

研究計畫之利益衝突規範與管理

台北馬偕紀念醫院
韓志平 MD，PhD

- 一、歷史背景
- 二、台灣經驗ING
- 三、COI 定義
- 四、COI 種類
- 五、COI 的處置
- 六、IRB經驗
- 七、結論

一、歷史背景

學界研究資金來源

- 研發成本增加、高度仰賴外來資金
 - 公共領域：政府、公部門、公立大學與公立研究機構
 - 市場：產業界

美國經驗 (1980)

美國政府鼓勵進一步與產業界合作，將聯邦贊助的研發成果在美國本土予以商業化，專利權不需歸屬於聯邦政府

1. **Bayh-Dole Act**：針對政府出資補助或委託的研究計畫，學術機構所屬人員的研發成果可分享成果與專利
2. **Stevenson-Wydler Act**：政府提供國家實驗室、人員、設備，與私人企業及學術機構間共同合作研究之法律基礎

- FDA暫停基因治療臨床研究

- FDA調查發現

1. 研究人員隱瞞之前發生的兩個SAE
2. 研究人員隱瞞之前的動物試驗曾經造成動物死亡
3. 受試者肝功能明顯不佳，但仍被勉強納入
4. 同意書中，未充分告知研究的風險
5. 研究人員及批准相關試驗的賓州大學醫學院主管，本身就是發展相關技術的商業公司的大股東或專利權人 (COI)

二、台灣經驗

科學技術基本法 (1999, 2017六月)

- 生物醫學運用在生技醫藥領域，積極進行產學合作研發技術創新。→ 自**2017**年全面翻修，逐步鬆綁及完善配套措施

完成**(1)**政府科學技術研究發展成果歸屬及運用辦法；**(2)**從事研究人員兼職與技術作價投資事業管理辦法；**(3)**科技部科學技術研究發展成果歸屬及運用辦法等配套子法修正，→突破瓶頸，對**研究人員、技轉人員及學研機構**三方，更有利於投入，並促成科研成果的商業化。

生技新 (醫)藥產業發展條例 (2007, 2016, 2020)

- **商業化、造福社會**：政府應該建立好的制度，提供研究人員優質且完善的產業化環境，**透過清楚的法律界定和運作程序**，鼓勵並保護有能力將科技成果產業化的研究人員，免於在過程中觸法。→**避免浩鼎案爭議重演**

2020-07-08政府宣布：原訂今年(2007-2021)落日，**再延長10年**到2031年，且適用範圍也從原先的**新藥、高風險醫材、動植物用藥、再生醫療、精準醫療**，擴大到**數位醫療和國家策略生技產品**等七大項目。

- 已獲政府補助之發明，是否仍有給予專利的必要？
- 允許私人對公共資金補助而研發的技術成果取得專利，形同社會對同一發明給付兩次價金 (**pay twice**)？

COI 議題，值得探討！

- 病人是否清楚自己在無意之間已被當作研究或試驗對象？
- 藥廠是否可能會希望研究者盡可能做出對其產品有利的研究結果？
- **利益衝突**等外在影響力，是否損及學術研究正確性 及獨立自主性？

※與生俱來，不可能消滅，但需要管理。

三、COI 定義

主要利益：研究對象(受試者)

- 由該試驗可能獲得**直接好處**，生理上、心理、社會上。科學知識的進展或未來救治其他類似病患等，具有潛在實質效益。**(promoting and protecting the scientific integrity & the welfare of patients)**
- 在適當的及安全防範下，將受試者可能發生**傷害**機率降至最低**(Minimized)**且合理**(Reasonable)**，還需給受試者最好的關懷、照護、與補償。

次要利益：財務 & 非財務(名 & 利)

- **財務利益**：主持人費、對價酬勞、演講費、顧問費、助理費、版權、版稅、介紹傭金、專利權、出國開會由廠商提供全程招待，包括商務艙以上免費機票及**VIP**等級待遇，其它類型的酬勞，甚至商業回饋、股票或回扣等。
- **非財務利益**：的同儕尊敬、職位、聲譽、教職、晉升、著作、獎項等。

Thomas Bodenheimer, Practicing general internist, UCSF , 2000

- There is **nothing intrinsically wrong** with COI; they are virtually ubiquitous in clinical drug trials because so many trials are funded by the manufacturer of the product being studied. (本質沒錯)
- The problem is less COI itself; the problem is that COI may be a risk factor for (易造成) **scientific misconduct.**

- 學術機構扮演很重要的角色，因為學術機構的學術聲譽和學術良知就好像「王后的貞操」一樣，不容懷疑。但近年來，生技公司的介入卻大幅改變了這個現象，生技公司對大學研究的投資帶來什麼影響？
- 令人擔憂的問題是：醫師是否會假藉「治療之名」去隱藏其「追求研究利益之實」，而要求病人接受不必要或不正確的抽血檢驗或治療，以方便自己取得研究所需的樣本或資料？

四、COI 種類

Individual Conflict of Interest in Clinical Research:

- Attending physician charged with clinical care to be in the best interests of that patient

(Physician vs. Patient)

- Investigator in clinical research, charged (usually under formal regulations) with conduct that must conform to the trial protocol and general principles of “good clinical practice” (GCP) and to be in the best interests of the subject in the clinical trial.

(Investigator / sponsor vs. Participants)

- 在醫病關係中，病患信賴醫師，醫師對病患在法律上負有忠誠執行業務的義務，必須為病人謀求最大利益，以治癒病人之疾病為最終目標。
- 在臨床試驗中，醫師只需遵守人體試驗準則，在病人利益與試驗、研究等利益之間取得平衡即可。
- 醫師(研究者) 的利益，可能與受試者的利益發生衝突，醫師(研究者)在法律上具有資訊揭露的義務，必須向「**IRB**」或「**COI**委員會」揭露並獲得核准；另一方面，也必須向受試者告知各種相關事項(告知範圍**???**)，並取得病患同意。

Institutional Conflict of Interest (ICOI) in Clinical Research:

- Any **undue influence** that is placed on IRB members, research administrators, coordinators or others involved in research by senior administrators or influential investigators to **inappropriately deal with** a research study or give such a study favorable treatment contrary to institutional policy or regulations.
- 引進外部資金，機構須有相對財務實力，仍具「主導」能力，勿被牽著走

- 臨床試驗是一個強大的工具，使用時必須小心；臨床試驗讓研究者在病人身上測試生物學的學說，具有改變治療標準的潛能，帶來的巨大經濟效益。
- 發表在高水準的醫學雜誌，執行優良的臨床試驗，可讓藥品或醫療器械被核准上市銷售，對資助研究的研發廠商，可能帶來巨大的商業利益，所以臨床試驗必須小心規劃、執行和利用。

- 2017年底，美國心臟協會（AHA）和美國心臟病學會（ACC）共同發布的高血壓防治指南，全世界的CV醫生傻眼：用了二十多年的高血壓門檻**140/90mmHg**，被下調到了**130/80mmHg**。
→ 世界各國並未隨之更新的指南，被質疑COI

US高血壓患者從7000萬猛增到1.05億，差不多1/2成年人是患者。（※依據臨床試驗**SPRINT**，降壓組的心血管風險相對下降了**27%**，但**更多的用藥**，**更頻繁的併發症**，數以萬計，都是要付出的代價→質疑：未區分“高風險群**vs.** 全人口”）

Lexchin BMJ (2003)：藥廠贊助的臨床試驗綜合分析，經常對產品有利；

Nielsen JAMA (2003)：藥廠贊助的臨床試驗結論，經常傾向正面推薦試驗藥物作為治療的選擇。

- 就倫理道德而言，自願參加臨床試驗的病人，是抱持利他的公德心，獻身於提升治療水準的研究，所以如果臨床試驗只是為讓某種藥品上市牟利而執行，是對臨床研究的愚弄和濫用。
- 資助研究的研發廠商，常強勢介入臨床試驗各階段的運作，只發表有利的結果，隱藏不利的數據。 ---

五、COI 的處置

- Training / Awareness
- Self Compliance
- Professional regulations
- Government regulations
- Disclosures / Action of the Sponsors

Government regulations

- **FDA Financial Disclosure Regulation** (FDA 3454, 3455)
- **Significant equity interest** : any equity interest(股權) exceeds \$50,000 during the study and for 1 year following completion.
- **Significant payments**: > \$25,000, exclusive of the costs of conducting studies, during ---and for 1 year following ---.

- **美國國會1977** 美國境外反貪腐法案(Foreign Corrupt Practices Act， 簡稱**FCPA**)。
- **US 42 CFR 50,45 CFR 94， 1995 PHS/NIH COI規範**：若研究人員與贊助單位，一年內有超過10,000美金的金錢往來或獲得5%的公司股權---事前 Disclosure 來源與用途、關聯性。**2011修正**，更嚴謹、加重機構責任 --- 下修為**5,000美元**，**30**天內需主動向機構通報，而機構在**60**天內需主動向 PHS/NIH 通報。

The US Physician Payment Sunshine Provision in Health Care Reform: Deadline 2013

- Sponsors need to post the information (ex: the receiving PI's name, address, and national provider identifier; and the value, date, form and nature of the payment) on a public website, annually. **Payments related to clinical trials --- new products are allowed a publication delay of 4 years or until product approval, --.**
- For each failure to report, fines of up to **\$10,000 - \$150,000** will be applied, annually. For each knowing failure to report, fines of up to **\$100,000 - \$1,000,000** will be applied, annually.

Sponsor's Disclosures / Action :

- Pfizer's disclosures include payments to U.S. practicing physicians and other health care professionals for ---, as well as to PI and institutions for Phase I-IV clinical trials sponsored by Pfizer.
- Pfizer is reporting payments to major institutions for ongoing clinical trials and to PI and all other entities for trials begun on or after July 1, 2009.

- 美國2013年起規定，藥廠必須申報提供給醫師的利益，過去五年間，110萬醫師中，有68萬(2/3最少接受一次接受藥廠提供利益(金錢)，其中至少一半(32萬)每年都接受最少一次藥廠提供利益；多次經常持續(**consistent**)接受藥廠提供利益者，效果比單次者好，有助於藥品行銷。
- Propublica還報導，近五年，有數千位醫師每年接受超過10萬美金的利益；其中有2500位超過50萬美金，有700位超過百萬(**millions**)美金，這些尚不包括專利權費用(**royalties**)。
- 廠商認為：這種提供利益給醫生的作法，公開透明，合理合法，未來還會繼續下去。→ 執行五年初步成果，看來原先立法目的預期之警惕效果，似乎仍有一段距離。

2013年 赫爾辛基宣言

- 第22條、...計畫書中應包含...經費來源、贊助者、服務單位機構、其它潛在利益衝突、給予研究對象的誘因、研究對象若因參與此研究而遭致傷害時 可獲得的治療及／或補償。
。 ...
- 第26條、...知情同意...須充份告知研究之目的、方法、經費來源、任何可能的利益衝突、研究者所屬單位機構、該研究可預見的效益及可能伴隨的潛在風險與不適、 ...

- 2018年9月《紐約時報》Sloan Kettering (MSKCC) 乳腺癌首席醫療長(Jose Baselga)在2013-17年間發表的超過100篇論文中，**COI聲明有問題**。→他的論文中隱瞞了自己4年間接受多家藥340萬美元諮詢費，**在Lancet & NEJM等多篇論文，都聲稱 No COI**。→五天後，引咎辭職

※ COI聲明一般放在論文的最後，很多人在讀的時候估計都懶得多掃一眼.....但這次被曝光的問題絕非小事。**隱瞞的利益關係被公開，就意味著專家發表的許多學術觀點，都可能是「收入錢財，替人站台」性質的。**

IRB或COI委員會對COI議題的審查重點

- 主持人執行研究計畫，是否可能受COI影響？
- COI對研究風險的影響？與研究利益的衡量？
- 是否需要額外保護受試者的措施？
- 研究團隊的COI狀況，應向受試者揭露的程度？知情同意是否須完整含括？
- 是否需進一步迴避、減少、排除COI？

IRB或COI委員會對COI議題的審查意見

輕

重

- **ICF內容揭露**財務、身分、職務之COI議題，讓受試者充分理解後再決定是否參加？
- 自我**設置COI管控機制**，降低COI影響。Ex: 涉及COI人員之迴避，計畫主持人避免親自招募、執行知情同意程序，...等。
- 定期報告COI迴避之執行成效。
- IRB或COI委員會優先**稽核**，以利監督。
- 設立**DSMP及DSMB**。
- 請PI及研究團隊排除或**放棄顯著財務利益**、...等。

是否需向受試者揭露金額
(主持人費)？

- 受試者認知差異？可能不了解如何解讀或處理此資訊。
- 資訊可能引起受試者焦慮、對主持人(醫師)失去信任。

國內規範 (早期寬鬆、原則性，現在已進步)

- 醫療法**61**條: 醫療人員不得利用業務獲取不正當利益。
- 臺大醫院**2003**年: 台大醫院醫療人員行為規範。
- 衛生署與醫師全聯會**2006**年: 醫師與廠商關係守則。
- **IRPMA2007,2012**年: 藥品市場行銷規範自律公約。
- 法務部**2008**年: 公務員(含醫師)廉政倫理規範。
- **2011**年:人體研究法 (第六條、第九項)
- **2016**年，生技新藥產業發展條例 完成修法
- **2017**年，科技基本法完成修法

受試者轉介費

- **臨床醫師與研究者**追求的目標不必然一致。然一人兼備兩種身分的情形亦屬常見，故應採取適當的措施處理**可能出現的衝突**以維護病患福祉，包括揭露可能 --- 利害關係。
- 提供受試人選時 (Bonus payments for subject recruitment and finder's fees for subject referral)，不得收受 ； --- 。
- 醫師之研究所得 ---，應與未能行使臨床工作之收入相當，----
-。在受試者招募工作格外困難且費時的情況下，--- 額外津貼，以補償---，**為獎勵增加受試人數而設計的津貼給予辦法不被允許。**

六、COI (經驗)

人體試驗管理辦法（第八條） 98-12-14

審查人員有下列情形之一者，應即迴避：

- 一、為人體試驗計畫之主持人、協同主持人或委託人。
- 二、與主持人有配偶、四親等內之血親或三親等內之姻親或曾有此關係。
- 三、與人體試驗計畫委託人有聘僱關係。
- 四、其他經審查會認有利益迴避之必要者。

人體研究法治化

人體研究倫理審查委員會組織及運作管理 辦法 (第八條) 101-08-17

● 審查委員，遇有下列情形之一者，應即迴避：

- 一、為受審研究計畫或其子計畫之主持人、協同主持人或委託人；
- 二、與受審研究計畫主持人有配偶、四親等內之血親或三親等內之姻親或曾有此關係；
- 三、與受審研究計畫委託廠商具有聘僱關係；
- 四、有具體事實，足認有偏頗之虞；
- 五、其他經審查會決議應予迴避者。

Foreign Corrupt Practices Act 1977 (FCPA)

- In other words, FCPA **prohibits corrupt payments to foreign officials for the purpose of obtaining or keeping business.**

七、結論

管制「利益衝突」之理由與方式

- 確保科學誠實正確性
- 確保參與民眾的安全與權益
- 確保民眾與社會的信賴
- 避免研究主題和研究方向的不平衡發展

「迴避」與「揭露」是處理「利益衝突」的常用方式，但不僅限於此。有些時候，當事人需做更積極的處置（如：監督、出脫、減少、限制、禁止），以確保受試者的安全與權益，並維護社會大眾對於科學研究的信賴。

※ ※ 除弊 vs. 興利

摘自劉宏恩教授著作

- 醫師必須提高自己對利益衝突問題的敏感度，避免陷入利益衝突的糾葛
- 利益衝突有時無法完全避免，最好的方法是誠實揭露(申報)，並以理性思考方式尋求解決之道
- 一味合理化(**rationalization**)會導致自己陷入嚴重倫理缺失而不自知

摘自許正園主任講義

- 醫研部主管(promote institutional research)兼任IRB/EC主委(protect subject welfare)的責任衝突與利益衝突 (Conflict of Duty and Interest) ?
- IRB/EC是否該審理PI與sponsor的COI議題？ or 成立COI committee ?
- U.S. FCPA vs. TFDA (Big Pharma vs. IRBs)

致謝

演講內容摘自：

1. 劉靜怡教授、劉宏恩教授、邱文聰教授、蔡甫昌教授、黃懷蒂老師等著作、及公開之網路資源 (朱真一醫師等)。
2. **ICON Associate Director Miss Rachel Huang**、資策會孫世昌研究員、台中榮總許正園主任、三總李安榮教授、長庚謝燦堂副院長等。