

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

关于科学、规范、有序地开展新型冠状病毒肺炎 相关临床试验的建议

陈峰¹ 郝元涛² 张志杰³ 唐金陵⁴ 夏结来⁵ 詹思延⁶ 赵杨¹ 杜志成² 魏永越¹
沈思鹏¹ 姜庆五³ 李立明⁶

¹南京医科大学 211166; ²中山大学, 广州 510080; ³复旦大学, 上海 200032; ⁴广州市妇女儿童医疗中心 510623; ⁵空军军医大学, 西安 710032; ⁶北京大学 100191

通信作者: 姜庆五, Email: jiangqw@fudan.edu.cn; 郝元涛, Email: haoyt@mail.sysu.edu.cn; 唐金陵, Email: tangjinling@gwcmc.org; 李立明, Email: lmlee@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.004

An urgent call for raising the scientific rigorousness of clinical trials on COVID-19

Chen Feng¹, Hao Yuantao², Zhang Zhijie³, Tang Jinling⁴, Xia Jiela⁵, Zhan Siyan⁶, Zhao Yang¹, Du Zhicheng², Wei Yongyue¹, Shen Sipeng¹, Jiang Qingwu³, Li Liming⁶

¹Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ³Fudan University, Shanghai 200032, China; ⁴Guangzhou Women and Children's Medical Centre, Guangzhou 510623, China; ⁵Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; ⁶Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Jiang Qingwu, Email: jiangqw@fudan.edu.cn; Hao Yuantao, Email: haoyt@mail.sysu.edu.cn; Tang Jinling, Email: tangjinling@gwcmc.org; Li Liming, Email: lmlee@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.004

最近,一批卫生统计学与流行病学工作者在网上讨论我国新型冠状病毒肺炎流行态势时,就目前国内开展的新型冠状病毒肺炎的临床试验发表了各自看法,并经讨论达成以下共识。

截至2020年2月22日10:00,在中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)注册的以COVID-19为题目或疾病名称的各类研究已经多达200项。其中,治疗性临床试验139项,诊断性研究9项,观察性研究44项,其他类型研究8项^[1]。

参与讨论的专家认为,针对新型冠状病毒肺炎的严重疫情,为更好地预防和救治,应积极支持诊断性研究与有关流行病学和疾病临床特征观察性研究。如果是为了评估治疗效果而进行临床试验,则需要谨慎,因为目前阶段,是病例积压最多、临床最困难的时候,是降低病死率、提高治愈率的关键时刻。要尽量避免对临床救治的干扰,避免增加临床工作的负担,除非认为是十分重要的研究。

在临床试验中,若以轻症患者作为临床研究对象,应当以治愈率或重症转化率为主要疗效指标。根据目前资料看,轻症患者治愈率可达90%以上,

如果试验药物能将有效性提高到95%,则每项试验需要近1 000例知情同意者参与;如果采用重症转化率,湖北地区的重症占比不超过20%,如能降低5%是非常好的治疗了,如此同样需要800~1 000例患者参与研究。如果选择重症患者作为研究对象,应当以病死率为主要疗效指标,根据目前资料看,初诊为重症的患者病死率为6%,如果试验药物能将病死率降低50%,理论上则每项试验至少需要800例重症患者参与。目前专家发现,有些研究的样本量明显不够,可能因把握度不足而难以获得预期结论。而如果100多项研究都满足样本量要求,显然不可能有这么患者。事实上,研究的数量还在增加。

如果所开展的试验没有高质量的研究设计,如样本量不足,对照组的选择不合理,分组的随机化与遮蔽执行不严格,疗效指标的评价标准不客观,加之数据的完整性、真实性保障不充分,那么这些临床研究就难以提供高质量的有效性和安全性证据,使得受试患者、研究者和管理部门的努力付诸东流。

目前有一种观点,认为在抗疫如此紧张繁忙的非常时期,无需这么严谨、操作上也有困难的设计,可以在样本量和试验设计上作些让步。这些想法也许初衷是好的,但后果往往是得不出可靠的结论,也就是对患者不负责任。SARS时期我们有了足够的教训,不能再犯这类错误。治疗无效不等于没有副作用,尤其是在这个时候,不允许将无效药物的风险转嫁给患者。

因此,参与讨论的专家呼吁:

1. 研究者需要自律,严谨科学地设计临床试验,避免利益冲突。越是在困难的时候越是要坚守循证医学的底线,一切为患者康复着想,一切为了让疫情得到有效的防控出发。

2. 临床试验必须经过研发单位正常的伦理审查,如果在异地开展临床试验,其方案必须经异地的卫生行政部门审核备案,异地卫生行政部门有监督实施的义务与权力。

3. 临床试验设计必须坚持随机、对照、重复的基本原则,尽量采用客观指标,尽可能使用盲法评价,

并遵循临床试验统计学指导原则,避免仓促分析导致错误结论。

4. 在临床试验没有结束时,课题组不应该发布未经审核的研究结果,一是避免对研究结果的解释引入偏倚,二是避免媒体过度炒作影响公众对研究的期待。

5. 此时更需要国家与地方行政部门加强管理,相关政府管理部门应该科学、规范、有序地组织此类研究,呼吁有关部门应该实地现场检查、督导与调研。

6. 治疗新型冠状病毒肺炎药物的疗效应该由权威部门发布,建议媒体谨慎报道基于个案的、缺乏对照的药物疗效。研究者向公众宣称治疗效果时,应同时公布有关研究的设计和 Related 数据,接受科学与公众监督。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 中国临床试验注册中心.(2020-02-22)[2020-02-23].http://www.chictr.org.cn.

(收稿日期:2020-02-23)

(本文编辑:王岚)

中华预防医学会流行病学分会第八届委员会组成人员名单

(按姓氏笔画排序)

| | | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 顾 问 | 刘天锡 | 汪 华 | 陆 林 | 姜庆五 | 贺 雄 | | | | |
| 名誉主任委员 | 李立明 | | | | | | | | |
| 主任委员 | 詹思延 | | | | | | | | |
| 副主任委员 | 叶冬青 | 冯子健 | 何 纳 | 何 耀 | 沈洪兵 | 胡永华 | | | |
| 常务委员 | 王 岚 | 王子军 | 王全意 | 王素萍 | 代 敏 | 吕 筠 | 朱凤才 | 江 宇 | |
| | 许国章 | 李立明 | 李亚斐 | 杨晓明 | 杨维中 | 吴 凡 | 吴先萍 | 汪 宁 | |
| | 张建中 | 陈 坤 | 赵根明 | 胡志斌 | 段广才 | 俞 敏 | 施小明 | 唐金陵 | |
| | 曹务春 | 谭红专 | | | | | | | |
| 委 员 | 丁淑军 | 么鸿雁 | 王 蓓 | 王建明 | 毛 琛 | 仇小强 | 方向华 | 田文静 | |
| | 白亚娜 | 吕 繁 | 庄贵华 | 刘 玮 | 刘运喜 | 刘雅文 | 刘殿武 | 许汴利 | |
| | 孙业桓 | 苏 虹 | 李 琦 | 李文庆 | 李石柱 | 李佳圆 | 杨西林 | 杨敬源 | |
| | 吴尊友 | 吴寰宇 | 邱洪斌 | 余宏杰 | 张 本 | 张 军 | 张卫东 | 张毓洪 | |
| | 陈可欣 | 陈维清 | 邵中军 | 欧剑鸣 | 周宝森 | 官旭华 | 孟 蕾 | 项永兵 | |
| | 赵亚双 | 胡东生 | 施 榕 | 姜 勇 | 姜 晶 | 袁 萍 | 贾存显 | 贾崇奇 | |
| | 高立冬 | 郭卫东 | 郭秀花 | 曹广文 | 梁 娴 | 寇长贵 | 彭 霞 | 韩秀敏 | |
| | 程锦泉 | 程慧健 | 曾小云 | 雷立健 | 蔡建芳 | 缪小平 | 潘 安 | 戴江红 | |
| | 魏文强 | | | | | | | | |
| 秘书长 | 王 岚 | | | | | | | | |
| 秘 书 | 余灿清 | 李银鸽 | | | | | | | |