

· 基础理论与方法 ·

临床试验的适应性设计

李卫 贺善菊 王杨 成小如 贾宣

【摘要】 目的 介绍临床试验适应性设计概念和具体使用方法,使读者对临床试验适应性设计有一个初步的认识。方法 通过实例介绍临床试验适应性设计的基本思想和概念。结果 阐述临床试验适应性设计与成组序贯方法间的异同点,同时介绍在适应性设计中,如何体现临床试验的两个基本的统计学原则。结论 适应性方法给临床试验设计带来了很大的灵活性,可以更大程度地提高研究工作的效率。

【关键词】 临床试验;适应性设计;成组序贯法;中期分析

Adaptive designs for clinical trial LI Wei*, HE Shan-ju, WANG Yang, CHENG Xiao-ru, JIA Xuan. *Division of Biometrics, National Center for Cardiovascular Diseases, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective In order to provide readers with general concepts and methodology on adaptive designs for clinical trial. **Methods** Definition of adaptive designs for clinical trial and basic idea of adaptive adjustment were introduced through an example. **Results** The relationship between adaptive designs and group sequential design was summarized. Ways to embody two basic statistical rules of clinical trial under adaptive adjustments setting were also introduced. **Conclusion** Adaptive designs provided clinical trial with a great flexibility, which could greatly improve the efficiency of clinical trial.

【Key words】 Clinical trial; Adaptive designs; Group sequential design; Interim analysis

传统的随机对照临床试验设计要求试验开始前确定样本量,并且只有当所有的受试者均完成入组之后才能进行数据的统计分析。20世纪70年代,由于伦理原因,临床试验的研究者开始思考,对于将死亡或严重的不可逆转疾病作为主要终点的临床试验,当中期分析(interim analysis)结果显示治疗有效或无效时,是否还应把临床试验继续进行至试验终止?很多学者为此提出了基于中期分析的、具有不同试验中止法则的成组序贯方法^[1-7],使得临床试验过程变得相对灵活,效率得到显著提高^[4],同时,随着成组序贯方法在临床试验设计中的广泛运用^[8],成组序贯方法的理论日趋完善和成熟,成为一种可靠的、经典的临床试验设计方法^[9]。

虽然成组序贯方法在中期分析、监测临床试验的有效性和安全性的基础上,允许提前中止临床试验,但是对于参与临床试验设计的各个参数仍然要求严格满足一定条件,如提前设计具有一定把握度的最大样本量、提前确定中期分析时间点等,因此实

际运用起来仍显不够灵活。而药物研究是一系列复杂的决策过程,每一阶段的选择和决策都取决于先前获得的信息和每次决策的结果,因此要求试验设计有足够的灵活度,以保证在临床试验过程中,可以基于累积数据对试验设计中的某些参数作出适当修改,以达到提高研究效率,减少无效受试者数的目的。正因如此,临床试验适应性设计(adaptive designs)应运而生^[10-12]。

本文通过具体的临床试验实例详细阐述了临床试验适应性设计的基本概念和基本原则,并将适应性设计与成组序贯方法进行了比较。

基本原理

适应性设计是指在临床试验开始后,根据试验中已经积累的信息,动态修改试验设计的某些方面,而不破坏试验的有效性、科学性和完整性的一种试验设计。动态修改的过程也称为适应性修改过程。在临床试验实施过程中,可作的适应性修改包括:调整样本量、调整组间治疗分配比例、增加治疗组、试验总体设计的调整(如入选/排除标准的改变等)、统计检验方法的变更(如从log-rank检验变为其他检验)、临床试验结果变量的改变(如临床终点的改变)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院阜外心血管病医院卫生部心血管病防治研究中心生物统计部(李卫、王杨、成小如、贾宣);北京师范大学数学科学学院(贺善菊)

及试验目的的变化(如非劣效变为优效)等。

适应性调整主要遵循以下原则:

1. 随机化原则^[7]:关于设计分配方案,一个很具吸引力的想法是使新加入的病例更多地随机分配到优效治疗组。当某治疗组的疗效水平明显高于对照组时,希望通过提高病例分配到该治疗组的分配概率来达到这个目标。这就是基于疗效的适应性应答(response-adaptive)的随机化原则,又被称为随机化乘胜追击(randomized play-the-winner)或效用偏移模型。

适应性应答随机化原则要求对数据揭盲。因为存在延迟应答问题,即在决定下一个病例的组别之前,大多数情况下并不知道前面病例的应答结果,因此,在试验过程中,有限次揭盲数据更可行,即采用成组序贯适应性应答随机化原则,而不是完全序贯适应性随机化原则。

2. 提前中止原则:在药物临床试验过程中,当能够明确判断被试药物有效或无效时就应该停止试验。对于是否过早中止试验,要十分慎重,只有当组间疗效差至少满足有效性或无效性原则之一时,才能中止试验。

3. 舍弃失败组原则:除了适应性响应的随机化之外,还可以通过在试验进程中舍弃低效治疗组(失败组)的方法来提高试验设计的效率。也可以选择保留所有的治疗组而不抛弃失败组,或者以一定的随机概率保留对照组,以便进行组间疗效比较。

4. 调整样本量原则:众所周知,确定样本量要求预先估计期望疗效的大小,所谓期望疗效大小就是期望的组间疗效差与其标准差的比值。如果初始的期望疗效大小的估计被证明过大或过小都将导致试验的检验效能过高或过低。因此,对于一个进行中的临床试验,应根据期望疗效大小来调整样本量。

实例应用

某种新药能否显著降低冠状动脉造影手术患者的心肌梗死(心梗)发病率?^[3]假设试验分为服药组和服安慰剂组;试验设计参数为:显著性水平(双侧)5%、检验效能95%、安慰剂组心梗发生率为22%、有临床意义的组间疗效差(减少50%)为11%。经过计算,每个治疗组的样本量为600,即每组至少需要入选600例患者才能检测出心梗发生率降低50%的组间差异(从安慰剂组的22%降为服药组的11%)。

但是中期数据分析显示,观测到的服药组的心梗发生率为16.5%,相对于对照组仅仅减少了25%。如果不调整试验设计,则在研究结束时找到有统计学意义的结果的可能性将非常低,即最终可能会因为最初试验设计时过高地估计了疗效差而导致试验失败。但事实上,临床专家认为观测到的25%疗效差也是有临床意义的,因此可以根据真实的疗效差来调整最初的样本量设计,从而解释这样一个事实:实际观测到的疗效的确小于最初设计的疗效。

讨 论

1. 适应性设计与成组序贯方法的比较:适应性设计与成组序贯方法都要求进行中期评估,均属于序贯临床决策规则的实施过程^[13],具有设计灵活的特征。但仍然存在以下主要区别:

(1)对于预先确定的研究方案的处理不同:成组序贯方法不能改变研究方案,在中期分析后只能决定继续进行试验还是终止试验;而适应性设计方法允许基于中期数据或中期以前的外部信息改变初始的研究方案。如在前面的举例中,如果按照成组序贯设计,根据中期分析结果来决策很有可能宣布试验无效而停止试验,并不考虑25%疗效差的临床意义。相反,如果采用适应性设计,在考虑到25%疗效差的临床意义后,不仅可以继续进行试验,而且这可能还是一个很有临床意义的临床试验。

(2)两种设计方法对样本量的设计不同:成组序贯设计往往以预先提出的最大样本量开始,在中期分析时,基于有效或无效的判断决定是否提前终止试验,即,临床试验实施过程中减少了预先估计的样本量。成组序贯方法可能会因多次中期评估而揭盲数据,因此可能会造成I类错误(假阳性)概率的溢出,但针对此问题已有成熟的统计分析方法来进行调整和控制。

对于适应性设计,在试验中期得到试验本身的数据或外部数据之后还有第二次重新设计临床试验的机会,因此它以预先提出的较小样本量开始实施临床试验,如果有必要,在中期分析之后再追加样本量。因此,适应性设计具有更大的灵活性,这一点是成组序贯方法所不可能做到的。正是适应性设计的这些灵活特性,可以增加完成临床试验,特别是长期临床试验成功的概率,但也存在更多的导致潜在倚倚的问题。

2. 适应性设计要遵循的统计学原则:众所周知,

临床试验的两个基本统计学原则是将潜在偏倚最小化和控制 I 类误差。一方面,在临床实践中,根据分析结果改变研究方案,可能会因为在中期分析中将数据揭盲而导致潜在偏倚,从而影响临床试验实施的科学性和完整性,这是人们普遍关注的主要问题,因此在适应性临床试验设计中,我们必须预知和防范操作可能带来的偏倚。另一方面,当中期分析结果修改了研究方案时,也应对方案中的统计量作相应的修改,否则,将会显著地导致 I 类错误概率的溢出^[14],因此对于进行了适应性设计的临床试验,需要相应的检验统计量和检验过程来保证不降低检验效能,同时控制 I 类误差。

3. 实施的必要条件和主要进展:原则上,适应性修改应尽可能的在临床试验的早期阶段,并且适应性调整不允许多于一次。适应性设计方案必须预先制订并写入临床试验研究方案和统计分析计划中。同时,为了保证临床试验的完整性、避免操作偏倚,适应性临床试验最好采取中心随机、双盲、对照研究,并由独立于临床试验的生物统计学家与临床专家共同组成的数据安全监查委员会(Data Safety Monitoring Committee)根据临床试验进行过程中的累积信息做出调整。最后,数据安全监查委员会要对所有的中期结果保密。

从传统的临床试验设计到成组序贯设计,再到适应性设计,每一步的前进都在提高了临床试验设计效率的同时,也大幅度地增加了试验设计的复杂性。由于适应性设计过程中,最令人关注的是 I 类

错误概率溢出和可能存在的操作偏倚问题,而目前还没有研究出行之有效的理论分析方法,因此适应性设计能否用于临床试验的注册审批,美国食品药品监督管理局目前还在探讨、研究之中。

参 考 文 献

- [1] Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trial. *Biometrika*, 1983, 70: 659-663.
- [2] Fleming TR, Harrington DP, O'Brien PC. Design for group sequential tests. *Controlled Clinical Trials*, 1984, 5: 348-361.
- [3] O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 1979, 35: 549-556.
- [4] Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*, 1977, 64: 191-199.
- [5] Pocock SJ. Interim analyses for randomized clinical trials: the group sequential approach. *Biometrics*, 1982, 38: 153-162.
- [6] Tsiatis AA. Repeated significance testing for a general class of statistics used in censored survival analysis. *J Am Stat Assoc*, 1982, 77: 855-861.
- [7] Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trial. New York: Ellis Horwood, 1983.
- [8] Ghosh BK, Sen PK. Handbook of sequential analysis, 1991, 26.
- [9] Lawrence M, Friedman C, Furberg D, et al. Fundamentals of clinical trial. 3rd ed. 1999; 15.
- [10] Chang M. Adaptive designs for clinical trials. Invited paper for international symposium on applied stochastic models and data analysis. France, 2005.
- [11] Bauer P. Multistage testing with adaptive designs (with discussion). *Biometri und Informatik in Medizin und Biologie*, 1989, 20: 130-148.
- [12] Bauer P, Kohne K. Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. *Biometrics*, 1994, 50: 1029-1041.
- [13] 方积乾, 陆盈. 现代医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 378.
- [14] Wittes J, Schabenberger O, Zucker D, et al. Internal pilot studies I: type I error rate of the naive *t*-test. *Statistics in Medicine*, 1999, 18: 3481-3491.

(收稿日期: 2007-01-18)

(本文编辑: 张林东)

· 会 讯 ·

第六次全国流行病学大会 暨第四届全国中青年流行病学工作者学术会议通知

由中华预防医学会流行病学分会主办、桂林医学院和广西医科大学承办、《中华流行病学杂志》协办的“第六次全国流行病学大会暨第四届全国中青年流行病学工作者学术会议”拟定于 2007 年 7 月 25-30 日在广西桂林市举行。大会期间还将举办“高层现代肿瘤分子流行病学专题研讨会”和卫生部规划教材《流行病学(第六版)》的师资培训班及教学研讨会。参会人员将授予国家级继续医学教育项目学分 10 分。

1. 会议内容及安排: 2007 年 7 月 25-26 日全天报到(会议地点: 桂林市七星路 48 号桂林市山水大酒店; 7 月 26 日由美国国家肿瘤研究院(NCI)、加州大学洛杉矶分校(UCLA)和中国医学科学院(CAMS)联合主办的“高层现代肿瘤分子流行病学专题研讨会”; 7 月 27 日全国流行病学大会开幕式和学术报告会; 7 月 28 日《流行病学(第六版)》教材师资培训班和学术报告会及闭幕式; 7 月 29 日考察活动; 30 日离会。

2. 有关事宜: 参会人员请于 6 月 30 日前与会务组联系索要回执, 填好后 Email 发送至会务组(桂林医学院院长办公室 马献力, 电话: 0773-5895812, 13788030685, Email: mxl78@glmc.edu.cn; 广西医科大学公共卫生学院 曾小云, 电话: 0771-5358847, 13517812296, Email: zxyxjw@21cn.com)。