臨床試驗研究方法介紹

國家衛生研究院

生物統計與生物資訊研究組

熊昭

臨床試驗之設計

- 平行設計(Parallel design)
- 交叉設計(Crossover design)
  - 需考慮試驗期間疾病之變化
  - 慢性病適用否？
  - 提早退出之影響如何？
  - wash out period？
  - carry over effect？

臨床試驗之設計

- 隨機分派(Randomization)
  - Permuted block randomization 是常用的方法
  - Stratification (by hospital, by prognostic factor; no more than 3 factors) to achieve balance in two arms.
  - Centralized randomization
  - Random number generating (seeds)
- 盲性 (Blinding):
  - 三盲、雙盲、單盲、開放式
  - 反應評估者應 blinding
- 對照組 (control arm):
  - 安慰劑 (placebo) 對照，活性對照 (active control, dose comparison)
- 回溯性對照，觀察對照

Schema & Schedule

時間表

給藥前	治療中	治療後
	(頻率)	

- 療效評估項目
- 安全性評估項目
- 實驗室檢查項目

資料之品質管制

- 要求試驗之精確，一致性；資料之完全，可靠。

  Protocol ⟹ Raw data (Source documents) ⟹ Case report form (個案報告表) ⟹ Report

- Validation, Monitor

  Audit

  Inspection

- 若有任何改變 (inclusion/exclusion criteria, sample size analysis……, 在 break code 之前) 都應說明

  其他如

  - 排除條件：安全上考量、實際的考量
  - 試驗長短、可行性之考量

Major Principles in Clinical Trials

- Minimizing bias
- Maximizing precision

Identify possible sources of bias.

Are the trial results robust relative to these bias?

試驗目的及主要變數

- 試驗的目的：清楚在計劃書中敘述特定之目標以及相應的檢定假設
- 清楚敘述重要臨床療效指標：
- 判定標準是否有明確界定？反應之評估是否會有bias？
- 特別對類別反應資料(categorical data)要弄清如何分類，例如用量表將臨床反應嚴重程度量化.

試驗目的及主要變數

- 最好只有一個主要變數(Primary variable).
- 若有好幾個目標(multiple endpoints, 如多重療效、重複測量), 須考慮用適當統計方法來調整 type I error probability,例如 Bonforoni procedure。若是重複測量，也可轉換成單一值，如用幾次測量值之平均，特定時間之測量值或治療最後之測量值等。
- 若用替代變數 (surrogate variables)，要注意其所得結論與 clinical outcome 間之關係。
- 對重要療效指標，報告中應有各組平均數、標準差、中數、最大值、最小值、信賴區間 (confidence interval) 等，以及組間差異之 confidence interval, P-value 等，盡量以圖表表示。

Multicenter Trials

- Similarity among centers
  - 所有試驗程序是否都有標準化？
  - 實驗室檢查 (centralized)
  - 臨床反應評估
  - 臨床治療給藥細節：如藥品、給藥方式、途徑、計量、間隔、時間等，concurrent medication 也要紀錄。
- Center-Treatment Interaction
  - 每家 center 病人數如何？
  - 每家 outcome 是否有不同？可 test for main effects，如有不同，解釋之。
  - 但若各家醫院之病人數差異大，則估計 center-treatment interaction 並不實際。

Equivalence Trials

- Equivalence margins should be pre-specified and clinically justified.
- Use of confidence intervals.

Sample Size

- “The number of subjects in a clinical trial should be large enough to provide a reliable answer to the questions addressed, but should also be the minimum necessary to achieve this aim.”
  - 統計考量
  - 臨床考量
  - 實際考量
  - 參考文獻
  - 若非統計學的考量，應注意試驗結果解釋之適當性
- 檢定假設
  - α=5%　β=20%, 10%
  - 統計檢定力(powder=80%, 90%)
  - 統計方法
  - 根據的估計值(expected treatment difference)有臨床意義否？

Interim Analysis

- Plans for interim review of data should be developed in advance.
  - 次數、方法、提早結束所用之統計方法均應記載於計劃書中。
- Confidentiality affirmed.
- Data Monitoring Committee.

Analysis Sets

1. “Intent-to-treat” analysis
   - all randomized subjects (只要有數據就納入)
   - may exclude those who never received treatment and/or those with no follow-up data
2. Per protocol analysis
   - completed major amount of protocol
   - follow-up measurements available
   - no major protocol violations

➢ Potential bias as a result of exclusions and/or imputation should be considered.

Missing Values and Outliers

- Influence of outliers should be explored and sensitivity analysis may be done.
- There is no universally accepted approach of dealing with missing values.
- Modeling
  - LOCF
- 分辨 Missing value 與 0

統計分析方法

- 變數型態
  - Continuous variables:如血壓…….
  - Categorical variables:如感染症反應之分類
  - 反應時效：“存活”分析，生命表分析

統計分析方法

- 所用統計方法是否恰當？資料是否滿足該方法關鍵性之假設？
  - 該方法是否robust？
  - 結論有否bias？
  - P-value是單尾或雙尾
  - Outcome by hospital
  - 用圖表比較
- Data transformation
  - Should prespecify intent to analyze transformed data(是否必要？)
  - Should consider clinical interpretation

臨床療效評估結果

- Use of P-values
- Accompany with confidence intervals
- Report precise P-values rather than ”P<0.05”
- Clarify one-vs two-sided test and prospectively justify one-sided tests
- Adjustment of P-values for multiplicity

共變數的調整(Adjustment for covariates)

- Methods of accounting for potential influence of covariates should be pre-specified.
- When no covariates with clear prognostic value are known it may be to designate the unadjusted analysis as primary.
- Subgroup analysis should be considered exploratory.

Baseline Information

- 試驗族群的基本統計數據
  - 人數、年齡、 性別
  - 體重、腎功能、 肝功能等
  - 疾病嚴重程度，PS
  - 臨床病史
  - 疾病預後因子等
- 迴歸分析-adjustment for covariates
- 自基底變化、斜率分析等。

Safety Evaluation

- Repeated observations
- Descriptive methods
  - graphical presentation
  - Use of p-values as “flagging” devices
  - Confidence intervals preferred to hypothesis testing
  - Analysis set: 進入試驗，治療至少一次即納入。

Adverse Events

- 臨床不良反應之處理 - Toxicities to be monitored and dose modifications.
- 各週期結果 (by hospital)，通報。
- 嚴重程度之定義(計劃書)，毒性分類表 WHO, NCI
- 與研究藥品之可能因果關係之評估。
- 實驗室檢驗值變化情況、異常狀況、與劑量之關係等。

Report

- 除以上各項，也應報告以下各項之狀況: by treatment,by hospitals (if multi-center)
  - Recruitment
  - Drop outs
  - Non-compliance
  - Adverse events

  如 ineligibility

  應 off 而未 off

  Institutional errors- wrong treatments

  wrong dosage

  wrong concurrent medication.

Report

- Compliance方面：
  - 確實使用之劑量(mg/m2)
  - 與臨床反應之關係
  - 與不良反應之關係
  - 在不同時間之狀況

Success of Clinical Trials

- Scientific Merit
- Quality
- Speed
- Team Work