

临床试验设计与统计相关的问题及其处理

赵耐青

复旦大学公共卫生学院生物统计教研室



要点

- 入选标准对临床试验结果的重要性
- 时间依赖性混杂因素的基本概念
- 临床试验中的补救治疗（时间依赖性混杂因素）
对临床试验结果的影响
- 时间依赖性混杂的临床试验的研究设计处理举例

入选标准的重要性(概念)

- 假定A药和B药都是某个适应症治疗的有效药物。
 - 如果某个临床随机对照试验结果证实A药的疗效优于B药 ($P < 0.05$)
 - 理论上，一定存在该适应症的亚人群，通过随机对照临床试验证实：B药非劣于A药。
- 即：优效性结论仅仅在适应症的某个子人群成立。
- 只有制定合适的入选标准才能得到期望的结果。

入选标准中与统计相关的问题

- 入选标准一般包含年龄范围，适应证的诊断标准，病情严重程度等的范围等。
- 病情严重程度等的范围是临床与统计都密切相关的问题。
 - 病情严重程度等的范围的选择与评价指标有关
 - 病情严重程度等的范围的选择与对照药的选择有关
 - 病情严重程度等的范围的选择与预防效果评价还是治疗相关评价有关。



入选标准应注意的问题

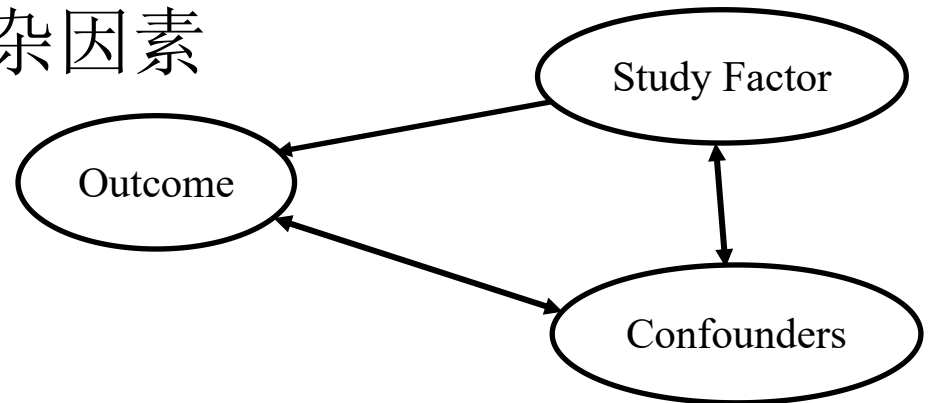
- 药物临床试验可以分为预防效果的评价和治疗效果的评价。
- 预防相关评价指标通常为预防的事件是否发生以及何时发生。
- 对于预防效果评价而言，很关键的是研究对象是高危人群。
- 如果发生率很低的话，则需要很大的样本量，甚至无法评价。

时间依赖性混杂的临床试验 研究设计处理举例

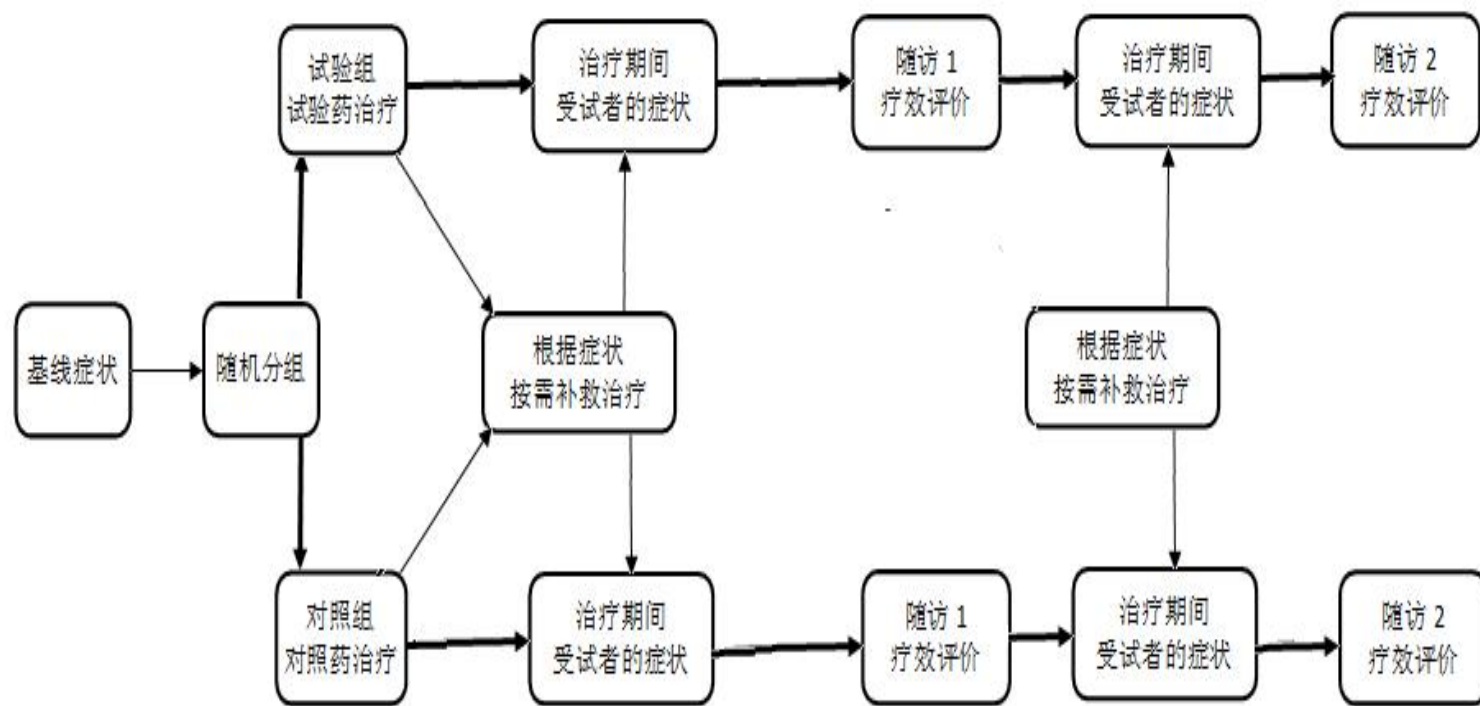


常见的混杂因素

- 常见的混杂因素一般为基线或与study factor处于同一时间点
- 一般处理措施：
 - 研究设计时用配对或随机分组平衡混杂因素
 - 统计分析时校正混杂因素



时间依赖性混杂因素



由于补救治疗是基于受试者症状按需进行的，故可以认为是随机的和不定时间的，补救治疗造成症状改变对评价构成时间依赖性混杂。
针对此类研究问题，原则上具体问题具体分析和解决。

时间依赖性混杂的临床试验 研究设计处理举例



实例：评价脱敏药物在治疗特异性皮炎的有效性和安全性

- 疾病背景：特异性皮炎是一种过敏性的皮炎，目前还没有特效药，外用激素使用2周，大多数患者可以皮炎症状消失，但过一段时间患者的皮炎症状又重复出现。少量的患者外用激素治疗也是无效的。
- 外用激素治疗特异性皮炎的背景：外用激素治疗特异性皮炎一般使用5天以上才会起效，外用激素使用1-2天是没有效果的。
- 脱敏治疗背景：脱敏药物治疗一般是抑制特异性皮炎的症状再严重或者减缓甚至阻止特异性皮炎的症状复发。一般不能指望用脱敏治疗把特异性皮炎的症状减弱或消失。
- 补救治疗：在临床试验中，由于受试者的皮炎症状导致严重影响受试者生活时，往往需要用激素做补救治疗，但补救治疗对于评价研究药物的疗效产生了时间依赖性混杂效应。



实例1：研究背景的解读

- 由于脱敏治疗是一个渐进起效的过程，个体差异比较大，一般在脱敏治疗6个月开始逐渐起效，并且随着治疗时间增长，脱敏效果逐渐增大，甚至可以不使用外用激素也能控制症状。
- 由于伦理原因，外用激素的补救治疗在脱敏治疗过程中是不可避免的，但脱敏治疗起效后，疗效达到一定水平后，外用激素的补救治疗可以逐步减少甚至不需要用。
- 由于外用激素的补救治疗发生在不同的时间点对症状的疗效评价影响较大。
- 脱敏治疗特异性皮炎是预防特异性皮炎症状复发，也就是患者在皮炎症状达到完全缓解后预防症状复发或延缓症状复发的时间。



研究设计（1）

- 研究药物：粉尘螨脱敏药物，用药方式：含在舌下
- 主要入选标准：
 - 年龄18岁-65岁确诊为特应性皮炎（依据Williams诊断标准，具体诊断标准见附件1.1）的自愿患者，男女不限；
 - 粉尘螨皮刺试验+++或+++以上
 - 筛选评估时受试者的皮炎SCORAD客观评分（特异性皮炎症状评分）在10~40分（含10分和40分）；
 - 筛选评估时研究者对受试者疾病的整体评价IGA≥3分；并且在经过不超过4周的导入期治疗（外用激素治疗）后，IGA≤1分（皮炎病灶基本消失）；
 - 签署知情同意书。



研究设计（2）

- 主要排除标准
 - 对户尘螨、黄花蒿花粉、英国梧桐花粉、蜚蠊（蟑螂）、猫毛、狗毛变应原皮肤点刺试验结果大于粉尘螨者；
 - 筛选评价前4周内曾系统使用糖皮质激素或免疫调节剂者；
 - 需要定期应用（包括注射、口服或吸入）糖皮质激素、白三烯拮抗剂、 β 受体激动剂的支气管哮喘患者；
 - 筛选评价时，存在口腔疾病或有口腔过敏症状者；
 - 筛选评价前3个月内参加过其他药物临床试验者；
 - 筛选评价前3年内曾接受过尘螨脱敏治疗者；
 - 哺乳期妇女；



研究设计（3）

- 剔除标准
 - 严重违反入选、排除标准者；
 - 试验期间使用方案中规定的禁忌药物经由研究者判断影响疗效分析者，剔除有效性评价数据集，保留安全性数据集；
 - 在未达到研究药物起效时间的退出病例，剔除有效性评价数据集，保留安全性数据集；
 - 未用研究药物者；
- 退出标准：
 - 研究过程中连续中断使用研究药物大于1周（含1周）；累积中断使用研究药物大于4周（含4周）。



研究设计（4）

- 采用安慰剂对照的双盲随机对照临床试验
- 设置研究药物从低剂量开始剂量爬坡，逐渐增加剂量，如果可以耐受，则一直可以增加至预设的最高剂量；如果受试者发生不耐受的情况，退回上一个低剂量情况，这时如果耐受，就把该剂量作为该受试者的最终用药剂量。
- 剂量爬坡时间安排在10周内，起效时间为第27周第1天。
- 整个疗程为40周。



研究设计（5）

- 外用激素的补救治疗规则（本研究设计的核心要点）：
 - 制定外用激素为艾洛松药膏
 - **使用外用激素艾洛松的条件**：当前未使用艾洛松的受试者在疾病部位的严重程度呈现和达到明显的皮炎症状并且对日常生活影响明显的情况下，才可以开始使用艾洛松。
 - 当一旦开始使用艾洛松，不能随意停用艾洛松，停用艾洛松必须符合停止使用艾洛松的条件。
 - **停止艾洛松的条件**：当前正在使用艾洛松的受试者的皮炎状况已经达到几乎看无明显病灶并且对日常生活没有任何影响，则才可以停止使用艾洛松。
 - 一旦停用艾洛松的受试者，不能轻易恢复使用艾洛松，恢复使用艾洛松必须符合使用外用激素艾洛松的条件。



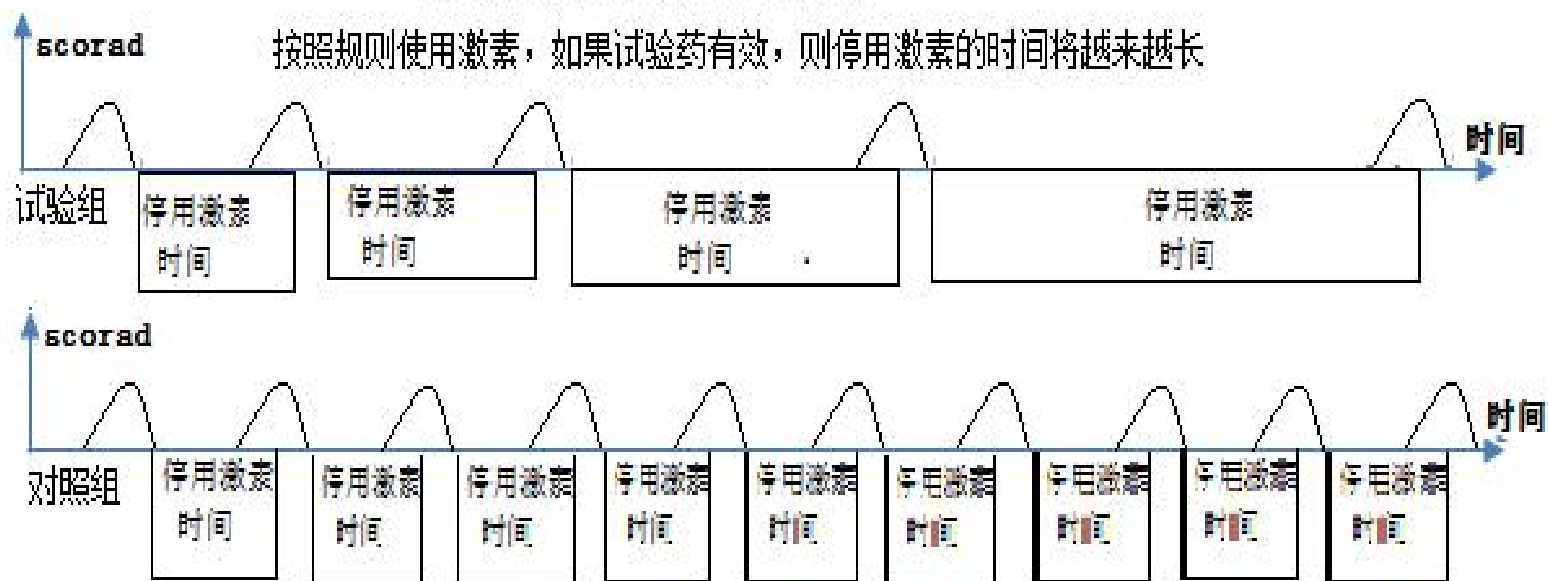
研究设计（6）

- 为了保证受试者按照临床试验规定的使用外用激素的规则，需要告知受试者：
 - 由于特异性皮炎患者间歇性使用外用激素艾洛松每次使用艾洛松仅2-3天，对特异性皮炎无任何好处，并且外用激素的不良反应却不能减少。
 - 脱敏治疗是预防特异性皮炎的复发，所以一旦使用激素艾洛松，必须使用到特异性皮炎的病灶似乎完全消失为止，才脱敏效果才能逐渐体现。
 - 推荐润肤露涂抹在病灶处止痒，也可以用抗组胺药（优泽）帮助止痒，以保证受试者在IGA<3分情况下不使用激素艾洛松也可以基本不影响生活。
- 每次使用激素艾洛松和抗组胺药都需要在受试者日记中记录。



研究设计的核心思想示意图

研究设计基本思想的示意图



主要评价指标和统计学考虑

- 记停用艾洛松的时间作为starting time，把再次使用艾洛松的时间作为failure time。
- 采用counting process for recurrent events的方法进行统计分析

小样本初步结果

停用艾洛松的累积时间(day)

	试验组	安慰剂组
Mean(SD)	171.0(58.8)	98.1(55.1)
median	181	96
Min-Max	83.0~244.0	18.0~160.0

HR=0.15, 95%CI=(0.06,0.375) P<0.001

讨论

- 在皮肤病的药物临床试验中，激素补救治疗的情况是非常普遍的，牛皮癣等适应症的临床试验，对于评价药物的有效性经常因为外用激素的时依性混杂导致出现：症状评分很好的一组，使用激素的量也是最多的一组，因此该结果是无法下结论的。
- 由于不同时间的补救治疗对症状的影响是不同的，不能用两组激素使用量（或天数）达到平衡作为症状可评价的依据。
- 在此类的研究设计中，如果希望试验组的症状评分显著低于对照组，并且试验组的外用激素使用量也显著低于的对照组，往往导致激素的时依性混杂失控，因此只建议控制其中一个指标，评价另一个指标才具有可行性。



讨论

- 同样，在止疼药物的临床试验中，也很可能出现补救治疗（使用止疼针剂快速止疼），这种补救治疗对于止疼疗效评价而言呈现时依性混杂效应，在研究设计中需要很好的处理。
- 在其他药物研究中，同样会遇到激素使用对疗效评价的时依性混杂效应。例如红斑狼疮的药物临床试验，也存在激素使用的时依性混杂效应。
- 时依性混杂因素的处理，在不同的药物和不同的适应症的临床试验中，只有可以借鉴的案例，没有推荐的方法，具体问题具体分析。



Thank

