

國際大型臨床試驗實務經典 SOP

周松男 教授

2016.8.16 敏盛綜合醫院



台大醫院國家級卓越臨床試驗與研究中心



攝影 / 周松男教授

台大醫院子宮頸癌疫苗臨床試驗 (HPV-008 PATRICIA Trial) 典藏專書

周松男教授 編著

台大醫院

子宮頸癌疫苗臨床試驗 (HPV-008 PATRICIA Trial)



典藏專書

A Historical Account of HPV-008 PATRICIA Trial (Cervical Cancer Vaccine Trial) at National Taiwan University Hospital

台大醫院創院120年以來最大規模國際級臨床試驗計劃

周松男教授 編著

台大醫院國家級卓越臨床試驗與研究中心

財團法人國家生技醫療發展基金會
國立台灣大學醫學院附設醫院婦產部

周芷 哲學博士 (Louise T. Chow, Ph.D.)

美國阿拉巴馬大學：伯明罕校區

生化及分子遺傳學教授及安德生家族特聘講座教授

中華民國中央研究院院士

美國國家科學院院士

書評譯文

- ▶ 我將評論周松男博士的專書，該書深入探討關於英國 GlaxoSmithKlein (GSK) 公司研製的 Cervirax 預防性疫苗的臨床試驗，此疫苗用以防止兩株引起子宮頸癌的人類乳突瘤病毒 (Human Papillomaviruses, HPVs. Types 16 & 18) 的感染。但在開始我的書評之前，容我簡單介紹HPVs以及疫苗的重要性。

➤ 在 1970 年代，在陰部的尖型濕疣 (genital condylomata) 內已可以檢驗出 HPV 的 DNA，但是整個病毒顆粒並不能在尖型濕疣內被分離或培養，後來在 1981 及 1982 年，德國學者 Dr. Harald zur Hausen 實驗室的科學家們成功地從陰部尖型濕疣及喉嚨小刺粒 (laryngeal papilloma) 複製出 HPV6 及 HPV11 的基因體 (genomes)，該兩者的 DNA sequence 非常接近。在那個時期，單純性皰疹 (herpes simplex virus, HSV) 被認為是引起子宮頸癌的病毒，但是 HSV DNA 並不常在子宮頸癌內被驗出。Harald zur Hausen 博士首先提議 HPV 才是元兇，這個假說是根據他們從子宮頸癌抽出的 DNA 可以與 HPV6 DNA 有輕微的交叉雜交 (cross-hybridization)。

在1983-1984年，他們的實驗室成功地從子宮頸癌分離出HPV 16及18。接著在1985及1986，Harald zur Hausen團隊及其他人的報告指出在子宮頸癌的細胞株可以抽取到HPV16 DNA及HPV18 DNA，而且細胞株也可表達E6及E7的致癌基因(E6 & E7 oncogenes)。在1980中後期，分子檢驗技術進步，可以精準查出世界各地的子宮頸癌都含有HPV DNA Types 16, 18及其他類似型別(31, 33, etc.)。HPVs終於無疑地被接受是引起子宮頸、陰部及肛門的惡性及良性腫瘤的病原。Dr. Harald zur Hausen因為發現HPVs，和另外兩位科學家共同得到2008年的諾貝爾生理或醫學獎。

台大醫院在這件大型臨床試驗計劃達成了 下列數件重要的客觀數據與創新：

1. **執行時間：**整個計劃橫跨七年，長達六年之久（2004 - 2010）。
2. **受試者人數：**招募受試者總人數1,032 位，高居亞洲各醫學中心的第一位，及全世界135家醫院的第二位。
3. **編列的經費：**臨床試驗經費編列高達新台幣9 位數，創歷史性的新高。
4. **論文刊登：**臨床試驗的研究論文刊登於國際著名醫學期刊的篇數，至本書出版為止共達16 篇之多（本人均列名於co-authors 之內），目前論文撰寫篇數仍持續增加中。

5. **研究團隊陣容：**投入的研究醫師(investigators)包括台大醫院婦產部5位資深全職教授及10位專任主治醫師，研究護士同仁總數高達50位，整個研究團隊陣容龐大。

6. **臨床實驗品質：**國際總部派來的獨立稽查員(Independent Auditor)的稽查結果，給予台大醫院執行本計劃品質的評價是— Absolutely excellent and outstanding (near perfect)。

7. **研究者會議：** 本人以計劃總主持人(Principal Investigator) 的身份，在6 - 7 年間主持國內研究工作會議次數高達38 次。參加區域性/ 全球性研究者會議有13次，參加ACCPAB 會議的次數多達17 次，這樣計算下來，平均每年為此計劃而出國開會的次數約達3 - 4 次。

8. **全世界的資料：** 參加此計畫共有14個國家，135家醫學中心及131位計畫總主持人(PI)。

根據以上客觀的描述，本計劃堪稱台大醫院創院120年(1895 - 2015) 以來最大型的國際級臨床試驗計劃。

臨床試驗計畫

第一期 新藥毒性測試

第二期 新藥效力測試

第三期 新藥核准上市前大規模臨床測試

Phase II HPV Study

Design

- * Double blind
- * Multi-center (North America and Brazil)
- * **Placebo-controlled**

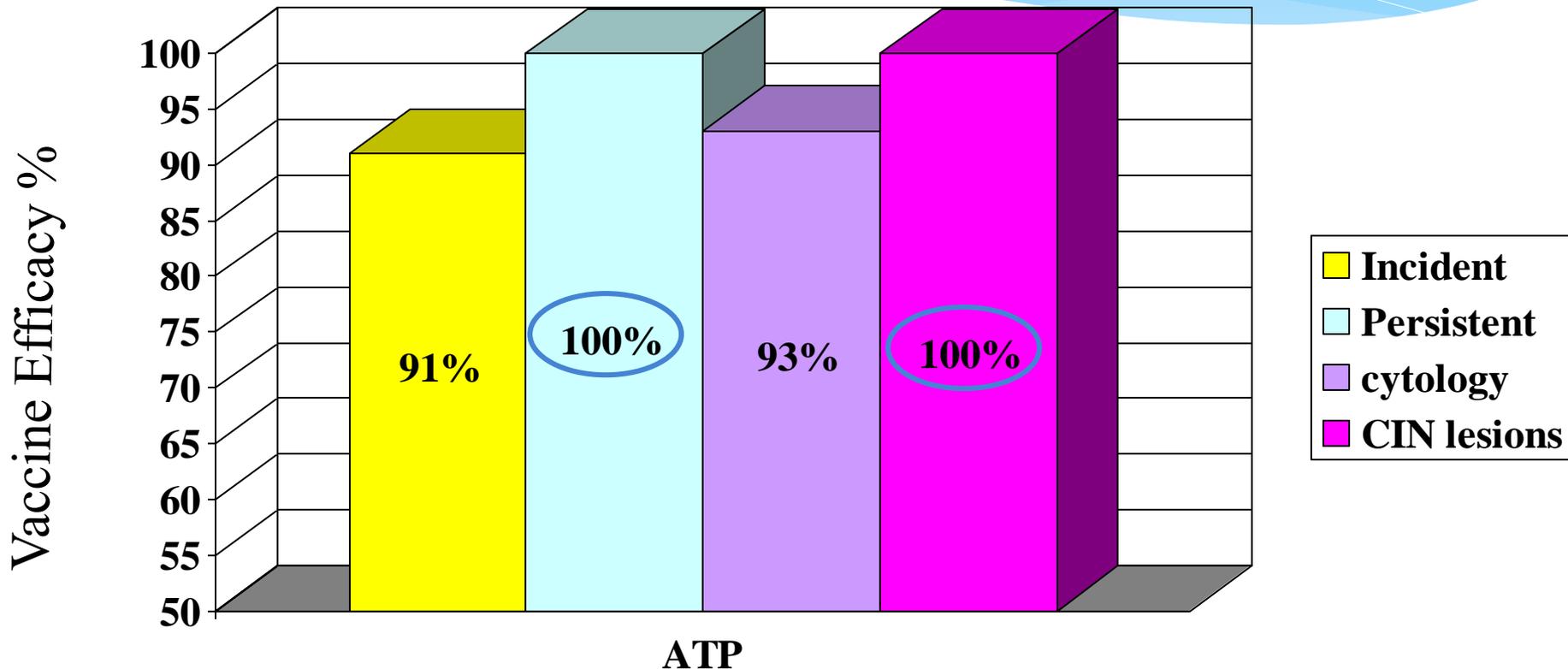
Population

- * 1113 women (15~25 years women)
- * **Cytologically negative, seronegative for HPV-16 and HPV-18 antibodies** by ELISA and HPV-DNA-negative by PCR for 14 high-risk HPV types

Efficacy data (HPV-001)

HPV 16 and/or 18 Cervical Protection

Prevention of HPV-16/18 related infection & lesions



Summary of Phase-II Trial

- * Bivalent HPV-16/18 virus-like particle (VLP) vaccine was highly efficacious in **preventing incident and persistent HPV-16/18 infection** in fully vaccinated healthy young women.
- * Close relation between the development of **persistent HPV infection and the cytological abnormalities**.
- * Bivalent HPV-16/18 vaccine appeared to be **safe and well tolerated**. (no serious vaccine-related adverse events were reported.)

Overview of Study Design(PATRICIA):A Phase-III Trial

Randomization
(1:1)

HPV 16/18 VLP AS04
(N=9000)

Hepatitis A vaccine (Havrix-based
Investigational formulation)
(N=9000)

Vaccination

Follow-up visits

Visit 1 Visit 2 Visit 3 Visit 4 Visit 5 Visit 6 Visit 7 Visit 8 Visit 9 Visit 10

Month 0 Month 1 Month 6 Month 7 Month 12 Month 18 Month 24 Month 30 Month 36 Month 48

Brief Summary of PATRICIA Trial

- * Target enrolment: 18000 women aged 15 to 25 years.
- * Study regions: Asia Pacific, Europe, Latin, America and North America.
- * Data collection: Remote Data Entry (RDE).
- * Type of study: IND study. Data from this study may be pooled with data from other efficacy studies.

The study is being conducted under supervision of an independent Data Monitoring Committee (IDMC) (see Section 2.1)

- * Duration of study: Approximately 48 months of follow-up was planned for all subjects.

從專利申請走到新藥核准上市

2014美國FDA核准487,163項專利

技轉
開發

$\frac{B}{A}$

多少是救命仙丹的新藥品

新藥品

第一期 臨床試驗



第二期 臨床試驗



第三期 臨床試驗



PATRICIA Trial



Tibolone Trial

上市販售



成功

(1/10)

失敗

(9/10)

臨床試驗執行之監督與受試者之保護

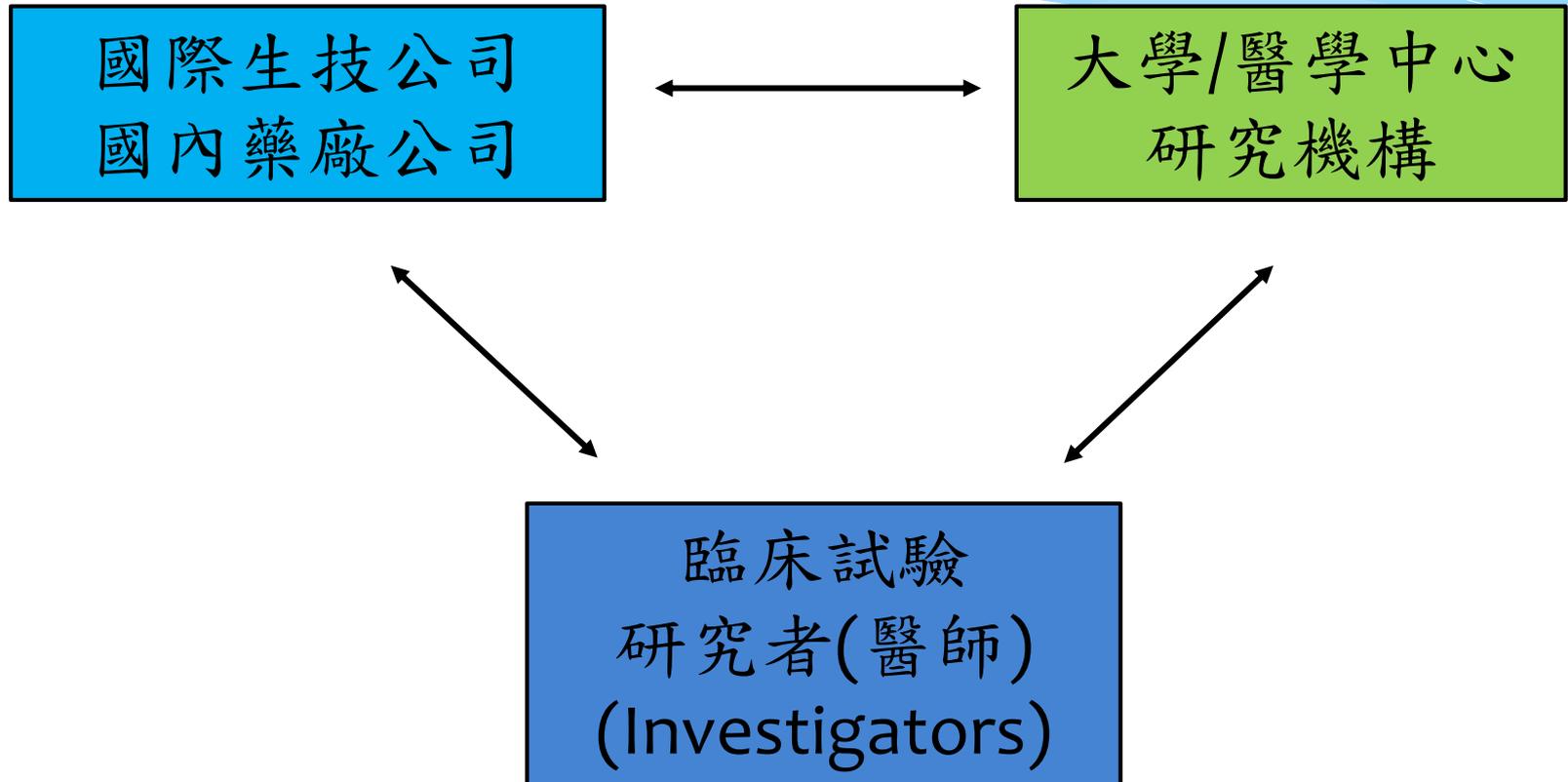
醫學中心: <人體試驗委員會>

對人體臨床試驗之計畫與執行
負責必要之查核與監督

衛福部: <藥品優良臨床試驗規範>

善盡保護受試者之安全與權益

臨床試驗計畫的金三角關係



臨床試驗計畫經費之管理

1. GSK總公司的要求:

財務公開信息(Financial Disclosure Information)

2004.5.18 GSK公司總部就已傳送一份文件，要求研究者在HPV-008試驗計畫正式啟動前，就須將相關表格填寫完整，傳回GSK公司總部。

2. 台大醫院管理原則:

2004.6.10規定HPV-008疫苗臨床試驗經費之支出悉依臺大醫院「學術研究支援專款管理要點」之規定辦理。

Cover Letter for Collecting Financial Disclosure Information

18 May 2004

Prof. Song-Nan Chow

Department of Obstetrics and Gynecology

National Taiwan University Hospital

7, Chung-Shan South Road

Taipei City

Taiwan

RE: 580299/008 (HPV-008): FDA Regulation Requires GlaxoSmithKline (GSK) to Collect Financial Disclosure from ALL Investigators.

Dear Prof. Song-Nan Chow,

Effective February 2, 1999, a United States Food and Drug Administration (FDA) regulation requires pharmaceutical companies to capture and report financial disclosure information on all investigators participating in clinical trials intended to support marketing applications (*see attached abbreviated Synopsis of FDA Financial Disclosure Rule for more information*). The term investigator, as defined by the regulation, includes principal investigator, sub-investigator, and the spouse and dependent children of an investigator.

The financial disclosure rule requires you to disclose any proprietary interest you may have in the tested product, equity holdings exceeding US\$50,000 during the reporting window *, and aggregated non-study-related payments greater than US\$25,000 during the reporting window*.

Questionnaires before and after study

To comply with this regulation, please complete the enclosed questionnaires. One questionnaire will be completed before study participation (Section A) and a follow-up at study termination (Section B). If there are relevant changes to your information in the one-one year period following study completion, you are expected to send an update report to GSK.

舉例臺大醫院[PP104-4]計畫代號申請經費之實際用印之公文簽呈

VS: MG149
(柯文哲教授)

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">編號</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">日期 年 月 日</td> </tr> </table>	編號			日期 年 月 日
編號					
	日期 年 月 日				
<p>簽 於 (婦產部) 104 年 3 月 3 日</p> <p>主旨：懇請 鈞座同意 擬由「PP104-4-周松男」支付本院婦產部 周松男 醫師赴舊金山大學(UCSF)參訪之交通費、保險費及住宿費。 敬請 核示。</p> <p>說明：婦產部周松男醫師於 104 年 3 月 19 日至 104 年 3 月 24 日受邀赴 舊金山大學參訪並討論相關婦癌研究計畫合作案(附邀請函一份)。 預估總費用約新台幣壹拾萬元。</p>					
<p>會辦單位：(受會單位較多時請用簽稿會核單) 第 層 決 行 承辦單位 婦產部 會辦單位：人事室 決 行</p> <p>承辦人：  一、委周松男醫師係醫學院退休教授 兼任本院婦產部主治醫師。 醫 務</p> <p>主任：  二、本案奉 核後，請將准簽影本送交 人事室，並請返國後1個月繳交出 國心得報告(格式如附件)，報告電 子 檔 並 請 傳 送 至 lenna@ntuh.gov.tw。 秘 書： 副院長： 院 長：</p>					
<p>註記：簽署原則由左而右，由上而下。 本案如奉 核可，請周醫師依「國外出差旅費報 支要點」檢據核實報支。惟如搭乘分有等級之飛 機、船舶及長途大眾陸運工具所需費用，除符合 「國外出差旅費報支要點第5條第1項第2款之 「...簡任第十二職等以上領有各該職等全額主管 加給人員，得乘坐商務或相當之座(艙)位...」(詳 附件) 者外，報支額度以搭經濟(艙)位為限。</p>					
  	 * 104440002 				

INDEPENDENT DATA MONITORING COMMITTEE (IDMC)

- * Responsibilities of IDMC, the Independent Statistician, the Investigators, the Sponsor and Biometrics.
- * Conflict of Interest Guidelines.
- * Composition of the IDMC and Conduct of IDMC Meetings., etc.

技轉與持股過程可能違反的法令

以T公司為例

1. 公家研究成果私下或折價技轉給T公司
→ 恐涉<貪汙治罪條例>圖利罪
2. 公家研究者民法二等親購買T公司股票
→ 恐涉<公職人員利益衝突迴避法>
3. 研究者自己名下無T公司股票,但其二等親卻擁有(非購買)股票 → 恐涉<貪汙治罪條例>收賄罪

PI在臨床試驗與上櫃/上市公司利益 衝突的迴避

- * 2016.3.25. 浩鼎公司高層管理人士遭士林地檢署約談,澄清翁啟惠院長女兒在解盲記者會前一日脫售浩鼎股票之嫌.
- * 浩鼎公司公開聲明稿: 第二/第三期臨床試驗解盲結果指出,新開發的乳癌治療性疫苗OBI-822在最終檢驗點“主要療效指標,PFS(Progression-free Survival)”,未達統計意義.
- * 資深媒體記者指出:(崇高)清譽與(龐大)財富想要同時兼得,必然會出事. 太貪心會導致陷入風暴.

結論

疾病處理：預防勝於治療

臨床試驗：知法而不犯法

才能

百戰百勝 造福人類

Key Dates of GENETECH, Inc.

- * **1976: Robert Swanson (a professor of biochemistry & biophysics from Medical School, UCSF) and Herbert Boyer (a graduate of the Sloan School of Management at MIT) found GENETECH, Inc.**
- * **1978: Company scientists create the insulin gene-GENETECH's first marketable product.**
- * **1998: FDA approves Herceptin in the treatment of breast cancer.**

1 DNA Way





GENENTECH



