

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十七期（模块 A）日程

2018 年 3 月 23 日（星期五），时间：下午 01:00 - 04:30

地点：北京大学医学部逸夫教学楼 631

12:40 - 01:00	签到	
01:00 - 02:00	数据安全监查计划简介	武阳丰
02:00 - 03:00	知情同意及其过程相关伦理问题	孙艳
03:00 - 03:10	休息	
03:10 - 04:10	非预期问题的伦理审查要求	张海洪
04:10 - 04:30	问题与讨论	

数据安全监查委员会/数据安全监 查计划概述

武阳丰

北京大学临床研究所

主题

数据安全监查计划（DSMP）的定义

数据安全监查计划的基本要素

数据安全监查委员会（DSMB）的定义

我需要数据安全监查委员会吗？

IRB与DSMB和DSMP的关系

数据安全监查计划（DSMP）的定义

- 数据安全监查计划（DSMP）是描述项目负责人将要采取的保护/监查受试者安全和健康完好的具体设想和计划
- 监查的强度和频率应当根据特定研究项目可预期的风险水平、复杂程度和规模具体制定

数据安全监查计划的基本要素

1. 监查试验的进展和安全性

- 受试者潜在的风险和获益是什么？
- 保护受试者以应对研究风险的**流程（process）**和**措施（measures）**是什么？
- 谁将对研究进行监查？哪些类型的信息需要接受审查？界定异常值（abnormal values）的参量是什么以及审查周期是多久？
- 如果适用的话，针对多中心试验有哪些流程？
- 如何管理**利益冲突（conflict of interest）**或者相互冲突的观念（the perception of a conflict）？

数据安全监查计划的基本要素

2. 非预期问题（Unanticipated Problems）报告

- 什么是非预期问题（UP）（包括定义、分级量表以及研究相关性判定标准）？
- 确保非预期问题得到恰当申报的具体流程是什么？
- 非预期问题收集和报告的时间要求是什么？

数据安全监查计划的基本要素

3. 暂停或终止（Suspensions or Terminations）报告

- 哪些行动/措施（actions）需要进行报告以及谁（FDA、申办方、IRB，等）将确保这些行动/措施得到恰当的报告？
- 终止研究的条件（**stopping rules**）是什么？

数据安全监查计划的基本要素

4. 确保数据的准确性（Accuracy）和方案的依从性

- 数据的准确性和方案的依从性如何得到保障？
- 确保方案依从性的流程/措施有哪些（例如：方案依从性核查、外部数据稽查、常规数据验证，等）？
- 方案违背如何报告？
- 不依从事件如何报告？

数据安全监查委员会（DSMB）的定义

- 数据安全监查委员会（**DSMB**），又叫：
 - 独立数据监查委员会（**IDMC**）
 - 数据安全监查委员会（**DSMC**）
- **DSMB**最早于1960年代引入，作为针对临床试验中期数据的一种监查机制，确保受试者的安全
- **FDA**将**DSMB**定义为：有相关专业经验，并会对在研试验不断积累的数据进行定期审查的专家组。**DSMB**将就当下受试者和潜在受试者持续的安全性以及试验继续进行的有效性和科学价值等问题向申办方提供建议。

数据安全监查委员会（DSMB）的目的

- 识别难以接受的低入选率（unacceptably slow rates of accrual）
- 识别随机化后出现的不合格入选过高
- 识别那些可能由于方案陈述不清楚导致的方案违背
- 识别可能会影响试验结果可信度的非预期高脱落率
- 确保研究的公信力（credibility）
- 确保研究结果真实性（validity）
- 保护受试者的安全

我需要DSMB吗？

- 研究涉及大的人群，或者涉及多个研究现场？
- 试验目的是为某项医疗干预的有效性和/或安全性提供确定信息（**definitive information**）？
- 前期数据是否表明试验性干预是否有可能引发不能接受的毒性？
- 试验涉及死亡率或其他重要终点，使得结果较差的一组患者在安全性和有效性上意味不同（**inferiority of one treatment arm has safety and effectiveness implications**）？
- 当研究的首要目的得到明确回答时，尽早停止试验是否在伦理学上重要？即使次要问题或完整的安全信息尚未完全明了。（**ethically important for the trial to stop early**）

DSMB的责任

DSMB的首要责任在于保护（safeguard）受试者的利益

- 审核研究方案，认可研究设计以及数据安全监查计划（DSMP）
- 仔细勤勉地审查研究进展
- 审查不良事件报告
- 时刻准备为研究者就研究中的任何不良事件提供咨询
- 考虑最新发表的成果对研究整体安全性的影响
- 向IRB提供书面报告总结相关监查行为和**建议**，以及与受试者安全相关的任何考虑

DSMB的构成

DSMB应当由**多学科**专家组成，并有相关**临床和统计专业背景**的专家。不同的实验对DSMB的构成要求不同。

- **DSMB通常应有以下人员：**
 - 相关临床专业背景的临床医生
 - 至少一位通晓试验数据分析的生物统计学家
- **DSMB可能包括以下人员：**
 - 医学伦理学家（Medical ethicist）
 - 其他科学家（例如：临床药理学家，毒理学家，流行病专家，实验室专家，等等）
 - 合理地代表性别、族群比例

IRB与DSMB和DSMP的关系

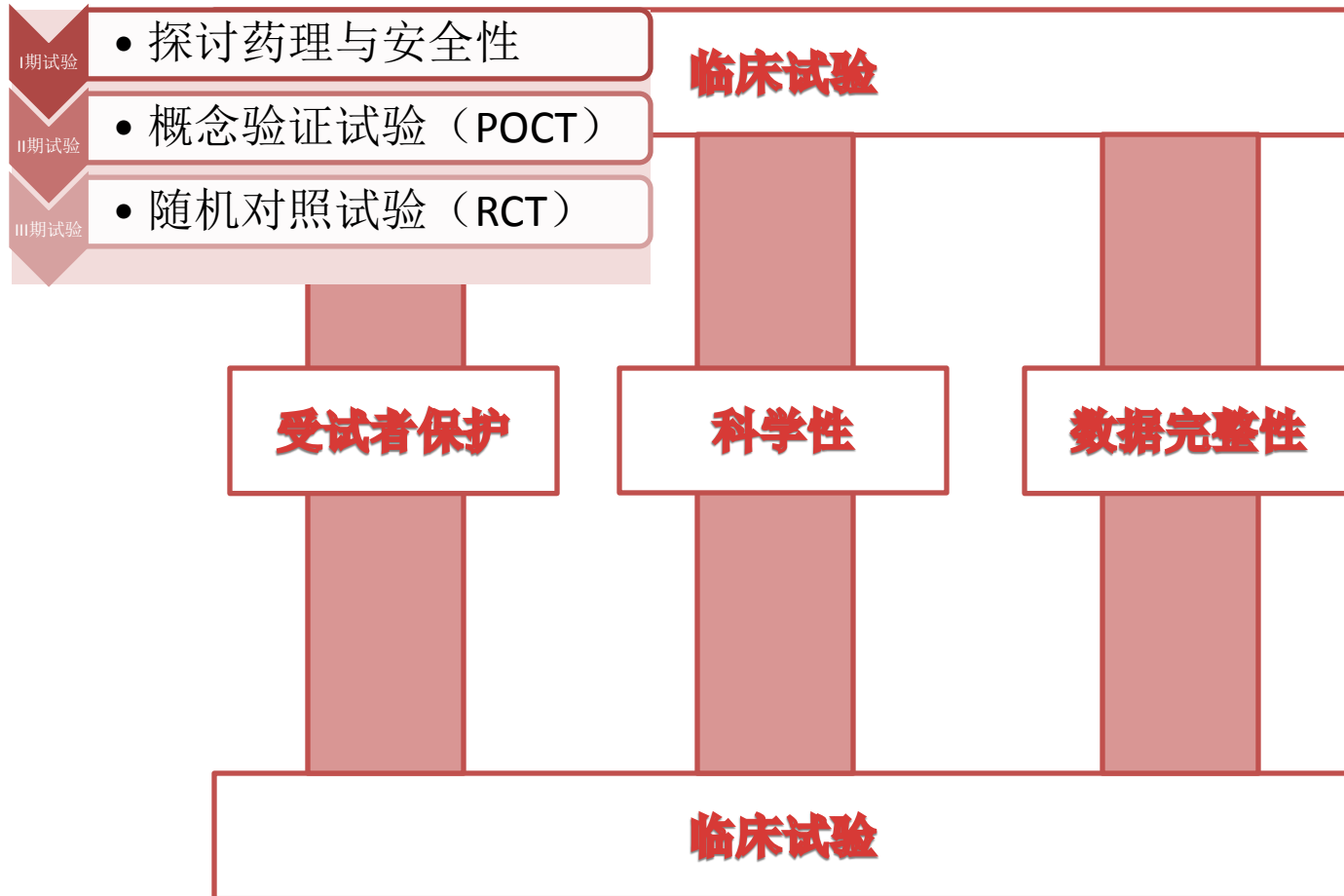
- 对DSMP进行审查，IRB的初始审查和持续审查中都应包含DSMB的相关报告
- 一般意义上，IRB不会接触到研究中后期数据，但是，IRB可以基于DSMB的建议采取相关措施
- IRB必须审核内部不良事件（internal AEs）、涉及受试者与他人风险的非预期事件（UPs involving risks to subjects or other）以及其他相关信息以确保审查本身的意义（meaningful）。



知情同意：原则和实际考虑因素

孙艳
北京大学肿瘤医院

临床研究三大支柱



医学伦理学是运用伦理学的理论、方法研究医学领域中人与人、人与社会、人与自然关系的道德问题，评价人类的医疗行为和医学研究是否符合道德

- 不伤害原则；有利原则；尊重原则；公正原则

- 《纽伦堡法典》 Nuremberg Code 1947

第一部关于人体研究的国际伦理指南

自愿同意，人道主义，受试者安全

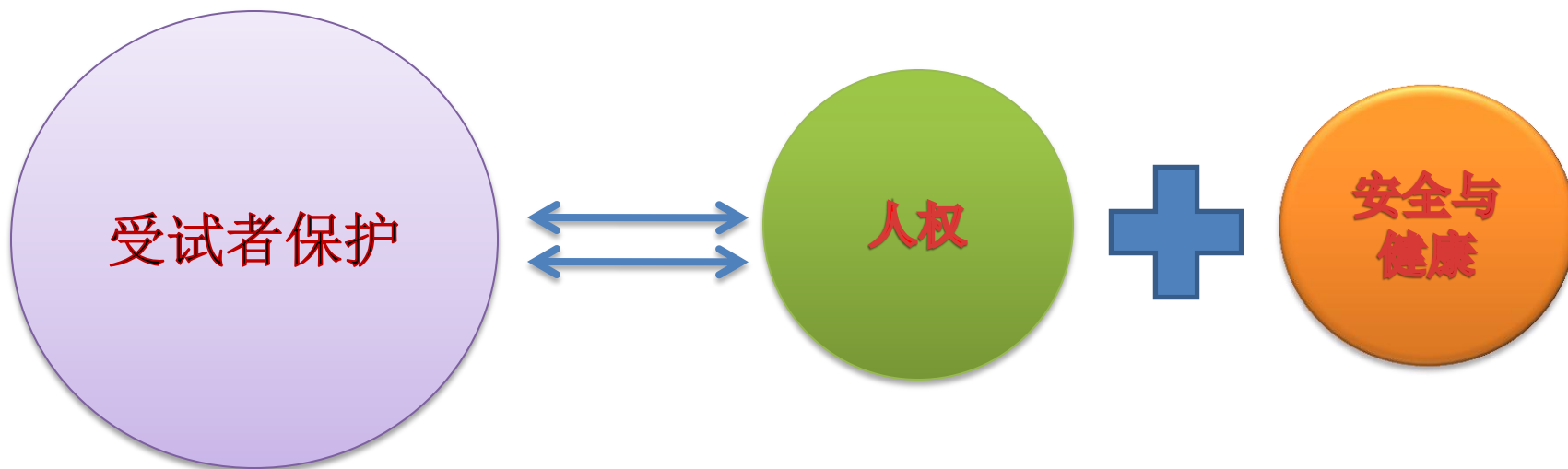
- 《贝尔蒙报告》 Belmont Report 1979

尊重，有益，公平

受试者保护 (Trial subjects protected)

受试者保护是涉及人临床研究伦理学的核心, 重要性高于其科学性和社会利益

- 受试者权益(Rights)
- 受试者安全(Safety)
- 受试者健康(Well-being)



人权

- **知情同意 ICF**

知情权, 同意权, 退出权;

知情同意书/广告批件;

有权知道所有重要的新资讯(如安全资讯, 提前终止/暂停的原因)

- **个人数据保护**

保护受试者的隐私/个人数据

不可发表可识别受试者身份的文章/公开发行的刊物

监察员稽查员视察员需要查找受试者的医学报告作核实之用

- **补偿和无限责任**

不得免除受试者的法律权利

不得免除研究者/申办者的责任

发生试验相关的损害应对受试者予以治疗/补偿

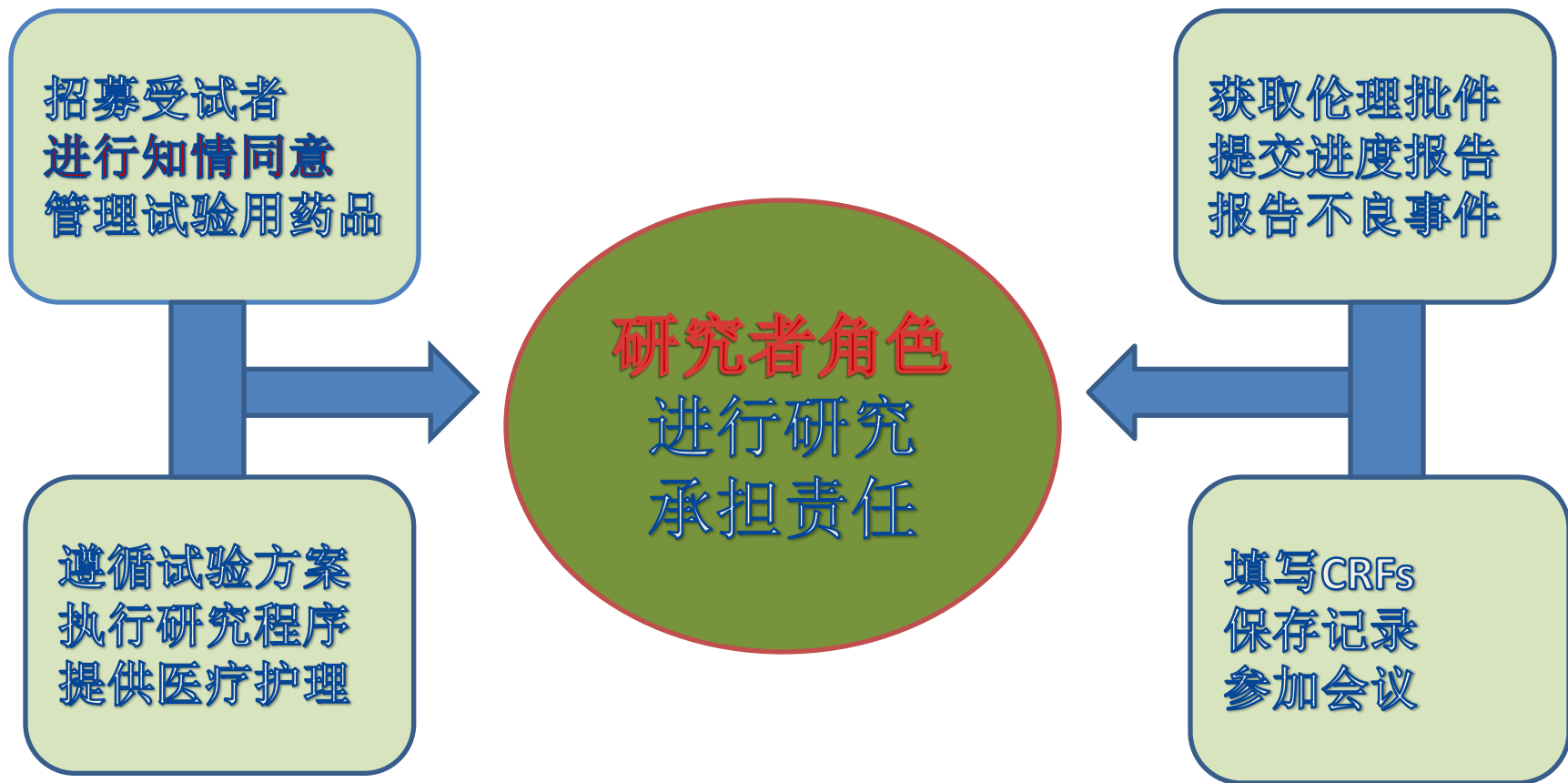
中华人民共和国侵权责任法（第七章）

◆ 伦理责任:第五十五条医务人员在诊疗活动中应当向患者说明病情和医疗措施。

需要实施手术、特殊检查、特殊治疗的,医务人员应当及时向患者说明医疗风险、替代医疗方案等情况,并取得其书面同意;不宜向患者说明的,应当向患者的近亲属说明,并取得其书面同意

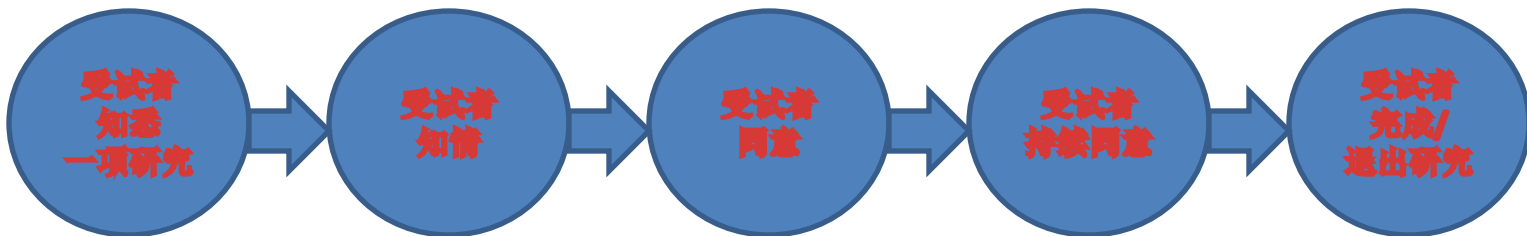
医务人员未尽到前款义务,造成患者损害的,医疗机构应当承担赔偿责任

ICH GCP: 研究者和研究团队的职责



什么是知情同意 (ICF)

- 告知? 倾听? 阅读? → 知情同意书 X
- 同意? → 签署知情同意书 X
- 知情同意 \neq 知情同意书 X
- 知情同意是一个过程 = 知情 + 同意 \checkmark



知情同意是一项持续进行的过程 = 知情 + 同意

确定内容和沟通的模式



寻求IRB/监管机构的批准



告知可能合适的受试者/与之沟通



寻求受试者同意



新信息

- ◆ 知情同意是一项本地化的过程, 应反映当地伦理, 文化和法规

知情同意的5个方面

- 研究目的和安排
- 潜在获益和风险
- 受试者权利和职责
- 个人数据保护
- 赔偿和费用

- ✓ 治疗/检查的性质：安全性, 疗效, 观察性, ...
- ✓ 目的：主要目标, 次要目标, ...
- ✓ 治疗程序的细节（例如, 如何随机/安慰剂的安排）
- ✓ 研究的实验性层面信息（非标准治疗要与临床标准治疗比较）
- ✓ 研究程序的细节（PK采血, 检查内容及频次, 问卷等）
- ✓ 参与研究的受试者的大约人数
- ✓ 受试者参与研究的预期时间
- ✓ 可能导致中止受试者参与研究的情况



潜在获益和风险

- 潜在获益(可能得到的疗效, 不能夸大!)
- 可预见的风险(预期不良反应)和可能发生的不可知的风险



潜在获益和风险

- ◆ 免费得到新药 ?
- ◆ 免费接受检查 ?
- ◆ 免费得到咨询 ?
- ◆ 交通及其他形式费用补偿 ?
- ◆ 良好的医疗照顾 ?
- ◆ 提供优良服务 ?
- ◆ 可能给您带来受益 ?



潜在获益和风险

- ◆ 没有任何风险 ?
- ◆ 不增加任何风险 ?
- ◆ 不会有任何损失 ?
- ◆ 可能无效 ?

（失去了更有效治疗的机会！）



SBER 特殊挑战：

- 风险较生物医学研究更难识别；
- 风险的可能性和严重性在SBER中经验甚少；
- 风险与受试者人群不同相关；
- 风险与讨论主题不同相关；
- 风险与保密内容的不同相关。

受试者权利和职责

在以往临床实际工作中, 医生告知患者“替代医疗方案往往并不书写在知情同意书中, 这常常是一些医疗纠纷案件医患双方争议的焦点。——选择权

- 交代所有现有的替代治疗及其细节（选择权）

个人数据保护

- 保护患者隐私及采取的措施
- 病历资料及个人信息哪些人可以获得?
- 受试者同意指定单位和监管机构获取其个人资料



人口统计学

出生日期 (dd-MMM-yyyy):

____-____-____

年龄 (derived):

_____ (岁)

性别:

男 女

种族:

亚裔 其他种族

若为其他, 请说明:

中国民族:

汉族 其他民族

若为其他, 请说明:

赔偿和费用

- 受试者可能需要承担的费用
- 研究相关检查的费用
- 支付给受试者的费用
- 发生研究相关损伤时所提供赔偿和治疗?

发生损伤是否提供治疗和赔偿？

- 《合同法》规定合同中有关造成对方人身伤害的免责条款无效
- 医院知情同意书中“医院概不负责”或“医院不承担任何责任”部分因违反了法律禁止性规定而归于无效
- 如果医务人员在为受试者治疗过程中存在[医疗过错](#)并造成了受试者人身损害的后果，医疗机构仍应承担民事责任
- [知情同意书](#)不具有“免除因医务人员医疗过错而给患者造成损害后果应承担的民事责任”的法律效力

其他相关因素

- 知情同意书告知信息是否与研究方案一致?
- 知情同意书内容是否能让受试者理解?
- 研究所在机构伦理委员会的联系人和联系方式

- ✓ 生物标本采集使用目的, 存放细节包括时间
- ✓ 遗传信息采集使用限制范围
- ✓ 生物标本, 健康信息二次利用问题

详细的知情同意是一个持续进行的过程

- 提供信息/作出解释
- 给受试者或家属发问的机会
- 给受试者或家属足够的时间考虑
- 给予同意
- 随时终止



知情同意签署实际考虑因素

- 知情同意过程要有足够的时间
- 要使用受试者能够听懂的语言告知/解释知情同意(可能的情况需要翻译)
- 知情同意签署之前试验目的的诊疗不得开始
- 建议受试者与主治医生在现场一起签署知情同意书
- 受试者本人知情后亲自签署

ICF 入组弱势群体怎么办？

弱势群体定义：是指那些相对地(绝对地)没有能力维护自身利益的人,更确切地说,他们没有足够的权利、智力、教育、财力、力量或其他必需的属性来保护他们的自身利益

- 儿童
- 智障者
- 自由受到限制者
- 在等级群体中处于下级或从属地位成员
- 某些群体和阶层：疗养院居民、接受生活福利费或社会援助者、贫民或失业者、急救室的病人、少数民族、无家可归或流浪汉、难民或被迫流离者、无政治权利者、患不治之症者
- 老年人(定义:处于公共机构治疗,不同程度痴呆)
- 孕妇

无能力签署知情同意书怎么办？

文盲人士, 身体残疾人士, 属下关系, 精神障碍人士, 儿童, 紧急/
无意识人士…

- 指纹
- 独立公证人
- 为知情同意过程录音
- 受试者法定代理人+ 受试者同意
- 紧急/无意识者：IRB批准的治疗 + 患者法定代理人同意 + 必须遵从当地的法律要求

要点:

- 知情同意是直接告知受试者研究目的及细节的过程, 并获得他/她的自愿同意接受治疗（研究）, 没有隐瞒
- 知情同意书应包括5个主要方面
- 弱势患者的知情同意需要公证人或法定代理人的参与



谢谢!

涉及受试者或他人风险的非预期 问题 (UPIRSO)

Unanticipated Problems Involving Risks to Subject or Others

张海洪

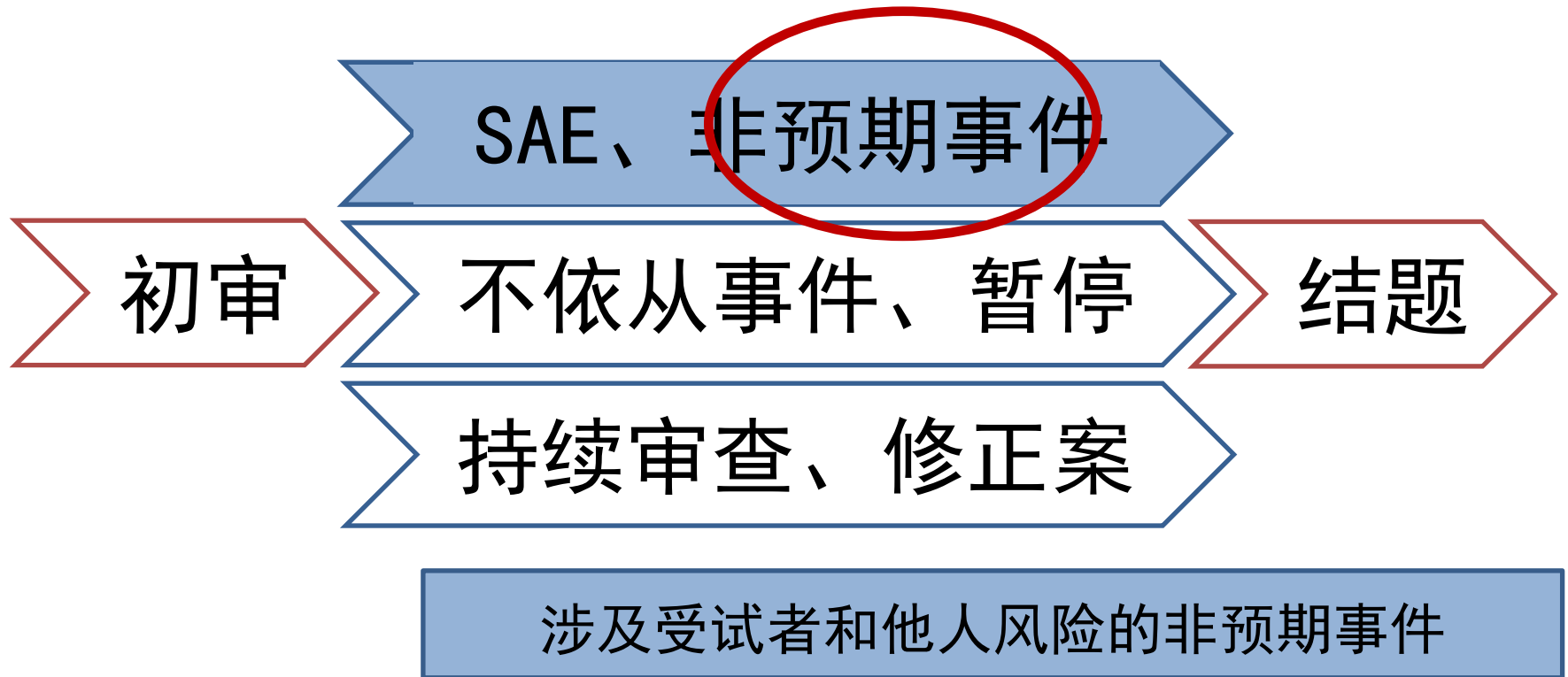
北京大学受试者保护体系办公室

010-82805921

hrpp@bjmu.edu.cn



伦理审查的生命周期



非预期事件（UPIRSO）定义

- 涉及受试者或他人风险的非预期问题
（Unanticipated Problems Involving Risks to Subject or Others）主要是指在研究实施过程中发生的满足以下特征的事件（incident）、经历（experience）或结果（outcome）
 - 非预期
 - 与研究相关或可能相关
 - （和预期相比）增加了受试者或他人可能承担的风险

参考SAE

- 非预期（unanticipated）
 - 性质、严重程度、发生概率
 - 受试人群的特点
 - 研究方案、知情同意书（ICF）、病例报告表（CRF）等 IRB 审批材料
- 相关或可能相关
 - 事件与研究之间存在合理的因果联系（reasonable possibility）
- 风险增加
 - 对象：受试者、他人.....
 - 风险的种类：生理心理，社会的，经济的，隐私.....

非预期问题的发生，可能引起.....

- 研究方案修订
- 纳入/排除标准修订
- 实施额外的隐私保护
- 知情同意书修订
- 重新知情
- 暂停或中止已批准的研究
-

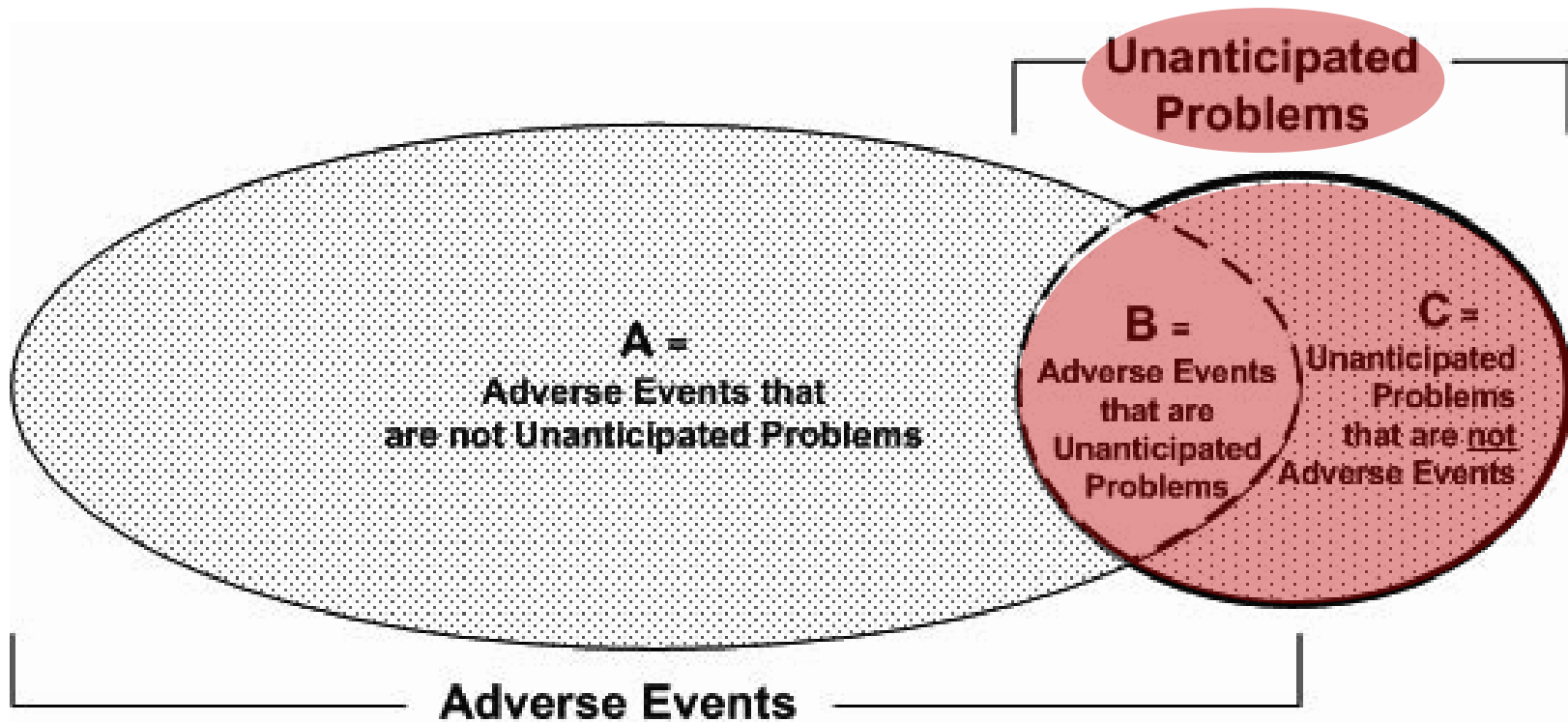
风险增加：
研究方法、步骤、
知情信息，等.....



非预期问题的进一步界定

不良事件 (AE)	严重不良事件 (SAE)	非预期问题 (UPIRSO)
病人或 临床试验 受试者接受一种药品后出现的 不良医学事件 ，但并不一定与治疗有因果关系	临床试验 过程中发生需 住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形 等事件	任何 非预期的 ，与 研究相关或可能相关的 ，增加了受试者或他人 风险的事件、经历或结果

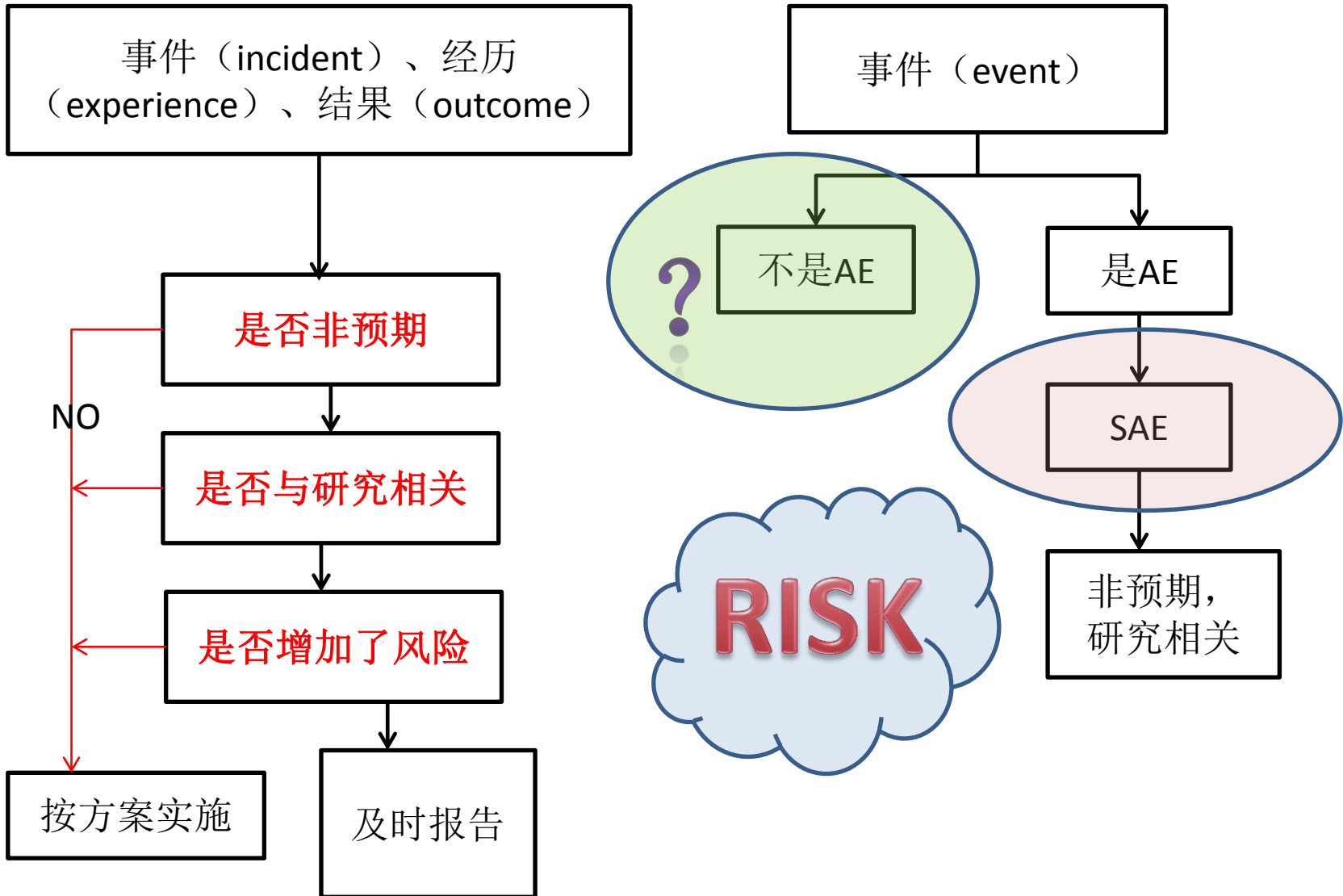
UPIRSO vs. AE



Under 45 CFR part 46: Do not report A, Do report (B+C)

美国受试者保护办公室, *Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events, 2007*

判断流程



案例1.

- 抗肿瘤药物的临床试验，研究方案说明试验药物的预期不良反应包括骨髓抑制。
- 该临床试验过程中出现1例受试者骨髓抑制，导致住院时间延长。

SAE ， 但不是非预期事件。

伦理委员会无需采取进一步的措施，可以让研究继续进行。该严重不良事件是预期的（研究方案已经说明会发生骨髓抑制），研究采取了相应的安全性措施

案例2.

- 一名受试者参加治疗骨关节炎的抗药物的随机、双盲、安慰剂对照研究，入组后一个月发生严重的腹痛和呕吐，检查发现为胃溃疡。
- 研究方案和知情同意书中信息显示发生轻度到中度胃炎的可能性为10%，发生胃溃疡的可能性为2%。

案例3.

- 一名惊厥患者参加一项抗惊厥药物的随机、双盲III期临床研究，入组后1个月因严重疲乏住院，检查发现有严重溶血性贫血，红细胞压积从45%降到20%；
- 研究已知的风险不包含贫血，方案和知情同意书也没有显示有贫血风险；
- 研究者判定该事件与研究很可能有关

案例4.

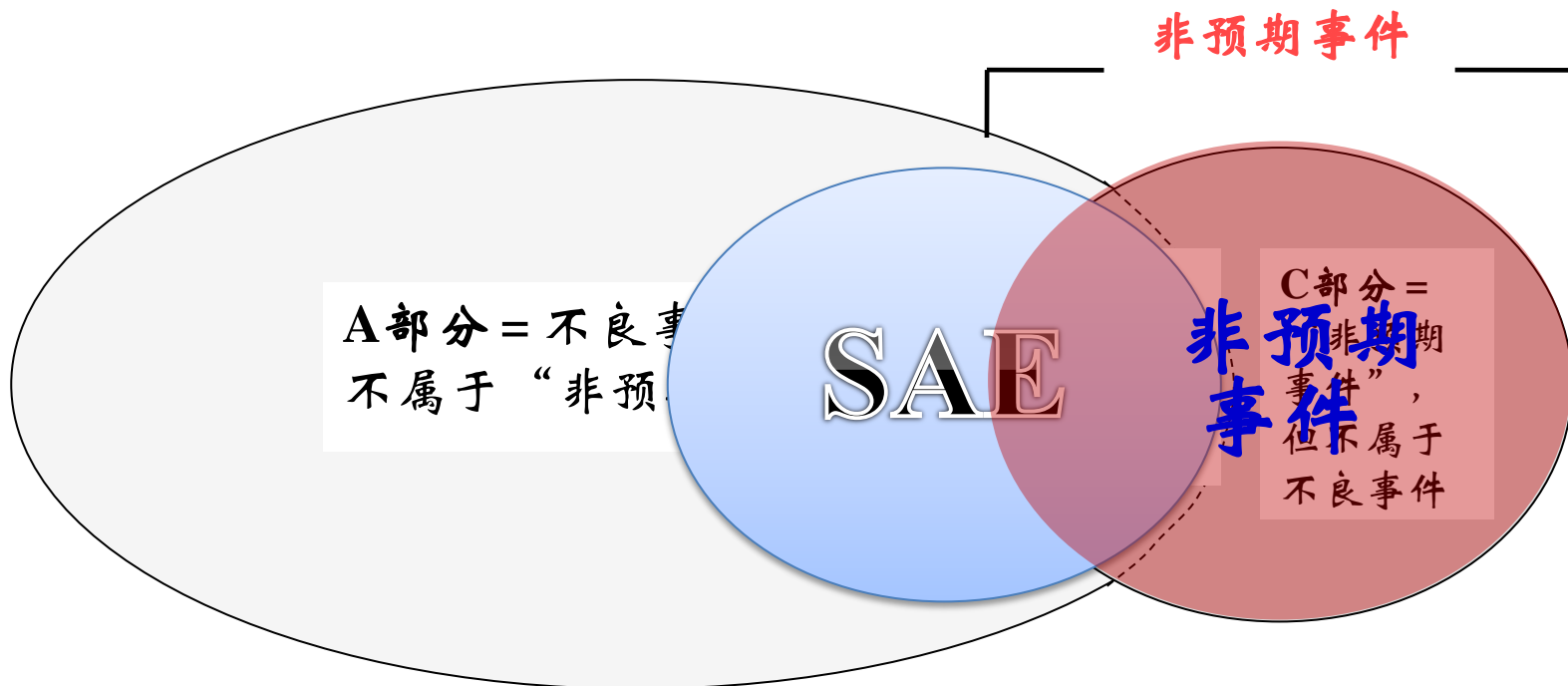
- 一临床试验由于药品管理员工作马虎、责任心不强，发药时误看，使得某受试者服用的试验药剂量为规定剂量的10倍，在经过适当的观察期后，没有发现该受试者出现任何不良反应。

该事件不满足AE的定义，但属于UPIRSO（非预期、与研究有关、对受试者或其他人更大的伤害风险）

其他类似案例.....

- HIV研究，装有受试者可识别信息的电脑/U盘/记录本掉了
- 母亲参加药物试验，药片是红色的，没有保管好，3岁的女儿当糖果吃了，没有出现不良反应，因为是安慰剂
- 母亲参加药物试验，药片是红色的，没有保管好，3岁的女儿当糖果吃了，出现了皮疹
- 一小伙子参加基因研究，得知他的父亲不是亲生父亲，回家吵架了.....

UPIRSO VS. SAE



UPIRSO报告政策解读（PU IRB）

- PU IRB政策：需及时上报给伦理委员会的问题或事件（关于涉及受试者或他人风险的非预期事件）
- 向PU IRB报告UPRISO, e.g.:
 - 临床试验中发生一件与药物管理相关的严重的、非预期的问题；
 - 研究者丢失含有受试者隐私数据的电脑/U盘.....
 - 研究中期分析报告或其他相关研究显示研究的风险增加或风险获益比改变.....

UPIRSO报告要求

- 属于SAE的，按照SAE的相关要求报告：
 - 死亡
 - 危及生命
 - 需要住院治疗或延长住院时间
 - 导致永久或严重残疾或丧失能力
 - 先天畸形或出生后缺陷
- 不属于SAE的UPIRSO报告时限要求：
 - 研究者需在获知后的**10个工作日**内向IRB报告

UPIRSO报告内容

- 主要应涵盖四部分内容：

- 研究相关基本信息：项目名称、项目负责人、资金来源，等等；

- 对具体事件的详细描述；

- 研究者对认定该事件属于“涉及受试者或他人风险的非预期问题”的阐述和说明；

- 相关应对措施或整改计划。

↓

修改研究方案（纳排标准，数据安全监查计划，等）、修改知情同意书；重新获取知情同意；研究团队培训……

非预期问题申请表（版本号20170324）


项目基本信息（联系人等）

1. 研究（方案）概述
2. 非预期事件描述
3. 风险获益自评
4. 采取（或将要采取）的整改措施

案例4.（示例）

- 一临床试验由于药品管理员工作马虎、责任心不强，发药时误看，使得某受试者服用的试验药剂量为规定剂量的10倍，在经过适当的观察期后，没有发现该受试者出现任何不良反应。

该事件不满足AE的定义，但属于UPIRSO（非预期、与研究有关、对受试者或其他人更大的伤害风险）

<p>非预期事件描述</p>	<p>药品管理员发药时误看，发药剂量错误 </p> <p>药品管理员发药时误看，使得某受试者服用的试验药剂量为规定剂量的10倍，在经过X天观察期后，发现该受试者XXXX。</p>
<p>风险获益自评</p>	<p>风险 获益 风险获益比 } 选择对应选项</p> <p>是否发现新风险-准确描述</p>
<p>采取的整改措施</p>	<p>项目负责人已于X年X月X日对研究团队成员进行培训，强调在研究过程中遵循SOP进一步制定项目内部质量控制措施，……</p> <p>谁，何时，做了什么</p>

PU IRB对UPRISO报告的审查

- 首先，由主任委员或有经验的委员进行初步审查，若主审委员判定：

- 不属于UPRISO，则不需采取进一步措施；
- 属于UPRISO，但涉及的风险不超过最小风险：
一些必要的修改

非会议审查

- 属于UPRISO，且涉及的风险大于最小风险：转入IRB会议审查

IRB会议审查可能的决定

- 修订方案
- 修订研究纳入排除标准
- 暂停招募受试者
- 对在研受试者暂停用药（或相关研究步骤）
- 修订知情同意书，并增补有关新增风险的信息
- 告知已招募的受试者新增风险，并尊重其是否继续参与研究的意愿
- 暂停或终止研究

问题与讨论

谢谢！

