**方案模板使用说明**

1. **此方案模版是为研究者撰写方案提供的参考, 使用时请注意涵盖黑体字中的主要方面，请勿删除黑体字部分；完成方案后，请删除此部分红字的说明。**
2. **此方案模板适用于研究者发起的观察性临床研究，主要包含：横断面研究、病例对照研究和队列研究。**
3. **以下凡斜体字括号（）的蓝色部分均为给研究者的提示语，制定完适合本研究的方案后，请删去斜体字内容。**
4. **在排版时请注意将方案的封面单独列为一页。**
5. **多中心研究应注意描述多中心情况，我院为参加单位的，应使用组长单位的方案。**

*（以下为方案封面页）*

**研究者发起的观察性临床研究方案**

**项目名称（中文）：***（请填写项目名称中文）*

**项目名称（英文）：***（请填写项目名称英文）*

研究单位：*（请填写单位名称，如果多中心研究，则列出所有单位并注明组长单位和参加单位；如果仅在我院开展的则此项填写为“复旦大学附属中山医院“）*

研究负责人（签名）：*（本院单中心研究，请填写本院负责人名字，在方案定稿后，研究负责人需在其打印名字后签署姓名和日期）*

申办者：复旦大学附属中山医院

版本号：*（V1.0，统计审查退回修改后更新为V1.1，V1.2；函审/会审后修改更新为V2.0,V3.0*）。

版本日期：*（方案修改后注意更新版本日期*）。

*（以下为方案正文）*

**版本历史/修正历史**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **文件** | **版本号** | **版本日期** | **修正原因说明和改动部分总结** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**研究者声明**

我将根据中国GCP规定认真履行研究者职责，亲自参加或直接指导本临床研究。我方已阅读并确认此方案，同意此方案的科学性和伦理性。我方将按照中国法律法规、赫尔辛基宣言、中国GCP以及此研究方案规定履行相关的职责，并在经学术委员会和伦理委员会同意后才可实施，除非为保护受试者的安全、权利和利益而必须采取措施。我方将对此研究方案保密。

研究单位：

主要研究者：

主要研究者（签字）：

签字日期：

1. **方案摘要**

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 |  |
| 研究背景 |  |
| 研究目的 |  |
| 研究终点 |  |
| 研究设计 |  |
| 样本量估计 |  |
| 入选标准/排除标准/中途退出标准 |  |
| 预期研究年限 |  |
| 统计分析计划 |  |

1. **研究背景**

*（简要介绍研究背景，包括国内外研究的现状和意义，本研究的前期基础等。）*

1. **研究目的**

*（根据目标人群、治疗（含对照）和结局，简要阐述研究目的，即本研究计划回答的临床科学问题，明确主要目的和次要目的（如果有），也可包括探索性目的。）*

1. **研究假设（如适用）**

*（根据研究目的提出研究假设，对于横断面研究可能不适用。）*

1. **研究概况**

## 整体的研究设计和计划

*(简述研究的整体设计，需要说明研究类型是横断面研究/病例对照研究/队列研究，以及多中心或单中心、回顾性的还是前瞻性的，或回顾前瞻性的。)*

## 设计路线图

1. **研究人群**
2. 数据来源
3. 研究疾病的诊断标准

*（如果所研究的疾病有不同诊断标准，应该说明本研究所采用的诊断标准及其出处，并给出所采用诊断标准的具体内容，若内容较多可以在附件中呈现。）*

3. 入选/排除标准/中途退出标准

*（入排标准的制定应能代表研究的目标人群。应注意入排标准可能导致的恒定时间偏倚或选择偏倚，必要时对重要的入排标准做出解释，并评估其对分析结果的影响。）*

3.1入选标准

1. ……
2. ……

*(用清单的方式列出拟参加入选合格受试者的标准，包括疾病的诊断标准(尽可能说明定量检验指标的上、下限)；入选前受试者的相关病史、病程和治疗情况要求；其他相关标准，如年龄、性别等；如果不同人群有区别，分开撰写)*

3.2排除标准

*(用清单的方式列出影响研究结果或安全性评估的情况，如可能影响研究的其他治疗、合并疾病和妊娠、认知障碍等。)*

3.3中途退出标准（如适用）

*(用清单的方式列出退出标准。如受试者要求撤回知情同意；研究者从医学角度考虑受试者有必要中止研究等。)*

1. **研究分组**

*（写明分组情况及分组依据）*

1. **研究终点 （如适用）**

*（应定义主要终点和次要终点，如必要还需定义关键次要终点。应注意，观察性研究的主要终点通常不采用替代终点，如采用需充分说明理由。）*

1. 主要研究终点

*（主要研究终点是样本量计算的依据，并与主要研究目的相对应，可以是有效性终点也可以是安全性终点。通常设置一个主要终点，若需要设置多个主要终点需考虑顺序检验或多重性校正）*

1. 次要研究终点

*（包含关键次要终点和一般次要研究终点。关键次要研究终点通常较少，需与主要终点做相同考虑。一般次要研究终点可设置多个。）*

1. 安全性终点（如适用）

*（根据研究目的，安全性终点可以是主要终点、（关键）次要终点、或者探索性终点。除了明确定义终点事件外，还应考虑对终点事件的编码（如用 MedDRA 编码）、分级（如用 CTCAE 对安全性事件的严重程度分级）、发生时间、发生频率（如反复多次发生，如何计算发生率）等加以说明。需要指出的是，与有效性终点不同，安全性终点在大多数情况下无法预先确定具体终点事件及其发生的时间和严重程度，因此其不确定性给统计分析和结果的解释带来挑战，具体考虑可参照相关临床试验指南。）*

1. 探索性终点（如适用）

*（研究如有需要，也可以设置某个/些探索性终点，例如药物经济学终点等。）*

1. **基线变量及重要协变量（如适用）**

*（研究方案中应明确基线变量和重要的协变量，以及它们的度量单位和观测时间。这些变量的确定依据主要来自对目标研究人群现有的研究成果，例如指南、专家共识、公开发表的文献、会议报告等提及的影响疗效的变量/因素，也有来自项目组专家的认识。重要协变量的确定应具备合理性，可结合各因素间的因果路径图确定，并综合考虑前期数据评估结果。在已确定的重要协变量中，建议在方案中明确协变量的属性，如效应修正因素、危险因素、混杂因素（包括时依混杂因素）、中间变量、碰撞变量、工具变量等。）*

1. **研究步骤**

*（写明研究每个阶段，如筛选期、入选治疗期、随访的研究内容，对各组受试者采取何种处理，收集受试者的哪些资料，及获取资料的方法如从住院病史摘录等等。写清楚每阶段拟进行实验室检查的项目、测定的次数和药代动力学分析等。例如，第一次访视，将进行心电图检查，并采集受试者\_\_\_的血（需要写出具体的量）进行血液\_\_（如生化、常规等）检查。第二次访视……（请按具体情况修改）。如果涉及到样本的外流，需具体说明某项检测的血液/肿瘤组织)……将送至位于(具体地点，尤其要说明国内还是国外)的实验室进行检测。)*

1. **数据治理/数据管理计划**

*（请说明数据管理策略，前瞻性研究要求使用EDC。回顾性研究需详细说明数据采集的时间和人群范围、关键字段以及数据治理计划；前瞻性研究要求使用EDC进行数据采集和管理，需明确质量核查和管理计划。）*

1. **偏倚的考虑**

*（偏倚是观察性研究特别需要考虑的问题，在方案中应充分考虑各种潜在偏倚及其影响，并制定控制偏倚的有效措施。常见的偏倚包括：① 因测量、数据收集 或评价方法的不准确或不一致导致的信息偏倚；② 因选择性地入选和/或排除数据或失访、退出、剔除、记录缺失等导致的选择偏倚；③ 因人群变化、治疗变化、研究背景变化等原因导致的疗效异质性，因分析中未能充分控制混杂因素导致的混杂偏倚；④ 因未事先确定主分析方法而选择采用不同分析方法中最有利的结果导致的结果驱动等偏倚。⑤ 在记录生存时间时可能产生的恒定时间偏倚或领先时间/起点时间偏倚；⑥ 基于文献的 meta 分析可能存在的发表偏倚；⑦ 回顾性研究中回忆以往事件可能产生的回忆偏倚；⑧ 因入选非初治病例而产生的幸存者偏倚等。）*

1. **统计分析计划**

1. 样本量估计

*（观察性研究均需对样本量估计进行说明，对于预设样本量的观察性研究建议说明检验效能；当观察性研究的样本量不是通过计算确定时，需要提供明确的依据和参考文献。临床研究的样本量估计通常要考虑的因素有：研究设计、统计分析方法、结局变量预期的效应量或参数、统计分布、检验水准、单双侧检验、检验效能、分配比例、多重性、脱落剔除率等。观察性研究应采用主分析所对应的样本量估计方法，在估计时，除了需要考虑上述因素外，还需考虑混杂因素等的调整对样本量的影响。需注意，对于采用外部对照组的单臂试验研究，对照组的样本量通常应不少于治疗组的样本量，或可以数倍于治疗组。另外，观察性研究（特别是回顾性研究）的数据缺失率较高，设计时应留有充分余地。）*

2. 数据集定义

*（观察性研究的数据来源及其质量有很大差异，而且不同分析回答的问题各异，应根据不同的分析定义不同的数据集，如有效性数据集和安全性数据集。如果分析的目标人群是数据集的一个子集，应将子集标记为对应的目标人群。）*

3. 缺失数据处理

*（观察性研究中，数据缺失较为普遍，甚至缺失比例较大。在数据治理及数据管理过程中，应尽可能追踪捕捉遗漏的记录，使数据质量有所改善。尽管如此，主分析或敏感性分析中仍面临缺失数据的处理问题，在主分析计划中和敏感性分析计划中（如适用）应阐述缺失数据的处理方法，并说明其理由。）*

4. 描述性分析

*（描述性分析能够刻画变量（特别是基线变量）的主要特征。所有指标/变量，包括终点变量，均应进行描述性分析，所采用的描述统计量应根据变量的分布特征合理选择。）*

5. 主分析

*（主分析围绕主要终点进行统计分析，是研究结论的最主要依据，应给予详尽和严谨的阐述，包括但不限于：统计假设；非调整分析和调整分析所采用的模型及其所基于的假设；拟纳入调整分析的协变量的初步考虑以及明确在分析过程中根据观测数据筛选各类变量的明确规则，包括混杂因素/时依混杂因素、风险因子、中间变量和潜在异质性因素的识别；如果采用倾向性评分匹配方法，应定义匹配比例、匹配方法及其具体参数设置（如卡钳值），以及匹配的均衡性验证方法；对于生存结局的分析需考虑是否存在竞争风险问题。此外应对模型假设进行必要的验证，如非线性关系、非等比例风险等。）*

6. 其他

（1）异质性分析（如适用）

*（应事先考虑可能的异质性因素，如研究中心、年龄、性别、病情程度等，为亚组分析或分层分析打好基础。应注意异质性判断标准的确定应结合研究目的和临床意义综合考虑。）*

（2）亚组分析（如适用）

*（应根据现有的研究结论和认知、可能的异质性因素等明确定义需要进行亚组分析的因素，此外也可考虑主要协变量中与分组变量交互显著的因素进行亚组分析。）*

（3）敏感性分析（如适用）

*（由于观察性研究中因果推断结论具有不确定性，因此结论的稳健性尤其重要，充分的敏感性分析有助于判断结论的稳健性。敏感性分析应根据不同的假设情景展开，这些情景包括但不限于：缺失数据的不同处理机制；不同的数据集定义；不同的分析方法；模型中不同的协变量组合；未知或不可测的混杂因素影响等。）*

（4）定量偏倚分析（如适用）

*（偏倚对研究结论的影响是因果推断中需要特别考虑的。鼓励对于各种可能的偏倚，明确判断其是否存在，或设置相关偏倚参数值或分布的方法，并基于偏倚的定量分析考察其对结果的影响，例如，根据剔除标准，分别对剔除病例的数据集和不剔除病例的数据集进行分析，比较其结果的差异以判断是否存在选择偏倚；根据混合型研究中内部数据与外部数据间的疗效差异，判断是否存在效应异质性偏倚，并根据结果设置异质性偏倚参数分布进行校正分析。偏倚参数的分布反映偏倚的大小和不确定性，利用临界点分析考察各种可能偏倚的影响也可视为定量偏倚分析的一种方法。另外，敏感性分析与定量偏倚分析亦可合并描述。）*

（5）安全性分析（如适用）

*（观察性研究，特别是回顾性研究，对安全性事件的主动监测存在较明显的不足，可能需要提供某些外部证据以弥补其不足，例如暴露组/病例组的安全性信息和不良反应监测系统报告的信息。）*

1. **质量控制**

*（一般而言，观察性研究的质量控制的目标与 RCT 类似，但需要特别关注数据治理过程的质量控制，具体可参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。）*

1. **研究相关伦理学**

1. 伦理委员会审核

*（本方案和书面知情同意书及与受试者直接相关的资料必须提交伦理委员会，获得伦理委员会书面批准后方可正式开展研究。研究者必须在伦理批准函过期前一个月提交持续审查报告，申请批件延期。在研究中止和/或完成时，研究者必须书面通知伦理委员会；研究者必须及时向伦理委员会报告所有研究工作中发生的变化（如方案和/或知情同意书的修订），并且在未获得伦理委员会批准之前不得执行这些变动，除非是为了消除对受试者明显且直接的风险而做出的变更。在发生这类情况时，将通知伦理委员会。）*

2. 知情同意

3. 获得知情同意的程序

*（研究者必须向受试者或其法定代理人提供易于理解的并且经伦理委员会批准的知情同意书，并给与受试者或其法定代理人充分的时间考虑本项研究，在从受试者获得签署的书面知情同意书之前，受试者不得入组。 在受试者参与期间，将向受试者提供所有更新版本的知情同意书以及书面信息。知情同意书应作为临床试验的重要文档保留备查。）*

*（此部分请按具体情况自行修改，根据实际情况进行书写，如果已经申请免除知情同意书请说明申请免除的理由，如果有部分免除知情同意书，或者口头知情等情况必须写清楚）*

1. **保密措施**

*（通过本项目研究的结果可能会在医学杂志上发表，但是我们会按照法律法规的要求为患者的个人信息保密，除非应相关法律要求，患者的个人信息不会被泄露。必要时，政府管理部门和医院伦理委员会及其有关人员可以按规定查阅患者的资料。如存在与其他单位合作时（如参与多中心研究），个人信息将脱敏后外送合作方XXX。）*

1. **研究项目的预期进度和完成日期**
2. **参考文献**
3. **附件（如需）**

*（方案其他补充材料，如研究涉及的评估量表等。）*