

# 新冠肺炎紧急用药与遵循伦理规范的平衡机制探讨

李闪闪<sup>1</sup>, 张新庆<sup>2</sup>✉

(1. 西安医学院 马克思主义学院, 西安 710021;

2. 北京协和医学院 人文和社会科学学院, 北京 100005)

**摘要:** 首先剖析了新冠肺炎疫情防控中紧急用药与遵循伦理规范之间的冲突情形, 论证了超适应证用药所符合的伦理原则, 以及确保患者知情同意的重要性; 指出新冠肺炎患者的临床紧急救治应得到优先考虑, 但疫情中临床试验仍应遵循伦理规范。为获取科学证据, 随机对照试验设计并非唯一选择, 可选用适应性设计、真实世界研究等, 同时进行超适应证用药, 以便高效地满足治疗需求。为了更好地平衡满足紧急用药需求与遵循伦理规范之间的关系, 建议: 明确新发传染病中药物的紧急使用内容和授权机制; 加快新冠肺炎临床试验进程要以遵循伦理规范为前提; 建设统一的科学信息发布平台, 多途径保障公众的知情选择权。

**关键词:** 新冠肺炎; 超适应证用药; 临床试验; 紧急救治; 伦理规范

中图分类号: R18; B82

文献标识码: A

文章编号: 1674-4969(2020)03-0293-08

## 1 问题的引出

被 WHO 命名为“COVID-19”的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)主要通过呼吸道飞沫、密切接触、气溶胶等方式传播。截至2020年4月30日, 全国新冠肺炎累计报告确诊病例82874例, 累计死亡病例4633例。新冠肺炎疫情的“国务院联防联控机制”是一个系统工程, 它包括了疫情防控、医疗救治、科研攻关、舆论宣传、外事、后勤保障、前方工作等工作组, 明确职责分工, 形成了防控疫情的有效合力。

在这场史无前例的抗疫阻击战中, 国内外均没有针对新冠肺炎的特效药或疫苗。我国医务人员结合新冠病毒肺炎特点, 积极采取各种可行的治疗措施, 尤其是中西医结合的办法, 对不同症状的患者分类施救, 在实践中摸索与瘟疫做斗争的有效策略。与此同时, 国内外在积极开展核酸试剂盒研制、新药和疫苗研发。这是人类社会在

应对突发公共卫生事件一级响应中的必然之策。

根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》, 洛匹那韦/利托那韦、磷酸氯喹、阿比多尔等众多老药被推荐用于新冠肺炎患者的救治。

但是, 在与时间赛跑的关键时刻, 在公众对抗疫药物的迫切需求所造成的巨大社会压力下, 部分科研机构及科研人员操之过急, 公布了一些未经验证的研究结果。从2003年SARS时的板蓝根事件到抗击新冠肺炎中的双黄连闹剧都是典型例证。这种缺乏科学依据、浪费资源又对患者无益的做法是违反伦理原则的, 也得不到医患双方的认可。不过, 下列两种收治新冠肺炎患者的临床应对方式是否遵循了伦理原则, 就没有如此明确的答案, 而是存在着较大的伦理争议。

其一, 超适应证用药的合伦理性。国家经过慎重考虑和筛选正式推荐一些老药用于治疗新冠

肺炎, 这种做法的动机是善意的, 在相当多个体患者身上是有疗效的, 也有一定的科学和临床上的依据。但是, 一个不容忽视的冷峻现实是: 这些老药是否对新冠肺炎患者有效, 尚未得到科学上的确证。如果是在常规的诊疗活动中, 这种缺乏足够证据支撑的超适应证用药一定会受到同行的质疑, 也不会以卫生健康主管部门的名义加以推广应用。毕竟, 用没有明确证据的药物来治疗新冠肺炎患者, 既不符合医学原则, 也会在道德上受到质疑。显然, 超适应证用药是一种不得已而为之的急救章, 引发了广泛争论。

其二, 追求临床试验效率与遵循伦理规范之间的冲突。抗疫期间救治患者的迫切用药需求也催生了一系列新冠肺炎相关的临床试验, 疫情期间试验是否仍应遵循严格的科学试验设计引发了广泛热议。截至 2020 年 3 月 25 日, 在中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>), 仅以“COVID-19”作为注册题目进行检索, 就已检索到 514 项各类试验, 其中临床干预性研究 274 项, 突出的问题有样本量不足、对照设置不合理等科学性问题。这是在疫情期间开展紧急临床试验研究无法避免的问题, 为了科研效率而在一定程度上牺牲了研究质量。问题是, 出于疫情防控紧急应对的考虑, 在多大程度上可以偏离常规的科学试验设计要求及科研伦理规范? 如何平衡追求临床试验效率与遵循伦理规范之间的关系?

针对以上疫情期间为满足紧急用药需求而进行超适应证用药、有序开展临床试验而引发的伦理争议, 本文将分析论证疫情下超适应证用药的合伦理性以及如何合伦理地进行超适应证用药、疫情期间遵循严格的科学试验设计和评估试验社会价值的必要性、临床试验中如何将新冠肺炎患者的临床紧急救治置于优先地位, 以及如何平衡追求临床试验的效率与遵循伦理规范之间的关系, 并提出相关对策建议。

## 2 疫情应对中超适应证用药引发的伦理思考

### 2.1 超适应证用药及其伦理问题

“适应证”是指在国家药品监督管理局的规范要求下,《药品说明书》所规定的药品所适用的疾病范围、标准。上市药品均有明确的适应证。超适应证用药, 指医生把药品用于《药品说明书》中未包含的适应证的用药行为。如果药厂想要在药品说明书中添加适应证, 就需要严格设计的临床试验证实药品的有效性, 但试验过程需要投入巨大的金钱和时间。若无足够的商业利益可图, 药厂就可能没有足够动力去拓展药品的适应证范围。不少癌症、罕见病或顽固性疾病无标准治疗方法可选, 为此有些医生采用了超适应证用药方式<sup>[1]</sup>。例如, 有证据表明, 雷帕霉素可用于治疗结节性硬化症, 后者是一种无特效药的可遗传性的罕见病<sup>[2]</sup>。

超适应证用药的行为在国际上普遍存在。美国 160 种常见药品的 1.5 亿张处方中, 21% 的处方存在超适应证用药现象<sup>[3]</sup>。调查显示: 在我国北京、上海、广州、成都、沈阳、郑州等中心城市的明确诊断的 6092 张处方中, 贝伐珠单抗超适应证用药处方占比为 37.49%, 超适应证用药的次数呈逐年递增趋势<sup>[4]</sup>。针对超说明书用药(超适应证用药是超说明书用药中的一种类型), 全球有 7 个国家有相关的立法<sup>[5]</sup>, 印度是全球唯一禁止该行为的国家<sup>[6]</sup>, 目前我国没有相应的法律法规限定。

有争议的是, 尽管超适应证用药可能有临床疗效, 但缺乏系统的临床试验证据支撑, 从而无法确定超适应证用药的安全性剂量和有效性<sup>[7, 8]</sup>。在某些临床情况下, 超适应证用药可能会给患者带来不可接受的风险受益比。例如, 2010 年 9 月, 上海市第一人民医院发生多位患者因老年性黄斑变性、接受阿瓦斯汀(Avastin)眼内注射治疗出

现眼部不良反应事件,而注射用的阿瓦斯汀并没有治疗老年性黄斑变性的适应证<sup>[9]</sup>。

临床上忽略患者的知情同意进行超适应证用药明显违反伦理规范。超适应证用药的本质是医生的试验性用药行为,因为潜在的风险受益比不明确,患者的知情同意是必须的。《中华人民共和国药品管理法(2019修正)》第21条规定:实施药物临床试验,应当向受试者或者其监护人如实说明和解释临床试验的目的和风险等详细情况,取得受试者或者其监护人自愿签署的知情同意书,并采取有效措施保护受试者合法权益。医生应告知患者药品的使用为超适应证用药、药品可能带来的风险和受益、可供替代选择的药品等。临床上,很多医生将文献报道中的几例或者几十例临床有效的病案报道视为用药的科学依据,而忽视未加证实有效性的药物可能存在的风险,将超适应证用药等同于常规治疗,没有获得患者的知情同意,待伤害发生时则诱发了医疗纠纷。例如,某医生在治疗79岁女患者的慢性肾小球肾炎时使用了他克莫司胶囊,而该药品说明书的适应证中没有肾病综合征,因未向患者书面告知所使用的他克莫司胶囊为超适应证用药及其用药风险,患者去世后医生被告并被判承担相应赔偿责任<sup>[10]</sup>。

## 2.2 疫情中超适应证用药的合伦理性

在我国抗击新冠肺炎疫情中老药被紧急用于新冠肺炎的治疗现象普遍,由此就引发了超适应证用药合伦理性问题。以磷酸氯喹为例,磷酸氯喹是一个上市多年用于治疗疟疾的老药,其安全性已得到验证,研究发现氯喹具有广谱的抗病毒活性。同时磷酸氯喹作为试验药物在北京、广东的135例试验患者身上取得了不错的疗效,成为了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》的推荐用药,这是合乎伦理要求的。

不可否认,磷酸氯喹的推荐使用可减少新冠肺炎患者的恐慌情绪,有利于维护患者健康。面

对突发的新冠肺炎,临床上急需有效的治疗药物和病毒疫苗,传统的药物和疫苗研发周期较长,无法满足临床上的迫切需要。由于新冠肺炎病情进展迅速,急重症患者可能没有时间等待几个月,等到药物的新适应证获得批准。同时患者本已极度恐慌或心理压力巨大,若再拒绝为其提供有临床证据表明可能有效的药物,可能会加速患者的病情进展,进一步损害患者健康。而磷酸氯喹的使用可为患者提供希望,减少患者因无药可用而带来的恐慌情绪,维护患者心理健康。推荐使用磷酸氯喹亦可节约药物的研发成本。另外,已经上市的老药,其安全性已经得到验证,若体外细胞试验表明其可抑制病毒的复制,则可直接进入临床试验,能够节约前期药物研发的成本。

假如磷酸氯喹没有真实疗效,只因受到推荐,成为标准诊疗方法用药而可带来平抚患者心理恐慌的效用,那么推荐使用维生素C可能更好,因为适宜剂量的维生素C不会有任何副作用。如果磷酸氯喹仅仅具有因成为推荐用药而带来安慰的效用,磷酸氯喹的使用不可能合乎伦理。同样,为患者用药的目的是为患者的福祉,节约经济成本并不能为磷酸氯喹的使用提供伦理学辩护。

实际上,反对者拒绝为新冠肺炎患者提供磷酸氯喹的主要理由是为了避免大量患者接受明显不符合风险收益比的治疗而遭受伤害。而具有合适的风险受益比使磷酸氯喹的使用合乎伦理。磷酸氯喹是一个上市多年的老药,其安全性已得到验证。体外细胞试验表明磷酸氯喹可抑制新型冠状病毒的复制,这说明磷酸氯喹可能是有效的。而磷酸氯喹在北京、广东的135例患者身上的试验结果为磷酸氯喹的使用提供了临床研究证据。已有的研究结果合理地表明磷酸氯喹潜在的益处大于其潜在的风险,故磷酸氯喹成为紧急情况下的推荐用药是合乎伦理的。

疫情防控下我国诊疗方案中的超适应证用药类似于美国在突发公共卫生事件中的紧急使用授权。有人认为诊疗方案中的超适应证用药是拓展

性临床试验<sup>[11]</sup>。拓展性临床试验又称同情用药 (compassionate use) 或扩大使用 (expanded access), 指为解决药物注册前患者的临床需求, 对于患有严重或危及生命的疾病的患者, 在不能通过已上市药品或入组临床试验来得到有效治疗时, 可以申请在临床试验之外使用尚未批准上市的试验用药物<sup>[12]</sup>。拓展性临床试验通常可以用于单个患者或者中等数量患者 (通常少于 100 人), 但不适合用于突发公共卫生事件中数量庞大的患者群体。而紧急使用授权, 即在面对危及生命的急性传染病等国家紧急情况下, 且没有有效治疗时, 美国允许食品药品监督管理局批准在全国范围内进行超适应证用药<sup>[13]</sup>。2020 年 3 月 28 日, 美国食品药品监督管理局紧急批准医院使用磷酸氯喹对已入院的青少年及成年新冠肺炎患者进行治疗<sup>[14]</sup>。

### 2.3 超适应证用药中的知情同意

新冠肺炎患者在治疗中的知情同意至关重要。2013 年版《赫尔辛基宣言》第 37 条规定: 在个体患者治疗过程中, 经证实的干预措施不存在或其他已知的干预措施无效时, 如果根据医生的判断, 未经证实的干预措施有希望挽救生命、恢复健康或减轻痛苦, 那么在征求专家意见、征得患者或法定授权代表的知情同意后, 可以使用该干预措施。新冠肺炎患者有权知道超适应证用药的风险和受益, 以及针对此老药的国内临床试验开展情况, 这是患者自治的要求。缺乏关于超适应证药物使用和结果的信息可能使患者面临更高的用错药物、副作用和不必要的药物反应的风险。设想一下, 若所有的超适应证用药都无须进一步获取新冠肺炎患者的知情同意, 让患者习惯不加怀疑地接受这些他们误以为确证有效的老药, 将可能有多少老药 (藏药、中药、西药等) 未经评估却因医生或研究人员的私心而被错误超适应证使用? 而当这些老药被错误超适应证使用时, 患者将遭受极大伤害风险 (药物本身的风险

及延误治疗带来的风险)。以磷酸氯喹为例, 知情同意中重要的是, 在充分告知的基础上, 患者和医生讨论使用磷酸氯喹可能存在的风险, 并权衡利弊, 做出是否使用的选择。疫情中的超适应证用药虽有国家诊疗方案的支持, 但仍应尊重每一位患者的自主性, 而不应把新冠肺炎患者仅仅视为获得治疗数据或发表论文的手段。

疫情中, 新冠肺炎患者的同意治疗方式仍需深入思考。严重的新冠肺炎患者的特征在于发展为急性呼吸窘迫综合征, 其主要治疗手段为呼吸机的使用<sup>[15]</sup>。那么对于病情迅速恶化, 使用呼吸机的重型、危重型患者而言, 患者本人不太可能提供有效的知情同意, 医生如何获得他们的知情同意? 而此时患者的家属可能在遥远的村庄或也因受到感染而处在隔离之中。在埃博拉的流行中, 医生亦遭遇此类相同的知情同意困境<sup>[16,17]</sup>。患者的同意至关重要, 但在疾病爆发中, 疾病的迅速发展可能致使患者无法提供同意, 临床医生需要意识到在这些不同情境中需要不同的同意方式, 以此提高他们的应对能力, 有效地解决新冠肺炎患者的知情同意问题。

## 3 新冠肺炎临床试验引发的伦理思考

### 3.1 临床试验的科学性和社会价值

疫情期间提供治疗新冠肺炎有效用药的速度至关重要, 新冠肺炎相关的临床试验是必须进行的, 但一哄而上的临床试验带来诸多负面影响, 部分试验设计的科学性及其社会价值遭到质疑, 而部分有价值的临床试验招募不到足够的受试者。出于疫情防控紧急应对的考虑, 是否可以偏离常规的科学试验设计要求及科研伦理规范要求成为争论的热点。

合乎伦理的临床试验应以科学性设计为前提。目前有一种观点, 认为在抗疫特殊时期, 临床试验设计可以不那么严谨、科学, 以便快速推进试验进程而得到相关研究结果, 尽快为患者筛选到有效的干预措施。不可否认研究者的初衷也

许是好的,但其后果往往是得到不可信的结论,也就无法评估新冠肺炎患者所接受干预措施的安全性和有效性。这既与试验的初衷相违背,又让患者遭受试验风险,违背对患者不伤害的伦理原则,同时给临床工作量极大的一线人员增加了新的负担,造成疫情期间宝贵医疗资源的浪费。若误以为得到确证的干预措施进而推广到更大范围的新冠肺炎患者群体,将使新的受试者遭受潜在风险的同时,更可能延误病情。因此,无论是大多为“老药新用”临床试验的西医临床试验项目,还是中医临床试验项目,都应建立在科学的试验设计之上<sup>[18]</sup>。例如,样本量应满足统计学要求的最小受试者数量,设置合理的对照组,选取客观的疗效评价指标等。

遵循伦理规范也要求临床试验具有明确的社会价值。新冠疫情中,一哄而上的临床试验带来颇多负面结果。一方面,可接受临床试验的患者数量是有限的,大量无意义的临床试验可能占用受试者,而使真正可能有效的药物失去符合入组标准的受试者。因为很多试验的纳入标准是未经其他治疗或不在其他临床试验之中,这意味着符合试验标准的新冠肺炎患者在同一时间段只能加入一项临床试验。例如,在中国临床试验注册中心中一项“评价达诺瑞韦钠片联合利托那韦治疗新型冠状病毒感染患者的疗效及安全性的随机、开放、对照临床研究”,其纳入标准中要求“同意从研究药物首次给药起至末次给药后30日内不参加其他临床研究者”。另一方面,不必要的临床试验将不可避免地增加一线人员的工作负担,造成医疗资源不必要的浪费。有争议的是,SARS爆发期间曾出现未能将有限的资源引导/集中到组织良好、标准化、受控的临床试验中的情况,导致有价值的资源被误用到可疑的医疗实践中<sup>[19]</sup>。面对新冠肺炎疫情,临床试验应以当前患者的利益为核心,围绕着解决临床难题展开,如降低重症病死率、提高治愈率,避免不必要的研究,将节约的人力和物力用于救治每一个重症新冠肺炎

患者。

### 3.2 新冠肺炎患者紧急救治优先于安慰剂对照试验的科学价值追求

在个别新冠肺炎的临床试验中,确实使用了安慰剂对照,也就是说,部分受试者没有接受任何干预措施。按理,在临床试验中使用安慰剂对照能够更加客观准确地验证干预措施的真实医疗效果,但对已有标准治疗方法的临床试验中,安慰剂对照剥夺了受试者及时接受治疗的权力,将新知识的获得建立在损害受试者的健康权利基础之上,试验是得不到伦理学辩护的。根据2013版《赫尔辛基宣言》第33条,“一项新的干预措施的收益、风险、负担和有效性必须根据已证实的最佳干预措施进行测试,但当不存在已证实的干预措施,可以接受使用安慰剂,但必须格外慎重”。CIOMS/WHO的国际伦理准则中也有相似的规定。虽然目前尚无经四期临床试验证实治疗新冠肺炎患者的有效干预措施,但在实践经验的基础上,国家发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》已经取得了一定疗效。例如,磷酸氯喹的有效性在135例试验患者身上得到了初步验证等。在此基础上,如任由受试者的病情发展,考虑到轻型、普通型患者发展到重型患者后,病情进展迅速及其致死性,这明显不符合受试者权益,违背人体试验中受试者利益优先的原则。因此,随机对照试验中应在安慰剂对照中加入叠加设计(add-on design),即安慰剂和干预措施均添加在国家推荐的诊疗方案基础之上,以此尽量降低受试者可能受到的伤害,保证新冠肺炎患者的临床紧急救治需求。

### 3.3 遵循科研规律与紧急用药的平衡

即使在重大疫情下,临床试验必须遵循科学性设计的原则是毋庸置疑的,但关于临床试验是否应仅采用随机对照设计,仍值得探讨<sup>[20]</sup>。随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)是

研究人员将受试者随机分配到试验组和对照组的一种科学研究方法。它通过随机化分组、设置对照、及应用盲法等尽可能地消除试验中的各种偏倚, 评估试验组干预措施的安全性和有效性, 从而获得最佳的科学证据, 是评价临床干预措施的金标准。毫无疑问, 随机对照设计可确证临床干预的安全性和有效性, 但随机对照设计必须按原定计划进行试验的特性可能使试验略显低效。例如, 因干预效果比预想的疗效高, 可能试验数据已经能确证干预措施的有效性, 但因未达原定受试者数目, 试验仍继续进行的话, 则剥夺了对照组更早接受有效干预的权利, 不利于受试者健康的维护。以适应性设计 (adaptive design) 为例, 该方法可依据前期试验结果进行中期分析, 从而发现试验设计之初一些不合理的假设, 再及时调整后续试验方案, 缩短研究周期。同时, 部分研究可通过真实世界研究或回顾性分析来完成, 避免给一线临床医务人员增加工作负担。在抗击疫情过程中, 若采用灵活的试验设计, 则可更快地求证干预措施的有效性, 满足治疗需求。

重大疫情下, 新冠肺炎患者可以等待的时间是有限的。迫切的治疗需求促使研究者违背科研规律以追求临床试验的效率。不可否认, 很多患者的生命可能等不到某个干预措施被证实有效之时。但若不遵循科研规律, 未经试验, 而冒险直接将大量疗效可疑的干预措施随机运用到患者身上, 将有更多的患者遭受健康损害, 严重违背效用原则。为平衡突发重大公共卫生事件中的个人利益与群体利益, 既要按照临床试验固有科学规律开展研究, 又要在各个环节上加快临床试验进程, 同时对知情同意的新冠肺炎患者进行合乎伦理的超适应证用药, 尽快满足患者个人的用药需求。

#### 4 结论与建议

第一, 亟待明确新发传染病中药物的紧急使用内容和授权机制。新冠疫情防控下我国诊疗方

案中的超适应证用药类似于美国在突发公共卫生事件中的紧急使用授权, 是合乎伦理要求的。但针对超适应证用药, 目前我国没有相应的法律法规限定, 在面对突发重大公共卫生事件时, 超适应证用药的应急机制缺如。针对由新发传染病引起的突发重大公共卫生事件, 需要建立与之相适应的患者知情同意、伦理审查、动态监测不良反应/事件、风险控制的药物紧急使用授权机制, 以使患者在最短时间内获得具有合适风险受益比的药物治疗, 降低新发传染病给公众可能带来的健康损害, 平衡新发传染病紧急救治的需求。

第二, 加快新冠肺炎临床试验进程要以遵循伦理规范为前提。合乎伦理的临床试验应以科学性设计为前提, 同时应具有明确的社会价值。新发传染病爆发期间, 尽快开发新的疫苗或特效药是同病魔做斗争的利器。然而, 临床试验需要遵循固有的规律而不以人的意识为转移, 违背了科学原理和技术可行性的盲动, 只能事与愿违。可以说, 缺乏科学性、无价值的临床研究本身就违背了伦理上的不伤害和有利原则。为此, 多学科合作的研究团队可避免无社会价值、无叠加设计的安慰剂对照试验的发生, 为临床研究的组织、实施提供强大的后台支撑, 加快临床试验的进程。即便这样, 研究者也要赢得受试者的知情同意, 公正地招募受试者, 保障其合法权益, 并自觉接受伦理审查。

第三, 建设统一的科学信息发布平台, 多途径保障公众的知情选择权。尊重新冠肺炎患者的自主性要求在临床治疗或试验中保障患者的知情同意权。疫情期间, 不论是超适应证用药还是临床试验, 都要将“干预措施的研究进展”、“可供选择的干预措施”等信息告知患者。而患者群体庞大, 临床医生有限, 仅仅依靠医生, 患者可能无法及时获得充足的信息, 这可能延误其获得治疗或加入临床试验的时机。通过统一平台实时更新相关信息, 确保患者在医疗机构可便捷地获得此信息。这样既可拓展患者获取信息的途径, 又

可提升临床试验或超适应证用药等知情同意的效率,使医生有更多的时间投入到每一位患者的个体化紧急治疗之中。

## 参考文献

- [1] Saiyed M M, Ong P S, Chew L. Off-label drug use in oncology: A systematic review of literature[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(3): 251-258.
- [2] 韦川南. 老药新用需要绿灯[N]. *健康时报*, 2020-01-21(001).
- [3] 唐 蕾, 韦炳华, 何秋毅, 等. 超说明书用药的现状及其法律风险[J]. *中国药房*, 2014, 25(45): 4225-4228.
- [4] 陈昭燕, 田方圆, 徐 珽. 全国 6 大城市贝伐珠单抗超适应证用药现状分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(10): 661-666.
- [5] 闫 宏, 刘中国, 李 芳, 等. 超说明书外用药的伦理问题探析[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(12): 1785-1786.
- [6] Mudur G. Indian Medical Association wants off-label prescribing[J]. *BMJ*, 2004, 328(7446): 974.
- [7] Krzyzanowska M K. Off-label use of cancer drugs: a benchmark is established[J]. *J Clin Oncol*, 2013; 31(9): 1125-1127.
- [8] Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13[J]. *BMJ*, 2017, 359: j4530.
- [9] 刘俊宁, 胡晓翔, 沈正善, 等. 临床超适应证用药的法律责任问题[J]. *中国医院管理*, 2011, 31(11): 63-64.
- [10] 邓 斌, 洪晓丹, 姚秋燕, 等. 4 例超说明书用药致医疗纠纷的典型案例分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(1): 88-91.
- [11] 周吉银, 李红英. 2019 冠状病毒病疫情下拓展性临床试验的伦理审查挑战[J/OL]. *中国医学伦理学*, 1-7 [2020-03-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1203.R.20200306.0038.004.html>.
- [12] 孙宇昕, 魏芬芳, 冯霄婵, 等. 美国临床试验用药物扩大使用制度沿革与发展[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(16): 1880-1886.
- [13] Singh J A. Humanitarian access to unapproved interventions in public health emergencies of international concern[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(2): e1001793.
- [14] 夏训明. 美国 FDA 紧急批准硫酸羟氯喹和磷酸氯喹用于治疗 COVID-19[J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(2): 276.
- [15] Zareifopoulos N, Lagadinou M, Karela A, et al. Intubation and mechanical ventilation of patients with COVID-19: what should we tell them?[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2020, 90(1).
- [16] Schuklenk U. Future Infectious Disease Outbreaks: Ethics of Emergency Access to Unregistered Medical Interventions and Clinical Trial Designs[J]. *Dev World Bioeth*, 2016, 16(1): 2-3.
- [17] Landry J T, Foreman T, Kekewich M. Reconsidering the ethical permissibility of the use of unregistered interventions against Ebola virus disease[J]. *Camb Q Healthc Ethics*, 2015, 24(3): 366-369.
- [18] 陈 峰, 郝元涛, 张志杰, 等. 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[J]. *中华流行病学杂志*, 2020(3): 301-302.
- [19] Papadimos T J, Marcolini E G, Hadian M, et al. Ethics of Outbreaks Position Statement. Part 1: Therapies, Treatment Limitations, and Duty to Treat[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(11): 1842-1855.
- [20] Agrawal S, Vamadevan P, Mazibuko N, et al. A New Method for Ethical and Efficient Evidence Generation for Off-Label Medication Use in Oncology (A Case Study in Glioblastoma)[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 681.

## Exploring the Mechanisms to Balance COVID-19 Emergency Drug Use and Compliance with Moral Norms

Li Shanshan<sup>1</sup>, Zhang Xinqing<sup>2</sup>✉

(1. Department of Marxism, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China;

2. School of Humanities and Social Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

**Abstract:** This study analyzes the conflicts between emergency drug use and ethics in the prevention and control of COVID-19. It demonstrates the ethical principles that the use of drugs for unlabeled indications conforms to, and the importance of ensuring informed consent. Clinical emergency treatment of COVID-19 patients should be given priority, but clinical trials in epidemic situations should still follow scientific principles. To obtain scientific evidence, the design of randomized controlled trials is not the only option. Methods such as adaptive design and real-world research can be used. Using drugs for unlabeled indications can efficiently meet treatment needs. To better balance the need for emergency drug use with moral norms, the authors suggest the following: the urgent uses of drugs and authorization mechanisms for emerging infectious diseases should be clarified; accelerations of clinical trials for COVID-19 treatments should be based on compliance with ethical norms; and a unified scientific information publishing platform should be built, to protect the informed choices of the public (in various ways).

**Key Words:** COVID-19; using drug for unlabeled indication; clinical trial; emergency treatment; moral norms