时间、现有疗法存在非常严重的不良反应等情况下抗肿瘤药物临床试验才可以考虑设立安慰剂对照组,试验中必须为所有受试者提供必要的支持治疗。美国食品与药物管理局针对临床试验是否设立安慰剂对照进行了讨论和总结,指出若治疗药物能够降低病死率并改善生存率,对照组因使用安慰剂延迟有效治疗,并带来损害,是不符合医学伦理原则的,但是如果对照组使用安慰剂虽延迟有效治疗但并未带来损害,也是可以实施的^[7]。

5.3 是否使用盲法

盲法是临床试验设计中经常采用的方法之一,可以适度控制偏倚并确保临床试验的准确性。大多数抗肿瘤药物(尤其是细胞毒类抗肿瘤药物)经常采用不同的给药途径和给药方案,盲法难以有效实施,主要以开放性试验为主,此时应重点从敏感度分析、研究终点的选择和其他措施对无法使用盲法所导致的偏倚进行控制^[8]。

5.4 交叉设计

抗肿瘤药物临床试验经常采用平行设计和交叉设计。平行设计方法简单,易于实施。交叉设计可以将组间比较和自身比较相结合以便控制个体间差异,最大限度减少受试人数。抗肿瘤药物临床试验一般以总生存期为疗效评价指标,药物对

生存期的影响可能会因为交叉用药而无法判断,然而出于医学伦理学的考虑(试验过程中受试者病情进展或者试验过程中提示试验药物有效),有时候仍然需要采取选择性交叉设计,以便受试者可以有条件地选择是否接受交叉治疗,既能提高受试者的依从性,保证其临床获益最大化,又能获得更高质量的临床试验资料。选择性交叉设计对统计学分析方法有一定的要求,目前一般采用秩保持结构失效模型和逆概率删失加权法,以克服一般常用统计学方法对试验药物和对照药物的混杂效应控制不理想以及对随机化的破坏。

5.5 给药方案

由于肿瘤疾病的临床特点和抗肿瘤药物的治疗特点,不同阶段抗肿瘤药物临床试验的给药方案均有自身特点,且与其安全性和疗效密切相关。Ⅰ期抗肿瘤药物临床试验主要研究药物的安全性,明确药物的剂量限制性毒性和最大耐受剂量。在探索药物的有效剂量过程中,由于多数抗肿瘤药物的治疗阈值较窄,较高的起始剂量可能引起严重不良反应甚至死亡,而较低的起始剂量意味着试验周期延长(入组Ⅰ期试验的患者没有有效的治疗方法,有必要的支持治疗,因此不违背伦理原则)。Ⅱ期抗肿瘤药物临床试验的主要目的是更详尽地观察药物不良反应及疗效(一般只选择一种肿瘤进行),并进一步优化和调整包括给药剂量、给药间隔、疗程等的给药方案。Ⅱ期抗肿瘤药物临床试验结果还需要在Ⅲ期试验中进一步验证。

6 疗效评价

相对于一般非肿瘤药物临床试验,抗肿瘤药物临床试验的疗效观察指标多而复杂,并且存在诸多影响因素。总生存期、无进展生存期、疾病进展时间、治疗失败时间、客观缓解率和症状改善指标等是目前抗肿瘤药物临床试验常用的疗效观察指标。Ⅰ期和Ⅱ期抗肿瘤药物临床试验一般采用客观缓解率作为主要观察指标,Ⅲ期抗肿瘤药物临床试验通常采用无病生存期、无进展生存期或总生存期作为主要观察指标。

7 安全性评价

为了达到延长生存期的目的,通常情况下患者本人和医护人员能够接受相对于一般非抗肿瘤药物更大的安全风险,因此抗肿瘤药物临床试验表现出相应的特殊性,其不良反应的尺度可以适度放宽。在受试者可以耐受的剂量,并且不良反应是可以逆转的情况下,如果该药物具有抗肿瘤

效果,就不能因为临床试验过程中出现的不良反应而轻易否定其临床治疗价值,但是伦理委员会需要评估受试者的获益/风险比。

8 小结

目前国际上已经树立了“临床试验可以给患者提供最好的治疗”的新理念,我国抗肿瘤药物临床试验经过近几十年的不懈努力,已经取得了显著发展,积累了相当丰富的经验。然而为了抗肿瘤药物临床试验更加规范地实施和更加长远地发展,更好地保障每一位受试者的安全,研究者应该熟知抗肿瘤药物临床试验的特点并重点关注试验过程中的医学伦理问题。

参考文献:

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 1-8. [Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. Zhongguo Zhong Liu, 2016, 25(1): 1-8.]
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范(国家食品药品监督管理总局令第3号)[S/OL]. 北京: 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, [2003-08-06]. <http://www.nhfpc.gov.cn/mohzcfgs/pgz/201105/51765.shtml>. [China Food and Drug Administration. The Quality Control of Clinical Trial of Drugs(Good Clinical Practice No. 3) [S/OL]. Beijing: National Health and Family Planning Commission of The People's Republic of China [2003-08-06]. <http://www.nhfpc.gov.cn/mohzcfgs/pgz/201105/51765.shtml>.]
- [3] 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): 1737-44.
- [4] 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): 540-2.
- [5] 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): 3739-46.
- [6] 林颖, 周谏开. 关于加强临床试验招募广告伦理审查的探讨[J]. 中国处方药, 2014, 12(9): 1-3. [Lin Y, Zhou JK. The preliminary exploration and reflection on strengthening the ethics review of advertising for clinical trial[J]. Zhongguo Chu Fang Yao, 2014, 12(9): 1-3.]
- [7] Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues[J]. Ann Intern Med, 2000, 133(6): 455-63.
- [8] 黄健, 王晓稼. 抗肿瘤药物临床试验中的医学伦理问题[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(10): 834-7. [Huang J, Wang XJ. Medical ethical issues in the clinical trials of anti-cancer drugs[J]. Zhongguo Zhong Liu, 2015, 24(10): 834-7.]

[编辑: 周永红; 校对: 安凤]