**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诊断准确性研究，不适用于诊断预测模型研究。**
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）*

**研究者发起的诊断性临床研究方案**

**（征求意见稿）**

**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（方案编号：*XXXX(如适用)*；版本号：*XXX* ；版本日期：*X* 年 *X*月*X*日），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 |  |
| 方案编号（如适用） |  |
| 版本日期 |  |
| 研究背景 |  |
| 研究目的 |  |
| 研究终点 |  |
| 研究设计 |  |
| 金标准 |  |
| 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、金标准和待评估诊断措施，简要阐述研究目的，即本研究计划回答的临床科学问题，如评估诊断的准确性，比较不同诊断措施的准确性等）*

1. **研究假设**

*（基于实际情况选择不同的研究假设，如果是单个待评估诊断措施对比金标准的比较，统计假设通常是根据单一测试的可接受性标准（灵敏度、特异性或其他测量标准的最小水平）来定义的。在这中情况下，假设通常包括对预期诊断参数值的定量表达。如果是比较不同待评估诊断措施的准确性，统计假设是根据在比较两个或更多诊断方法的准确性的优效性，等效性或非劣效性来定义的）*

1. **研究设计**
2. 研究设计类型**（***简述研究的整体设计。本模板针对的是诊断准确性研究设计进行讨论并提出要求，其他临床试验设计的情形可依据具体的情况参照相关模板执行。如研究设计对照的选择，避免不恰当的排除容易混淆的病例。需要说明研究类型是观察性和干预性，交叉设计或者成组设计，单中心或者多中心，此外研究设计中应当考虑应对实验操作者和结果评价者设盲)*
3. 金标准*（详细描述金标准以及选择金标准的理由。涉及器械试剂是否获得药监局批准。临床参考标准是指现有条件下临床上可获得的能够用来确定受试者目标状态的最佳方法，通常来自临床和实验室的医学实践，包括：现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准（如组织病理学检查、影像学检查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论等），疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法，行业内专家共识推荐的或临床上公认的、合理的参考方法等，如没有金标准，需说明理由）*
4. 待评估诊断措施*（详细描述待评估诊断措施的细节，包括诊断为阳性的判定标准，需要区分预设的还是探索性的）*
5. 配套仪器/系统及其他试剂信息*(如适用，临床试验用其他所有产品以及检测方法的具体信息，包括配套仪器、校准品、质控品、其他试剂等)*
6. **受试者选择和样本收集***（诊断研究受试者应来待验证诊断措施所声称的适用人群（目标人群），如具有某种症状、体征、生理、病理状态或某种流行病学背景等情况的人。非目标人群入组可能引入受试者选择偏倚，导致结果不能反映待验证方法的真实情况。受试人群应能够代表目标人群的特征，包括人口学特征（性别、年龄）、症状、体征、合并症以及疾病的阶段、部位和严重程度等；同时受试者应排除不适合该临床试验的生理或病理特征）*
7. 入选标准*(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)*
8. 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)*
9. 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)*
10. 受试者分层入组（如适用）
11. 数据/样本收集和样本要求*（包括样本类型以及样本采集、保存和运输方法，样本采集的时间范围等。某些受试者样本可以来自既往的、其他研究的样本集或无特定用途的样本集。此种情形下则需特别注意避免引入偏倚，例如：①试验过程中，经过编盲后，试验操作者和结果判读者应不能区分来自既往样本集的样本；②既往样本集样本其储存、处理等应符合要求；③既往样本集样本的纳入可能导致具有罕见状况的受试者在临床试验受试人群中的比例显著高于在自然状态下目标人群总体中的比例，这个潜在偏倚应在统计分析中加以考虑）*
12. **临床评价指标**

*（定性检测的诊断方法评价指标通常包括诊断准确性（灵敏度、特异度、预测值、似然比、ROC曲线下面积等）或检测一致性（阳性/阴性符合率、总符合率、Kappa值等），半定量检测诊断方法评价指标通常包括：各等级符合率、阴/阳性符合率及Kappa值等。定量检测的诊断方法评价指标通常包括回归分析的回归系数、截距、相关系数和决定系数等）*

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）*

1. 次要研究终点
2. 安全性终点（如适用）
3. 探索性终点（如适用）
4. **研究流程**

1研究流程图

2研究实施*（方法、内容、步骤）*

3偏倚控制措施（*偏倚是指在临床试验方案设计、实施及结果分析时，有关影响因素所致的系统误差，致使对诊断方法的安全有效性的评价偏离真值。偏倚干扰临床试验得出正确的结论，在诊断研究的全过程中均需防范其发生。常见的控制偏倚的措施包括：盲法，对试验操作者和结果评价者设盲，使其在试验过程中不知晓受试者的疾病诊断或其他相关检测结果等信息，从而避免引入偏倚； 待评估诊断措施与金标准的判断或对比方法检测尽量同步进行，以避免因疾病进程不同或样本保存时间差异较大而造成临床试验结论偏离真值；此外在临床试验机构选择、受试者选择、试验过程、统计学分析等各个阶段均需进行偏倚的控制。例如：受试人群应尽可能代表目标人群的特征，以避免选择偏倚；不同临床试验机构在临床试验中应统一试验操作和判读标准等，以避免中心效应的发生）*

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. **统计分析计划**
2. 样本量估计*（适当的样本量是保证诊断试剂临床性能得到准确评价的必要条件。诊断试剂临床试验的样本量与多种因素相关，包括评价指标、检测的可重复性、干扰因素、亚组间的差异性、以及被测物特点等。临床试验方案中应对临床试验需要的最低样本量进行估算，并说明依据。统计学公式进行样本量估算的相关要素一般包括评价指标的预期值、评价指标的可接受标准（如适用）、Ⅰ类和Ⅱ类错误概率以及预期的受试者脱落剔除率等）*
3. 数据集定义和样本剔除标准*（应根据不同的分析定义不同的数据集。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。纳入诊断的样本不应随意剔除，应在研究方案中设定样本剔除标准；如有任何剔除，应在研究报告中详细列出所有样本剔除的情形，并说明理由）*
4. 统计分析方法（定性检测的统计学分析一般以2×2表的形式总结两种分析方法的检测结果，并据此计算灵敏度（阳性符合率）、特异度（阴性符合率）、总符合率、Kappa值等指标及其置信区间；半定量检测的体外诊断试剂通常是指：检测结果报告为几个等级值（例如：阴性、+、2+、3+）、或者报告为终点稀释度的试剂等。临床试验可采用R×C表形式总结检测结果，并据此计算各等级的符合率、阴/阳性符合率及Kappa值等指标及其置信区间；定量检测的统计学分析，应根据临床试验数据绘制散点图，并进行相关性分析，采用Bland-Altman法，计算一致性限度，评价两种检测结果的一致性。一致性限度应在临床所能接受的界值范围内。采用回归分析对两种检测方法的一致性进行评价。应根据数据分布特点等因素选择适用的回归分析方法，如Passing-Bablok回归、Deming回归和最小二乘回归等。回归分析应重点观察回归方程的回归系数和截距等指标，计算回归系数和截距的置信区间。亦可同时对相关评价指标进行假设检验；除此之外，还可同时进行假设检验评价两种分析方法的一致性）
5. 不一致结果，缺失和异常数据处理和分析*（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，统计分析分析计划中（如适用）还应阐述缺失数据和异常数据的处理方法，并说明其理由）*
6. **质量控制**

*（临床试验质量管理应涵盖诊断的全过程，包括临床试验前培训、临床试验过程质控、记录管理、数据管理、样本、试剂和仪器管理情况等）*

1. 临床前质量管理
2. 临床试验开展中的质量管理
3. 数据与记录的质量管理
4. 临床试验所需试剂管理
5. **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）*