

## · 学术探讨 ·

## 真实世界研究的知情同意方式探讨

于茜, 王卯, 赵晓倩, 蒋萌(南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

**摘要:** 如何利用真实世界证据(Real-world evidence, RWE)评价药物的有效性和安全性, 已成为国内外药物研发和监管决策等方面共同关注的热点话题。真实世界研究(Real-world research/study, RWR/RWS)不同于临床实践, 作为临床研究的一种类型, 仍须基于医学伦理并科学开展, 保护受试者权益仍是重中之重。知情同意是保障受试者权益的重要路径, 做好知情同意非常关键。传统的知情同意方式在开展 RWR/RWS 过程中可能会导致招募困难或选择偏倚而降低研究结果的普适性, 因此作者结合 RWR/RWS 的实际特点, 探讨了在 RWR/RWS 范式下的知情同意方式的相关问题。

**关键词:** 真实世界研究; 临床研究; 伦理问题; 知情同意; 实用临床试验

**中图分类号:** R951; R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)07-1055-04

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.07.022

### Norms of Informed Consent in Real-world Research/Study

YU Qian, WANG Mao, ZHAO Xiaoqian, JIANG Meng(Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029 Jiangsu, China)

**Abstract:** In recent years, how to use real-world evidence to evaluate the effectiveness and safety of drugs has become one of the hottest topics of common concern among the relevant regulatory agencies, pharmaceutical industry and academia. Domestic and foreign drug regulatory agencies have carried out a lot of discussions on how to use real-world evidence to support regulatory decision-making, which is reflected in the relevant guiding principles or framework documents. Real-world research/study is different from clinical practice. As a type of clinical research, it still needs to be carried out based on ethics and science, and protecting the rights and interests of subjects is still the top priority. Informed consent is absolutely the most important way, so appropriate informed consent becomes key tool. Traditional consent procedures have been said to diminish recruitment numbers and lead to unrepresentative samples, introducing selection bias. This paper mainly discusses the related issues of informed consent under the real world research paradigm.

**Keywords:** Real-world research/study; clinical research; ethical issues; informed consent; pragmatic clinical trial

随机对照临床试验(Randomized controlled trial, RCT)是评价药物安全性和有效性的金标准, 但其研究结论在临床实践时可能会面临适用性挑战。且对于某些缺少有效治疗措施的罕见病和危及生命的重大疾病, RCT 可能难以实施, 或存在时间成本过高

等问题。如何利用真实世界证据(Real-world evidence, RWE)评价药物的有效性和安全性, 日益成为国内外药物研发和监管决策等方面关注的热点问题<sup>[1]</sup>。如何基于医学伦理并科学开展真实世界研究(Real-world research/study, RWR/RWS), 寻找临床中的重

收稿日期: 2021-01-19

作者简介: 于茜, 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 中医药临床评价研究及临床研究数据管理。Email: jshem23@qq.com。通信作者: 蒋萌, 主任医师, 研究方向: 中医药临床科研方法学。Email: jmjsszy@sina.com。

基金项目: 南京中医药大学 2019 年度中医学优势学科教育教学改革研究课题(重点项目, ZYX03JG007)。

要干预措施或结局,采用回顾、前瞻、横断面、队列等研究方法,对目前在临床推行的治疗方案进行可行性研究或验证成为亟需解决的问题。知情同意是包括 RWR/RWS 在内的所有涉及人的生物医学研究中最基本和最重要的伦理原则之一,恰当合理的知情告知内容和告知方式是践行受试者权益保护的重要环节<sup>[2-3]</sup>。然而传统的知情同意方式在开展 RWR/RWS 过程中可能会导致招募困难或选择偏倚而降低研究结果的普适性,令研究人员陷入两难。本文拟结合 RWR/RWS 的实际特点,对其在知情同意阶段采用的形式进行探讨。

## 1 RWR/RWS 介绍

1966 年美国学者首先提出 RWR/RWS 的概念,1993 年法国学者 Kaplan 对 591 例高血压患者开展雷米普利的疗效评价,并首次以发表论文的形式强调了 RWR/RWS<sup>[4]</sup>。2020 年 1 月 3 日,国家药品监督管理局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>,指出 RWR/RWS 是指针对预设的临床问题,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据或基于这些数据衍生的汇总数据,通过分析获得药物的使用情况及潜在获益/风险的临床证据的研究过程。

RWR/RWS 需要根据不同的研究目标和内容选择设计方案,包括观察性和实验性研究。观察性研究一般可进一步分为描述性研究(病例个案报告、病例系列、横断面研究)和分析性研究(队列研究、注册研究、巢式病例对照研究、病例对照研究)。其中实验性研究主要指实用临床试验(Pragmatic clinical trial, PCT),又称实操临床试验和实效临床试验,是指尽可能接近真实世界临床实践的临床试验,是介于 RCT 和观察性研究之间的一种研究类型<sup>[5-6]</sup>,数据的收集通常依赖于患者日常诊疗记录。总之 RWR/RWS 是通过真实世界样本来反映真实世界总体的一种研究范式,设计核心是将所需干预措施还原在最真实的临床环境中进行实践,患者可根据自身感受与医生交流而改变干预方法,通过观察干预措施在个体应用中的风险受益比,在拥有较大样本量即覆盖更具有代表性的广大受试人群的基础上开展长期评价,经过归类分析进而实现多元结局测量,从而为改善临床实践提供有科学价值的循证依据,由全方位疗效评价得出的研究结果是临床真实的结果,

可直接在人群中推广<sup>[7]</sup>。

## 2 RWR/RWS 知情同意的主要方式

RWR/RWS 过程应保障受试者享有知情权和选择权,保护受试者权益仍是 RWR/RWS 的核心问题。除非研究伦理委员会已经同意豁免知情,研究人员有责任向受试者提供研究的相关信息和是否参加研究的机会,并在确定受试者充分理解知情同意材料的有关信息之后,同时为避免不合理的欺骗或隐瞒信息及不正当的影响或胁迫,给予受试者充分的机会和时间来考虑,使他们在知情同意的情况下自由决定是否参加研究<sup>[8]</sup>。知情同意应该被视为一个过程,受试者有权在研究中的任何时候撤回同意,退出研究而不会受到损害。RWR/RWS 知情同意的具体内容与方式根据其研究设计而有所侧重,但仍必须符合完全告知、充分理解、自主选择的原则。为适应 RWR/RWS 的实际特点,在知情同意阶段可按照研究设计酌情采用以下方式。

**2.1 一般知情同意** 一般知情同意即传统的知情同意模式,采集患者信息时已经具有明确的研究目的,知情同意书的内容是针对某一特定的研究项目,该情况下则必须按照相关规定获得患者基于该研究项目的知情同意<sup>[3]</sup>。例如前瞻性研究 PCT, PCT 是干预性研究,但其干预的设计具有相当的灵活性。尽管患者来自于现实医疗环境,患者纳入标准相对于 RCT 较宽泛,患者的随访及检查一般不强加常规医疗以外的内容,仍需进行一般知情同意。此外,登记研究或称为患者登记研究,是以临床治疗或卫生政策制定为研究目的,通常以某种疾病、某种医疗产品或服务为对象,采用前瞻性数据收集以形成相关研究数据库的研究,在研究开始之前也必须进行一般知情同意<sup>[9-10]</sup>。回顾性数据库研究一般基于既有数据库,如医院电子病历、医保报销文档、药品不良反应自发报告等,研究虽不涉及对患者的干预,不会带来潜在的患者安全性问题,但是如何保护患者隐私,做好数据加密工作十分重要,除非研究收集的是去标识化后的脱敏信息,否则仍建议进行一般知情同意。但在传统知情同意内容的基础上,一般知情同意的内容应侧重阐述 RWE 的用途及对涉及患者隐私的真实世界数据(Real-world data, RWD)的安全保障措施,声明不管患者同意参加 RWR/RWS 与否都不会影响医生对其进行治疗,保证其享有

随时不参加研究的权利<sup>[6]</sup>。

**2.2 泛知情同意** 泛知情同意是指采集患者信息时研究应用目的还未明确,患者可选择是否同意参与将来可能进行的研究项目<sup>[3,11]</sup>,如 RWR/RWS 通常会有利用临床诊疗中积累的医院电子病历和残留样本信息的情况,甚至会有无法联系到患者来获取一般知情同意的情况,导致传统临床研究中一贯采用的一般知情同意在此类 RWR/RWS 中应用受限。此外,有时因为研究设计的需要,相关检验、检查会滞后,从而导致受试者无法及时获悉相应的检查结果。作为一种同意未来研究的可行方式,泛知情同意在 RWR/RWS 中具有一定的应用价值和前景。泛知情同意书应注意详细说明研究资料使用情况、研究资料的归属、如何保存及使用。推荐通过阐述以下内容来规范患者信息在未来研究中的应用:①采集 RWD 的目的;②储存 RWD 的条件和期限;③RWD 访问及使用权限情况;④RWD 管理员的联系方式,以便受试者可随时了解其信息的使用情况;⑤RWE 的预期用途,包括是否会用于如基因研究等特殊类型或具有敏感性的研究,如果出于商业目的进行研究,数据提供者是否可以参与商业利益分成;⑥意外或非预期的研究发现或结果及其处理方式。

**2.3 知情选择退出** 传统的知情同意范式是“选择参加”,其默认值为“不同意”,反之“选择退出”的默认值为“同意”。选择退出的方式包含了泛知情同意,即患者没有选择退出,那么在以后的研究中其信息和样本被使用也是默示许可的,将不需要再次征求患者对参加研究与否的态度,除非患者意愿改变,主动拒绝其信息和样本再次被使用。泛知情同意在临床诊疗的真实情境中有时具有一定的执行难度,当研究收集的是去标识化后的信息,知情选择退出不失为一种可接受的替代程序。知情选择退出是指除非患者明确表示拒绝,否则其就诊信息或残留样本等资料可被留存并用于未来的某个或多个研究<sup>[3]</sup>。“选择退出”的知情同意方式更符合真实世界的医疗实践。患者在医院就诊,普通低风险的诊疗操作都是在患者默认“同意”下进行的,尽管患者没有签署知情同意书,并不意味着违反了知情同意原则;患者不同意的地方可随时提出,例如女性患者不愿意男性医师对其进行体格检查,可要求更换女性医师。如果要求低风险的常规医疗也采取传统的知情同意方式,就会使得常规医疗的进行遇到很

大困难;而在临床医疗的情境下,如果需要进行风险较大的手术或其他侵入性诊疗操作时,就应获得患者的传统知情同意。同理,对于不大于最小风险的 RWR/RWS,在“选择退出”的方式下采取一些必要的防护措施,就能使知情同意的基本要求得到满足。“选择退出”的知情同意方式,可在医院诊室或病区等显眼处公示告知患者存在该程序,且临床医疗过程中的医疗数据和剩余样本可能被用于未来的研究项目,留存数据及样本进入研究前将进行去标识化处理,即研究过程无法识别出患者的个人信息,但患者拥有随时拒绝个人信息或标本被用于研究使用的权利,并提供可执行的拒绝参加研究或事后撤销的操作流程。

**2.4 豁免知情同意** 豁免知情同意是指允许研究人员在未获得受试者完全知情同意的情况下进行研究,但必须同时满足以下 3 个免除的合理性条件,慎重评价是否可免除知情同意:①如果没有豁免无法找到受试者,导致研究不可行或无法实施;②该研究具有重要的社会价值,研究不能被延误;③研究对受试者构成的风险不超过最小风险。经研究伦理委员会审查批准后可免除知情同意。在 RWR/RWS 中涉及不可识别身份的数据或生物标本的研究,或分析与健康登记相关的现有去标识化数据的研究,均要同时满足以上 3 个条件,才能免除知情同意。当利用可识别身份信息的人体标本或者数据进行回顾性 RWR/RWS 研究,但已无法找到该受试者,且研究项目不涉及个人隐私和商业利益的,以及对于生物样本捐献者已经签署了知情同意书的,同意所捐献样本及相关信息可用于所有医学研究的情形,也可向研究伦理委员会申请免除知情同意<sup>[12-13]</sup>。

### 3 讨论

知情同意是一个双向交流的过程,是保证临床研究符合伦理要求的中心环节,规范的知情同意能够保障患者自由选择是否参加研究的权利,保护个人的自由选择,尊重个人的自主权。但在实际操作中面临很大挑战,医患间的信息不对称、来自于研究者的倾向性以及就诊时医疗环境的不当压力或影响,都可能阻碍真正实现知情同意<sup>[14]</sup>。特别是 RWR/RWS 中常见的产生于治疗医生和患者之间的依赖关系,当患者的治疗医生同时承担研究人员的角色时,而患者成为了一个受试者,患者与临床医生及

研究人员之间的依赖关系可能会影响知情同意的自愿性。很多 RWR/RWS 研究不是预设方案,如对于通过数据挖掘寻找临床诊疗规律的研究。因此,无论是采用一般知情同意、泛知情同意、知情选择退出还是豁免知情同意,都需要根据实际情况慎重选择,确保数据安全和不损害患者权益。在开展 RWR/RWS 时,如果研究风险超过个人最小风险,或研究涉及弱势群体/个人、无知情同意能力的成人、儿童及青少年、孕妇及哺乳期妇女等特殊群体,或采用有争议的新技术及某些特定组织类型(如生殖细胞、基因等),尽管可能造成选择偏倚和有损研究的真实世界特性<sup>[1]</sup>,但还是建议首选传统的知情同意模式,以最大化保护受试者的权益。

### 参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-01-03)[2020-05-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/373175.html>.
- [2] 关键. 真实世界证据的医学伦理学价值和问题[J]. 医学与哲学, 2017, 38(10): 27-30.
- [3] 姚贺之, 孙明月, 高蕊, 等. 基于CIOMS准则的真实世界研究伦理问题探讨[J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(5): 559-563.
- [4] 陈宇哲. 我国真实世界研究“原始积累”深厚[N]. 中国医药报, 2020-04-03(004).
- [5] 杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(1): 1-6.
- [6] WENDLER D. "Targeted" consent for pragmatic clinical trials[J]. Journal of General Internal Medicine, 2015, 30(5): 679-682.
- [7] 陈薇, 刘建平. 注册研究的定义、设计及国内外进展[J]. 现代中医临床, 2014, 21(6): 23-26.
- [8] CIOMS. International ethical guidelines for health-related research involving humans[EB/OL]. (2016-10-09)[2020-05-05]. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
- [9] 李洪, 魏来, 郭晓蕙, 等. 真实世界研究伦理审查初探[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1198-1202.
- [10] 谭婧, 程亮亮, 王雯, 等. 患者登记研究的策划与患者登记数据库构建: 基于观察性设计的真实世界研究[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(12): 1365-1372.
- [11] SHONA K, GHISLAINE J M W, ZUIDGEEST M G P, et al. Series: pragmatic trials and real world evidence: paper 4. informed consent[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2017, 89: 181-187.
- [12] 国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[EB/OL]. (2016-10-12)[2020-07-08]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content\\_5227817.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm).
- [13] 刘锦钰, 赵琼姝, 袁静, 等. 临床研究豁免知情同意的情形分析与探讨[J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(10): 1243-1246.
- [14] 王思成, 刘保延, 熊宁宁, 等. 真实世界临床研究伦理问题及策略探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 437-442.

(编辑: 邹元平)