

创新药临床试验统计学设计和方法

王燕妮, 孟凡强*

翰博瑞强(上海)医药科技有限公司 上海

【摘要】随着医药领域的不断发展,对于新药临床试验方案设计的科学性和可执行性也有了进一步的规范和要求。统计学是临床试验设计、数据分析和结论推断的核心内容,涉及样本量计算、统计学方法的选择、随机盲法实施、数据收集、清理、数据集映射到数据分析、统计报告的撰写等各个环节。本文从统计学的角度综述了新药临床试验设计和方法以及需要关注的内容,为我国创新药临床试验申办者提供参考。

【关键词】 临床试验; 设计; 统计学方法

【收稿日期】 2024 年 2 月 17 日

【出刊日期】 2024 年 3 月 25 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240092

Statistical design and methods for clinical trials of new drugs

Yanni Wang, Fanqiang Meng*

Hanbo Ruiqiang (Shanghai) Pharmaceutical Technology Co., LTD., Shanghai

【Abstract】 With the continuous development in the field of medical research, there are further regulations and requirements for the scientific and executable design of clinical trial protocols for new drugs. Statistics is the core content of clinical trial design, data analysis, and conclusion inference, involving various aspects such as sample size calculation, selection of statistical methods, implementation of random blinding, data collection, cleaning, mapping of data sets to data analysis, and writing of statistical reports. This review summarizes the design and methods of clinical trials for new drugs from a statistical perspective and the content that needs attention, providing a reference for applicants of new drug clinical trials in China.

【Keywords】 Clinical Trial; Design; Statistical Methods

1 概述

中国医药领域不断创新,根据中国国家药品监督管理局《2023 年药品审评报告》数据:以注册申请类别统计,受理新药临床试验申请(该注册申请类别以下简称“IND”)2997 件,同比增加 33.56%;验证性临床试验申请 170 件,比 2022 年增加 32.81%;新药上市许可申请(该注册申请类别以下简称“NDA”)470 件,同比增加 40.72%^[1]。药品临床试验是决定新药能否成功上市的重要环节,临床试验统计学设计和方法又是临床试验的关键内容,进而影响到新药是否能够成功上市。国内外法规、指导原则对临床试验设计和方法进行了规范,与此同时,大量文献对于临床试验的设计进行了探讨和经验分享。本文将综述临床试验常见数据类型的统计学设计和方法以及对于协变量控制、中心效应处理等临床试验中需要关注的统计学问题。

2 药物临床试验传统设计方法及创新

药物临床试验是指在人体进行的研究,用于回答与研究药物预防、治疗或诊断疾病相关的特定问题。按研发阶段分类,将临床试验分为 I 期、II 期、III 期和 IV 期临床试验。临床试验的研究目的包括临床药理学研究,药物疗效和安全性探索研究以及药物有效性和安全性的确证研究。早期探索性临床试验常采用剂量递增设计,以初步评价药物剂量与效应关系。针对所探讨的适应症,后期探索性临床试验常采用公认的平行组剂量效应设计。联合用药时,采用析因设计。研究多采用随机、盲法、对照的原则进行^[2]。

近年来,试验设计不断推陈出新,出现各种创新设计。不同治疗领域的产品,在设计上有所不同。优化的临床试验设计加速了新药上市,从抗肿瘤新药临床试验设计方法的创新上可见一斑。

*通讯作者: 孟凡强

美国 FDA 于 2018 年发布了《关于药物和生物制品的适应性设计指导原则》等应用于创新试验的指导原则^[3]。我国也于 2020 年颁布了《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则》、《药物临床试验适应性设计指导原则》等一系列指导原则。

在早期临床试验中, 基于算法的“3+3”设计由于简单、易于理解和操作被广泛应用。创新型的设计在不断探索, 其中有不少文献对基于模型 CRM 设计进行了探讨。由于模型辅助设计的优势, BOIN 设计被逐渐接受和采纳^[4]。有研究表明, 使用基于模型和模型辅助设计的研究, 要比传统“3+3”研究能显著提高后期 II, III 期临床研究的成功率^[5]。

在 II, III 期临床研究中, 适应性设计也逐渐被认可和采纳。适应性设计是指: 按照预先设定的计划, 在期中分析时使用试验期间累积的数据对试验做出相应修改的临床试验设计。适应性设计包括: 成组序贯设计、富集设计、无缝剂量选择的设计、两阶段适应性设计、主方案设计(篮式设计、伞式设计、平台设计)等。在适应性设计时, 应注意 I 类错误率的控制。控制的统计学方法应及时与 CDE 沟通交流^[4]。

3 临床试验的统计学方法

描述性统计在每个临床试验中都是必不可少的部分。t 检验、Wilcoxon 秩和检验、卡方检验、方差分析、协方差分析、Kaplan-Meier 生存曲线、logrank 检验及 Cox 比例风险模型等是临床试验常用的统计学方法。统计学方法选择时需注意适用的前提条件, 如: 数据类型、分布等^[5]。

3.1 两独立样本资料的统计方法

两组独立定量资料的分析常用 t 检验, 资料需要满足独立、正态和方差齐性。若不能满足方差齐性, 则选择秩和检验。Poisson 分布资料均数的比较可以用正态近似的 Z 检验。对于频数资料, 选择卡方检验。比如: 对于抗肿瘤生物类似药, 通过比较两组治疗后达到 ORR 的受试者频数来判断治疗效果是否有统计学显著性差异, 则选择卡方检验。

3.2 多组独立资料的统计方法

当因素水平为两个以上时, 多组独立的定量资料使用方差分析。方差分析是将变异分解为组间变异 $SS_{\text{组间}}$ 和组内变异 $SS_{\text{组内}}$, 得出 F 值 $=SS_{\text{组间}}/SS_{\text{组内}}$, 从而分析多个总体均数是否有统计学差异。若需要进行两两比较时, 为避免增加 I 类错误, 不能直接进行两两样本的 t 检验, 而应使用多重比较的方法, 常用的为最小有意义差异 t 检验 (LSD-t 检验) 或 Bonferroni 法。

Bonferroni 法是两两比较方法中最为保守的方法, 当比较次数 < 10 次时, 效果较好^[6]。在临床试验中若有两个或两个以上的主要指标, 至少有一个达到即可认为药物有效的情况, 需要采用多重性矫正, 可基于 Bonferroni 法进行^[7]。

多组独立资料方差分析是一种常用的统计分析方法, 用于比较多个独立样本的均值差异。在进行方差分析时, 需要注意: 样本选择的合理性、数据的质量和完整性、方差齐性的检验、多重比较的问题^[8-9]。

3.3 协变量的控制方法

协变量是指不同干预措施前, 研究者预计的会对主要变量分析产生重要影响的因素。这类变量可以是定性, 也可以是定量的, 抑或是等级资料。在分析中若不去除协变量的影响, 有可能得出错误的试验结论。

在 1998 年, 人用药品注册技术要求国际协调会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 在 E9 文件^[2]中就明确提出, 进行临床试验需考虑协变量对结果的影响^[10]。2019 年 4 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布了临床试验中针对连续性结果变量的协变量校正指导原则 (草案)^[11]。2015 年, 欧洲药品监督管理局 (European Medicines Agency, EMA) 也颁布了专门的技术指南, 详细论述了协变量控制的意义、校正方法及如何正确应用协变量在组间的不均衡可能导致分析结果偏倚^[12]。因此, 应尽可能在设计时充分考虑对协变量进行控制。临床试验的基线信息往往可以看作协变量^[7]。控制协变量的方法包括: 设计和分析时对协变量的控制。设计包括: 随机分组、分层随机分组、协变量限制取值。^[6]分析时包括: 根据协变量的性质和需考虑的协变量数目的不同, 采用不同的方法对协变量进行校正: 当主要结果变量为连续性指标时, 可采用协方差分析 (analysis of covariance, ANCOVA); 当主要结果变量和协变量是分类指标时, 可采用分层分析; 当有多个协变量需要考虑时, 常采用相应的线性模型或广义线性模型进行校正^[13]。

3.4 生存分析

在抗肿瘤治疗药物的临床试验中, 往往以时间依赖型终点为疗效观察的指标。生存期是迄今为止评价抗肿瘤药物最可靠的临床试验终点。当研究能充分评价生存期时, 它通常是首选终点。时间依赖型终点包括: 总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、无病生存期 (DFS) 等^[14]。

在这种关注受试者的某种事件是否发生以及发生时间的研究中,如:观察 OS、PFS 等是否发生,使用的统计学方法为生存分析。在生存分析中,常常需要进行生存曲线的估计、生存曲线之间的检验以及对于生存数据进行危险因素的 Cox 回归分析。

生存曲线的估计常用的方法为 Kaplan-Meier 法和寿命表法,以 Kaplan-Meier 法在临床试验中更为常用。Kaplan-Meier 法又称乘积极限法,简称 PL 法,在 1958 年由 Kaplan 和 Meier 提出。适用于每个受试者都有确切的生存时间数据,包括截尾时间,既适用于小样本资料,又适用于大样本资料^[15]。

两条或多条生存曲线之间的差异检验方法包括参数检验方法、半参数检验方法和非参数检验方法。在临床试验中,非参数检验方法:Logrank 检验最为常见。logrank 检验对数据分布基本没有要求,但要求每组均含有失效事件发生的观察受试者数据,各组生存曲线不能交叉。其检验效能仅与发生失效事件的例数有关。生存分析 log-rank 检验样本含量估计受诸多因素影响,在设计阶段样本含量估算时^[16]应考虑这些影响因素。用来检验因变量和自变量关系的方法使用回归分析,常用的有线性回归、Logistic 回归和 Cox 回归。如果因变量是生存时间,而且有二分类是否截尾的指示变量,则用 Cox 回归分析。

在进行生存分析时,需要注意:样本的选择应该充分考虑研究目的和研究人群的特点,避免样本选择偏差对分析结果的影响;需要对数据进行质量和完整性的检查,避免因数据缺失或错误对分析结果产生影响;时间轴的确定:需要明确事件的发生时间和观察时间,以及事件是否属于终点事件,避免对事件的定义和时间轴的确定产生不一致性;根据研究目的和数据的特点选择合适的生存分析方法,避免对分析结果产生偏差和误差^[17-19]。

4 临床试验其他需要考虑的统计学问题

4.1 样本量计算

不同试验设计和数据类型有不同样本量的计算方法^[20]。由于计算复杂,现在多用软件来计算临床试验样本量,如: SAS、PASS、nQuery、Stata 等。在计算前需先设定相应的参数,包括:预期效应大小、显著性水平、统计功效、方差和相关系数等^[21-22]。

4.2 随机和盲法

随机化类型分为:完全随机化、区组随机化和逐步随机化。完全随机化是最简单的随机化类型,适用于样本量较小的试验。区组随机化可以保证在不同治疗组

之间的重要协变量的分布相似,适用于样本量较大、有多个协变量的试验。逐步随机化可以通过逐步加入治疗组的方式逐渐增加样本量,并且可以提高治疗组之间的均衡性^[23-24]。

随机和盲法是控制临床试验偏倚的有效方法。临床试验根据设盲程度分为:单盲、双盲、开放临床^[25]试验。盲法的实施可采用模拟技术、遮蔽技术、第三方独立评估等。

4.3 临床试验的中心效应

多中心临床试验中,各中心的试验条件不完全相同,不同中心受试者的基线特征存在差异,导致不同中心间对应的总体疗效差异,称为中心效应^[26-27]。不同资料类型采用不同的统计学方法来评价和处理,包括:一般线性模型、Logistic 模型、Mantel-Haenszel 法、logrank 法等^[28-29]。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.2023 年度药品审评报告. <https://www.nmpa.gov.cn/so/s?tab=all&qt=2023%E8%8D%AF%E5%93%81%E5%AE%A1%E8%AF%84%E6%8A%A5%E5%91%8A>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心.药物临床试验的一般考虑指导原则.(2017-01-18) .
- [3] FDA. Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics [EB/OL] .(2019-11-29) [2021-11-25] . <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidanceindus-try>.
- [4] 李若冰.抗肿瘤药物早期临床研究的新颖试验设计方法.中国新药杂志,2021,30(24).
- [5] RUPPERT AS,SHOBEN AB. Overall success rate of a safe and efficacious drug: Results using six phase 1 designs,each followed by standard phase 2 and 3 designs[J]. Contemp Clin Trials Commun,2018,12: 40-50.
- [6] 赵耐青 主编. 卫生统计学.高等教育出版社,2013-2.
- [7] 陈峰,夏结来,主编. 临床试验统计学. 北京: 人民卫生出版社,2018: 202-210.
- [8] 郑晓娜. 多组独立资料方差分析的方法和注意事项. 中国医药指南,2019,17(27): 122-123.
- [9] 史天宇,王艳,杨琳. 多组独立资料方差分析方法及其应用. 中国卫生统计,2018,35(1): 46-49.
- [10] ICH. E9: statistical principles for clinical trials. Available

- at: <https://wenku.baidu.com/view/9785232a647d27284b735117.html>.
- [11] FDA. Adjusting for covariates in randomized clinical trials for drugs and biologics with continuous outcomes. Washington DC: FDA, 2019.
- [12] Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet*, 1990, 335(8682): 149-153.
- [13] Begg CB. Significance tests of covariate imbalance in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1990, 11(4): 223-225.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则 (2012-05-15) .
- [15] 郭浩然,胡孟璇.肿瘤治疗效果及预后因素的评价方法——小样本 Kaplan-meier 生存率估计及 Log-Rank 检验. *数理医药学杂志*,1992,5(1):62-66.
- [16] 余红梅,罗艳虹,张岩波,陈芊. 生存分析 log-rank 检验样本含量估计影响因素. *中国卫生统计*,2012,29(2):161-163.
- [17] 朱玉芳, 李晶, 吴晓. 生存分析方法在临床试验中的应用. *中国药物经济学*, 2019, 14(4): 26-29.
- [18] 李悦, 汪芳. 生存分析中的统计方法与应用. *中国卫生统计*, 2018, 35(4): 563-565.
- [19] 陈文静. 生存分析方法的理论及应用. *中国医药指南*, 2019, 17(31): 140-141.
- [20] Liu JP, Chow SC. Sample size calculation for clinical trials: theory and practice. Springer Science & Business Media, 2017.
- [21] Wang Y, Bakhai A. Sample size calculation for clinical trials: the importance of rigorous study design. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2018, 11: 81-87.
- [22] Li G, Taljaard M, Van den Heuvel ER, Levine MA. Calculating sample size using the difference in two means: considerations and methods. *BMC Medical Research Methodology*, 2014, 14(1): 41.
- [23] Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. John Wiley & Sons, 2013.
- [24] Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [25] Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [26] Eldridge SM, Ashby D, Kerry S. Sample size for cluster randomized trials: effect of coefficient of variation of cluster size and analysis method. *International Journal of Epidemiology*, 2006, 35(5): 1292-1300.
- [27] Campbell MK, Fayers PM, Grimshaw JM. Determinants of the intracluster correlation coefficient in cluster randomized trials: the case of implementation research. *Clinical Trials*, 2005, 2(2): 99-107.
- [28] Parker RA, Eaton CA. Control of center effects in multicenter trials. *Academic Radiology*, 2002, 9(5): 517-521.
- [29] Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(21): 2189-2194.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS