

臺灣臨床試驗生統中心，培訓中心，與藥物基因體實驗室

Taiwan Clinical Trial Statistical Center, Training Center, and Pharmacogenomics Laboratory

發行人：陳為堅
總編輯：簡國龍
執行編輯：張晉豪
文字編輯：何佳純、鈕麗黛

轉譯醫學與臨床試驗電子報

Translational Medicine and Clinical Trial E-paper

第 17 期 2016 年 4 月

內容搶先看

一、統計中心最新活動公告

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。統計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，4 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。

臨床試驗研討會

統計中心將於 4 月 30 日(六)、5 月 1 日(日)舉辦兩場國際研討會，第一場研討會是在探討癌症免疫治療的最新方法，第二場研討會將會邀請日本及台灣研究腫瘤 phase I 的專家學者分享經驗，歡迎各位踴躍參與。

二、臨床試驗期中分析議題介紹

本期的電子報將淺談何謂期中分析，並介紹幾種常用的期中分析方法，更多細節請見內文。

一、統計中心最新活動公告

臨床試驗資訊系統教育訓練活動

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：2016 年 4 月 20 日(三) 14:30-17:30
地點：陽明大學圖資大樓 5 樓 517 室
報名網址：<http://www.cims.tw/ch/trainingreg>

2. 「PTMS*使用教育訓練」

課程內容：如何應用 PTMS 控管計畫審核作業
時間：2016 年 4 月 27 日 (三) 14:00-17:00
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; PTMS: (臨床試驗) 計畫追蹤與管理系統

相關活動以報名網頁公告時間為主

臨床試驗研討會

1. Joint COS-CAHON-SITC Workshop on Cancer Immunotherapy 2016

The interaction between the immune system and cancer cells has long been recognized and now there is growing evidence that recent results from clinical trials are leading to exciting new therapeutic possibilities for cancer patients. As a result, we will hold a workshop on cancer immunotherapy on 30 April, 2016 in Taipei, Taiwan to promote the basic understanding of and discuss the potential problems of cancer immunotherapy among the oncology society.

會議時間：2016 年 4 月 30 日 (六)

會議地點：張榮發基金會國際會議中心 1101 廳
(地址:台北市中山南路 11 號 11 樓)

報名網址：

<https://docs.google.com/forms/d/19yxlmkLMcnRhcMWWWywMzBYjE3pQunpsOU-kH6dcy6Q/viewform?c=0&w=1>

2. 5th Japan Taiwan Oncology Phase I Trial Conference (JTOPIC)

"Home of Oncology Phase I Trials in Asia"

Japan Taiwan Oncology Phase I Trial Conference (JTOPIC) is intended to foster the collaboration of phase I studies between Japan and Taiwan. Key opinion leaders from academia, industry, and regulatory body are invited to cover a wide range of topics on oncology phase I trials, including the demand, the impact, and even the controversy.

會議時間：2016 年 4 月 30 日 (六)、2016 年 5 月 1 日 (日)

會議地點：張榮發基金會國際會議中心 1101 廳
(地址:台北市中山南路 11 號 11 樓)

報名網址：

https://docs.google.com/forms/d/1v6L65My7IH_lzqCVSZdYt3zPgXp3vTIofJLNNfAIJvE/viewform?c=0&w=1

二、臨床試驗期中分析議題介紹

臨床試驗期中分析

何佳純 統計分析師

1. 背景介紹

期中分析的定義為臨床試驗仍在病人招募階段或追蹤階段時，對於受試地點效率評估(Center performance)，資料收集的品質評估(Quality of data collected)，或是驗效果評估(Treatment effects assessment)所做的分析。基於倫理(Ethical)、科學(Scientific)及經濟(Economic)三種理由，研究者可以執行期中分析，藉此在試驗結束前提早得知藥物的安全性與療效，也可以監視資料品質及提早結束試驗、節省資源。[1]

臨床試驗的資料是隨著時間累積而成，檢視這些資料是由「資料監測委員會(Data monitoring committee, DMC)」執行，DMC 是由一群獨立的臨床醫師、統計專家和倫理學專家等所組成，目的是監測所累積的資料是否顯示，有利(Benefit)或有害(Harm)於受試病人，並且決定臨床試驗是否可以按照計畫繼續進行、必須修正，或是必須提早終止。

進行期中分析時，因對部分受試者重複檢定，將使犯行 I 誤差的機率增加(Type I error inflation)，因此以下介紹 2 種能控制整體的型 I 誤差的研究設計方法：[2]

- (1) 群集逐次方法 (Group sequential Methods)
- (2) α 消耗函數 (Alpha spending function)

2. 群集逐次方法(Group Sequential Methods)

群集逐次方法是調整每一次檢定的臨界值(boundary)，使得整體的顯著水準不會超過預先設定的名目水準。比較 3 種常用的方法：

- (1) Peto-Haybittle、(2) Pocock、(3) O' Brien-Fleming

下圖 1 明顯看出 O' Brien-Fleming 的臨界值較不易拒絕虛無假設，因為試驗早期資訊尚未充足，除非藥物療效非常顯著，否則應繼續試驗。

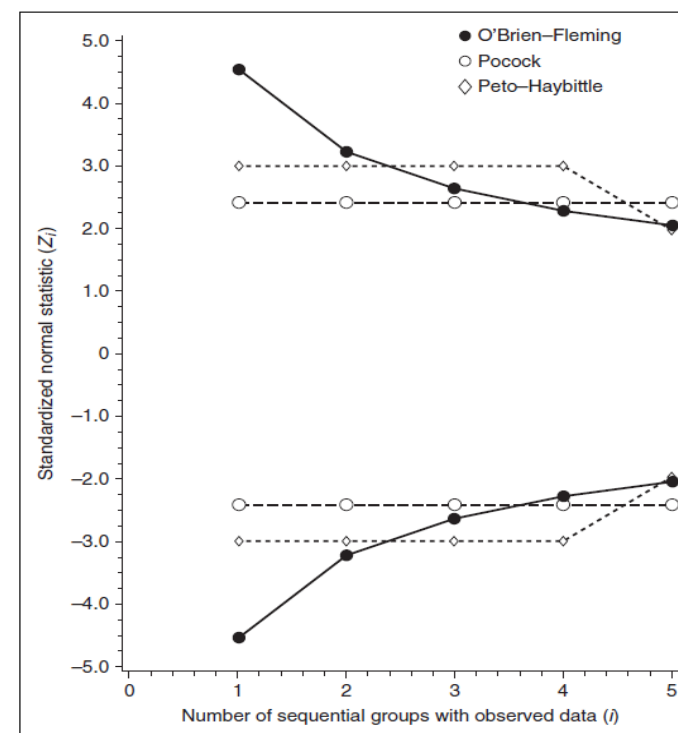


Figure 10.6.1 Two-sided 5% boundaries for Pocock, O'Brien-Fleming, and Peto-Haybittle methods. (Source: DeMets and Lan, 1994.)

3. α 消耗函數 (Alpha Spending Function)

將犯型 I 誤差的機率分配到每一次執行的期中分析，使總共犯型 I 誤差的機率不超過預先設定的名目水準，但是在分配 α 的過程中較群集逐次分析更為彈性。

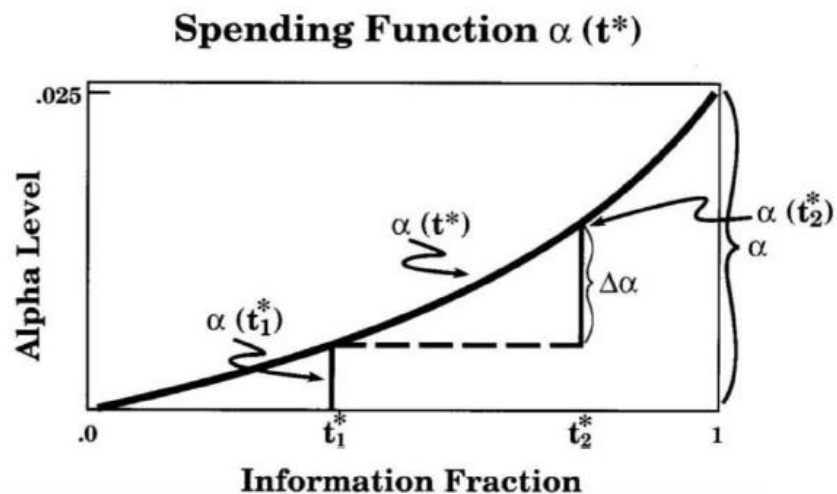


圖 2 α 消耗函數

表一、常見的 α 消耗函數近似於群集逐次方法

	Approximation
$\alpha_1(t^*) = 2 - 2\Phi(Z_{\alpha/2}/\sqrt{t^*})$	O'Brien-Fleming
$\alpha_2(t^*) = \alpha \ln(1 + (e - 1)t^*)$	Pocock
$\alpha_3(t^*) = \alpha t^{*\theta}$ for $\theta > 0$	Power (Lan-DeMets-Kim)
$\alpha_4(t^*) = \alpha[(1 - e^{-\gamma t^*})/(1 - e^{-\gamma})]$ for $\gamma \neq 0$	Gamma (Hwang-Shih)

4. 實例應用：

例 1、

VOLUME 32 · NUMBER 2 · JANUARY 10 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Sunitinib Plus Prednisone Versus Prednisone Alone in Progressive, Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer

M. Dror Michaelson, Stephane Oudard, Yen-Chuan Ou, Lisa Sengelov, Fred Saad, Nadine Houede, Peter Ostler, Arnulf Stenzl, Gedsk Daugaard, Robert Jones, Fredrik Laestadius, Anders Ullén, Amit Bahl, Daniel Castellano, Juergen Gschwend, Tristan Maurina, Edna Chow Maneval, Shaw-Ling Wang, Maria Jose Lechuga, Jolanda Paolini, and Isan Chen

此研究以標靶治療舒尼替尼 (Sunitinib) 之隨機雙盲試驗，評估其對轉移性前列腺癌(mCRPC)之療效。總共有 873 位病人隨機分派為接受舒尼替尼之治療組(n=584)及安慰劑組(n=289)。主要終點評估為整體存活率(overall survival, OS)，次要終點評估為無惡化存活期(progression-free survival, PFS)。執行兩次期中分析，第一次是在 120 件 PFS 事件發生後，基於 PFS 的安全性(safety)和無益性(futility)；第二次是在約 225 件死亡事件發生後，基於整體存活率的安全性、有效性(efficacy)和無益性。評估無益性所使用的統計方法為 Pocock-like stopping boundary，而顯著水準的決定和最後分析是利用 O'Brien-Fleming stopping rule。因為此研究在第二次期中分析結果中發現，治療組和安慰劑組的整體存活率明顯地有差異，所以試驗提早結束。

例 2、

Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial

Bernard Escudier, Anna Pluzanska, Piotr Koralewski, Alain Ravaud, Sergio Bracarda, Cezary Szczylik, Christine Chevreau, Marek Filipek, Bohuslav Melichar, Emilio Bajetta, Vera Gorbunova, Jacques-Olivier Bay, Istvan Bodrogi, Agnieszka Jagiello-Gruszfeld, Nicola Moore, for the AVOREN Trial investigators*

此研究針對轉移性腎細胞癌之貝伐單抗(Bevacizumab)加干擾素(interferon) alfa-2a 治療所執行的隨機雙盲第三期臨床試驗。由於此試驗進行中已有新的二線治療藥物，可能會影響 overall survival 資料的分析，所以作者與監管單位達成協議，提早進行 progression-free survival 分析。預計收案的病人數為 638 位，及預計發生死亡的人數為 445 位。約觀察到 250 位病人死亡後，執行一次期中分析，為了維持整體顯著水準在 0.05，以逐次 α 消耗函數公式中的 O'Brien-Fleming boundary 進行分析。對轉移性腎細胞癌之受試者使用貝伐單抗(Bevacizumab)加干擾素(interferon) alfa-2a 作為一線治療藥物，比單使用干擾素(interferon) alfa，progression-free survival 有顯著的改善。

5. 結語：

期中分析在臨床試驗上還有很多需要討論的議題，例如：樣本數重新估算(Sample Size Re-estimation)、其他期中分析的研究設計、CDE 審查重點等，因篇幅有限，若有興趣可參考相關臨床試驗書籍，其中有更詳細的內容介紹。

References

1. Curtis L. Meinert,(2012) Clinical trials: Design, Conduct and Analysis.
2. Shein-Chung, C., & Jen-Pei, L. (2004). Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies.
3. Michaelson MD., et al., *Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib plus prednisone versus prednisone alone in progressive, metastatic, castration-resistant prostate cancer.* J Clin Oncol. 2014 . 32(2):76-82.
4. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial.* Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11.

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

EMAIL: lidai@ntu.edu.tw