

內容搶先看

一、臨床試驗資訊系統教育訓練活動

本中心所使用的資訊系統，在美國 NIH 的臨床研究中使用率高達 9 成以上。台灣目前亦有多家醫學中心及醫院使用此系統。資源中心會不定期舉辦臨床資訊系統的訓練課程，所有課程皆為免費，12 月份最新的課程消息，請見內文。若您想深入了解此系統，歡迎各位踴躍報名。

二、臨床試驗相關議題介紹

本期的電子報將為各位讀者介紹在臨床試驗資料分析時的注意事項，特別舉出 3 種情況說明，(1) 病人隨機分派後無法按照計畫書完成整個試驗流程，(2) 使用複合療效(Composite outcomes)指標進行分析，(3) 隨機對照試驗中基線共變數(Baseline Covariates)的校正時機，更多細節請見內文。

三、活動花絮

10 月份舉辦的研討會活動內容介紹及花絮，切勿錯過。

一、臨床試驗教育訓練活動

1. 「CSIS*使用教育訓練」

課程內容：如何使用臨床研究資訊系統來執行臨床研究或試驗

時間：2015 年 12 月 22 日 (二) 9:30~12:30

地點：陽明大學圖資大樓 5 樓 401 室

報名網址：<http://www.cims.tw/ch/trainingreg>

*: CSIS: 臨床研究資訊系統

2. 生統中心演講公告：

台灣臨床試驗生統中心，培訓中心，與藥物基因體實驗室為科技部贊助而成立的國家型科技計畫。本計畫成立宗旨是為了提升國內的生技醫藥產業及臨床試驗發展。此次特別邀請鄧哲明教授，談到台灣新藥研發為主題，全面探討生技醫藥產業在台灣未來的展望。

[報名網址](#)

台灣藥物研發之回顧與展望

講者：鄧哲明教授

台北醫學大學 講座教授



時間：

104年12月23日 (三) 12:00~14:00

(12:00-12:30 報到)

地點：台大公衛學院1樓117拱北講堂
(台北市徐州路17號)

報名網站：

<http://goo.gl/forms/EK8w1SpS7i>



~敬邀全校師生教職員踴躍前往聆聽~

主辦：台灣臨床試驗生統中心·培訓中心·與藥物基因體實驗室

二、臨床試驗相關議題介紹

何佳純 統計分析師

臨床試驗資料分析注意事項

1. 病人隨機分派後無法按照計畫書完成整個試驗流程

理想的 ITT(Intention-To-Treat)原則應是納入所有隨機分派後的受試者進入分析，但實際上病人可能因為 Ineligibility 和 Non-adherence 而退出試驗(Withdrawals)。Ineligibility 的情況大部分是因為失誤而納入錯誤的病人，例如：key-in 錯誤、各醫師解讀心電圖或 X 光的標準不一、篩選資格定義不清楚等。Non-adherence 的情況為病患未遵循治療計畫用藥，例如：藥物副作用的影響、不按照原本分派組別用藥等。

若遇到以上兩種情況，建議分析的方法略有不同。Ineligibility 的情況是可以避免的，在隨機分派之前應務必再三確認病人入選資格的定義，即可大幅降低錯誤納入病人的比例。若仍無法避免，為了維持隨機分派的原則，不建議有排除之動作，此時，我們可以執行兩種分析，第一種是只納入符合資格的病人，第二種是納入所有招募的病人，不論他最後有沒有符合資格，比較兩者分析的結果，檢查有無不一致，並且小心解釋結果。針對 Non-adherence 的情況，建議還是以 ITT 分析，雖然 ITT 分析會降低 power，但若只分析有遵循治療的病人所產生的偏差會更大。

2. 使用複合療效(Composite outcomes)指標進行分析

複合療效常被用在隨機對照實驗中，將多個二元變項的事件元素(components)合併為單一主要療效評估(primary outcome measure)，只要觀察到其中一個事件，即可說是複合療效發生。其優點為增加事件發生率、減少樣本數及成本支出。但是當每個事件元素的臨床重要性不一樣的時候，我們很難清楚定義治療的效果，以死亡或胸痛的複合療效為例，若某一藥物的效果大幅降低此複合療效的發生，但是我們不能確定是兩個事件元素發生都降低，或是只有其中一個事件元素大幅降低，但另一元素維持不變甚至增加。因此，使用複合療效時，組成複合療效的事件元素需對病人具有相同的臨床重要性、頻率及投藥後的預期效果。

3. 隨機對照試驗中基線共變數(Baseline Covariates)的校正時機

基線共變數指隨機分派以前所觀察到的變數，且預期會影響主要療效(primary outcome)，例如：年齡、疾病持續時間或嚴重程度等。統計上有許多方法可以校正基線共變數，但是校正的時機和原因是我們需要注意的。根據歐洲藥物管理局(European Medicines Agency)在「臨床試驗中基線共變數校正指南」裡提出六項在分析中校正或不校正共變數的標準，分別為：

(1) 與主要療效有關(Association with primary outcome)：從臨床上的觀點或先前的研究中已證實基線共變數和主要療效具有高度相關時，應納入模型中進行調整。

(2) 分層(Stratification)：若從分層中發現治療組與控制組在基線共變數的治療效果有不一致時，可以將此基線共變數放到統計模型中調整。

(3) 多中心試驗(Multicenter trials)：在多中心試驗的隨機分派可能是由不同的中心、國家或地區進行分層，因此可以將這些因素考量至模型中。

(4) 事後觀察到的基線不平衡(Baseline imbalance observed post hoc)：若隨機化的過程正確仍出現基線不平衡時，這可能只是一種隨機現象，因此我們不能在模型中校正此基線共變數，但之後可以進行敏感度分析。

(5) 受到分派後治療所影響的共變數(Covariates affected by the treatment allocation)：此共變數像是治療持續時間、adherence 或急救藥物的使用，都會受隨機分派後治療方式所影響，若將此共變數放到模型中校正會使治療效果的估計產生偏差，因此不建議做校正。

(6) 從基線變化的分析('Change from baseline' analyses)：當我們要做從基線變化的分析時，可以將基線值考慮至模型中，提升參數估計的精確度。

References

1. Friedman, L. M., Furberg, C., & DeMets, D. L. (2010). *Fundamentals of clinical trials* (Vol. 4). New York: Springer.
2. Tomlinson, G., & Detsky, A. S. (2010). Composite end points in randomized trials: there is no free lunch. *Jama*, *303*(3), 267-268.
3. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. (2015). European Medicines Agency.

三、2015 年 10 月宣傳活動

10 月份 中國附醫臨床試驗中心宣傳

10 月 16 日(五) 統計中心應邀前往中國附醫臨床試驗中心宣傳，當天由台灣臨床試驗生統中心，培訓中心，與藥物基因體實驗室的執行長簡國龍教授(台大公衛流預所所長)演講，提及統計在臨床試驗中扮演的角色，並介紹本中心的服務項目。

生統諮詢服務：

- 計畫書撰寫諮詢
 - 研究設計、統計方法、樣本數
- 協助建立臨床試驗資料庫
- 資料統計分析



*台大流預所簡國龍所長

資訊管理服務：

- 協助建置 臨床試驗計畫書審查系統 (PTMS)
- 協助建置 臨床試驗線上電子資料庫 (CSIS)



*中國附醫臨床試驗中心許重義主任與台大流預所簡國龍所長

貴單位若有需要統計中心的服務，或需要統計中心前往宣傳，歡迎與我們聯絡。(<http://ntcrc.ntu.edu.tw/>)
聯絡人：鈕麗黛 聯絡電話：02-3366-8657

藥物基因體實驗室：

- 樣本檢體準備 Sample preparation
- 基因突變偵測 Detection of gene mutations
- 病原體鑑定及藥物抵抗性測定 Pathogen identification and drug resistance detection
- SNP 基因定型工作 SNP genotyping



*現場花絮



*中國附醫臨床試驗中心許重義主任與台大流預所簡國龍所長

人才教育培訓：

- 建立核心課程及專門領域課程
- 訓練優良研究專長人員
- 培養多中心及跨領域研究人員
- 實地訓練(on-site) 計畫
- 提供演講、工作坊及指導老師系統