

临床试验下的“知情同意”——以近期药企“出海”案例为视角

作者：潘永建 | 邓梓珊 | 胡鑫超

一. 国产 PD-1 出海“搁浅”

2019 年, 美国食品药品监督管理局(FDA)肿瘤卓越中心主任 Richard Pazdur 在美国癌症研究协会(AACR)年会上表示, 欢迎中国药企把低成本的 PD-1 /PDL-1 抑制剂带到美国市场。受此鼓舞, 中国药企纷纷尝试出海, 据报道, 目前至少有 25 个基于中国临床数据的肿瘤药物开发项目计划在美国提交或正在审查中。¹然而, 在今年 2 月 11 日召开的肿瘤药物咨询委员会(ODAC)会议上, 专家们以 14:1 的结果, 未能支持首个国产 PD-1 信迪利单抗(ORIENT-11)的新药上市申请, 预示着 ORIENT-11 闯关 FDA 的“首战”很可能失败。

ODAC 对不赞成 ORIENT-11 的原因作出了详细说明, 在一定程度上为未来中国药企基于中国数据赴美申报提供了标准和参考, 诸如“ORIENT-11 并非国际多中心临床研究, 与 ICH E17 指导原则描述不相符”“ORIENT-11 不适用于美国人群和美国医疗实践”“ORIENT-11 缺乏 FDA 的咨询和监督”“临床现场核查存在局限性, 研究者缺少参与国际多中心经验”等。同时, ODAC 还指出, 该中国药企在研发过程中存在“知情同意书没有及时更新”等“意料之外”的问题。该案警示药企应从更多的细节处关注临床研究中试验数据可靠性问题。

二. 知情同意书的更新

专家们在 ODAC 会议上质疑 ORIENT-11 的知情同意流程, 即研究中途, 申办方未就同类 PD-1 产品在中国获批的新情况在知情同意书中进行更新, 这一操作从时间点上影响了后续入组至少 80 例受试者的知情权, 进而引发专家们对该临床试验不遵守 GCP, 未能保障受试者的权利、安全和健康的担忧。

.....
如您需要了解我们的出版物,
请联系:

Publication@llinkslaw.com

¹ FDA says it had no input as companies developed checkpoint inhibitors in China: https://cancerletter.com/conversation-with-the-cancer-letter/20220204_1/

ODAC 会议中所质疑的知情同意流程缺陷有以下法律依据：

- (1) 根据《美国联邦法规》(CFR)第 21 篇第 1 章第 50.25 条关于“知情同意书要素”的要求，获取知情同意时应披露可能对受试者有利的适当的替代方法或治疗方案(如有)²。
- (2) 《Guideline for good clinical practice E6(R2)》第 4.8.2 条明确规定，“无论何时得到与受试者的知情同意可能相关的重要新信息后，提供给受试者的书面知情同意书和其他书面资料都应当进行修改。修改后的书面知情同意书和其他书面资料使用前都应当得到 IRB/IEC 的批准/赞成。如有与受试者继续参加试验的意愿可能相关的新信息，应及时通知受试者或受试者的合法可接受代表。该等信息的交流应当记录。”³

因此，ORIENT-11 未能满足在知情同意书中更新并告知受试者同类 PD-1 产品在中国被批准用于一线治疗的要求，而该等信息可能影响受试者参与临床试验的意愿，在一定程度上损害了受试者的知情权。

三. 多法域法律要求

ODAC 会议提及知情同意书问题虽令人略感意外，但也在情理之中。事实上，按照我国《药物临床试验质量管理规范》第二十三条“研究者获得可能影响受试者继续参加试验的新信息时，应当及时告知受试者或者其监护人，并作相应记录”；和第二十四条“知情同意书和提供给受试者的其他资料应当包括……(十六)有新的可能影响受试者继续参加试验的信息时，将及时告知受试者或者其监护人”，中国法也已对临床试验的知情同意更新内容提出类似要求。

尽管《药物临床试验质量管理规范》第二十三条和第二十四条已分别针对知情同意的实施和知情同意书的内容作出细致规定，但根据我们的观察，实践中仍有大量申办方和研究者未引起重视，临床试验中存在忽视知情同意管理、知情同意过程不规范、知情权相关侵权纠纷频发等问题。因此，药企无论在中国申请新药上市或赴美申报，在中国开展临床试验均应严格遵守《药物临床试验质量管理规范》中知情同意的所有相关规定。

此外，赴美申报的药企还应在知情同意书中提及以下《药物临床试验质量管理规范》尚未要求涵盖的细节性内容，包括：

- (1) 受试者决定退出研究的后果以及受试者有序退出的程序⁴；

² 21 CFR §50.25 (a)(4): A disclosure of appropriate alternative procedures or courses of treatment, if any, that might be advantageous to the subject.

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-50>

³ ICH-GCP E6(R2) 4.8.2: The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the subject's consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB/IEC's approval/favourable opinion in advance of use. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-clinical-practice-e6r2-4-step-2b_en.pdf

⁴ 21 CFR §50.25 (b)(4): The consequences of a subject's decision to withdraw from the research and procedures for orderly termination of participation by the subject.

- (2) 关于向受试者提供研究过程中产生可能与受试者继续参与的意愿有关的重要新发现的声明⁵;
- (3) 关于临床试验结果会在 <http://www.ClinicalTrials.gov> 网站披露的声明⁶。

CFR 对知情同意的免除情形也设置了较多前提条件，药企如需适用应重点关注。

总结而言，对于在中国进行的临床试验，申办方应首先严格对照《药物临床试验质量管理规范》第二十三条和第二十四条，完善知情同意书的告知内容并保持及时更新；其次需关注 GCP 和拟上市国家/地区的适用规定，且应注意：

- (1) 客观描述受试者的收益与风险，不对可能发生的不良反应或风险进行淡化，或夸大疗效，导致受试者产生不合理预期。
- (2) 建立知情同意管理系统，持续地、及时地更新知情同意书内容并安排重新签署，尤其是“其他可选的药物和治疗方案”及“新的可能影响受试者继续参加试验的信息”。
- (3) 区分不同民事行为能力的受试者建立区别化的、合规的知情同意签署流程。
- (4) 确保对知情同意的流程进行监查，及时查漏补缺。

四. 个人信息合规要求

由于临床试验一般采用编码方式实现患者数据脱敏，试验机构掌握着编码和患者识别信息的对应关系，必要时，试验机构能够对相关数据揭盲以进行识别。因此，该等脱敏数据构成《个人信息保护法》定义下的“去标识化”信息，需受到个人信息保护相关法律规制，知情同意书还应满足《个人信息保护法》中有关个人信息处理的“告知”和“同意”要求：

- (1) 药企作为申办方多数情况下构成个人信息处理者，应同样在知情同意书中披露名称和联系方式；
- (2) 临床试验涉及患者疾病诊疗相关的敏感个人信息，应告知处理该等信息的必要性以及对个人权益的影响，并取得单独同意；
- (3) 临床试验涉及向其他个人信息处理者(例如申办方、监管机构、医疗保险公司)提供个人信息，应告知第三方的名称、联系方式、处理目的、处理方式和个人信息的种类，并取得单独同意；
- (4) 临床试验涉及境外的合作方(例如 CRO)，或国际多中心临床试验涉及部署在境外的数据库，或向境外监管机构提交资料或发表论文，均可能涉及个人信息的出境，应告知境外接收方的名称、联系方式、处理目的、处理方式、个人信息的种类以及个人向境外接收方行使本法规定权利的方式和程序等事项，并取得单独同意；
- (5) 应根据实际情况说明受试者如何行使其访问、更正、删除个人信息的权利，受试者退出研究后如何处理其个人信息。

⁵ 21 CFR §50.25 (b)(5): A statement that significant new findings developed during the course of the research which may relate to the subject's willingness to continue participation will be provided to the subject.

⁶ 21 CFR §50.25 (c): When seeking informed consent for applicable clinical trials, as defined in 42 U.S.C. 282(j)(1)(A), the following statement shall be provided to each clinical trial subject in informed consent documents and processes. This will notify the clinical trial subject that clinical trial information has been or will be submitted for inclusion in the clinical trial registry databank under paragraph (j) of section 402 of the Public Health Service Act. The statement is: "A description of this clinical trial will be available on <http://www.ClinicalTrials.gov>, as required by U.S. Law. This Web site will not include information that can identify you. At most, the Web site will include a summary of the results. You can search this Web site at any time."

结语

FDA 在新药申报中历来关注原始数据取得的真实性和可靠性、数据存储及传输管理合规等问题。中国创新药的出海之路漫漫，除业内诟病已久的数据造假、低质量复制等问题外，此次 ODAC 会议的专家意见，提示企业应注重数据可靠性和完整性、实施有效的知情同意、药物的本土人群和医疗实践适应性、研究者的国际多中心临床试验研究能力等问题。

新药研发靠实力说话、靠数据说话。以本文所点出的知情同意瑕疵为例，受试者的知情权无法得到保障，会直接影响知情同意的有效性、试验数据的有效性，这使得知情同意的瑕疵成为一棵“Poisonous Tree”。在各国纷纷考虑推动临床数据互认，促进发展多国平行审查计划的浪潮中，中国创新药能站上国际舞台固然需要技术研发力量，但离不开各项试验操作细节的妥善落实。

如您希望就相关问题进一步交流，请联系：



潘永建
+86 21 3135 8701
david.pan@llinkslaw.com

如您希望就其他问题进一步交流或有其他业务咨询需求，请随时与我们联系: master@llinkslaw.com

上海

上海市银城中路 68 号
时代金融中心 19 楼
T: +86 21 3135 8666
F: +86 21 3135 8600

北京

北京市朝阳区光华东里 8 号
中海广场中楼 30 层
T: +86 10 5081 3888
F: +86 10 5081 3866

深圳

深圳市南山区科苑南路 2666 号
中国华润大厦 18 楼
T: +86 755 3391 7666
F: +86 755 3391 7668

香港

香港中环遮打道 18 号
历山大厦 32 楼 3201 室
T: +852 2592 1978
F: +852 2868 0883

伦敦

1/F, 3 More London Riverside
London SE1 2RE
T: +44 (0)20 3283 4337
D: +44 (0)20 3283 4323



www.llinkslaw.com



Wechat: Llinkslaw

本土化资源 国际化视野

免责声明：

本出版物仅供一般性参考，并无意提供任何法律或其他建议。我们明示不对任何依赖本出版物的任何内容而采取或不采取行动所导致的后果承担责任。我们保留所有对本出版物的权利。

© 通力律师事务所 2022