

# 使用适应性设计的随机对照试验报告规范解读

周虎子威<sup>1</sup> 赖雪峰<sup>1</sup> 孙凤<sup>1</sup> Munyaradzi Dimairo<sup>2</sup> 詹思延<sup>1</sup> 王胜锋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院/北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系/北京大学国家药品监督管理局药物警戒研究与评价重点实验室/北京大学第三医院临床流行病学研究中心, 北京 100191; <sup>2</sup>英国谢菲尔德大学健康及相关研究学院, 谢菲尔德 S1 4DP

通信作者: 王胜锋, Email: wangshengfeng@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 如何提高适应性设计随机对照试验报告质量成为目前的关注热点。使用适应性设计的随机对照试验研究报告规范(adaptive designs CONSORT Extension, ACE)在 CONSORT 2010 声明基础上进行了针对适应性设计随机对照试验的拓展, 为规范适应性设计随机对照试验报告提供了指导。本文将重点对 ACE 拓展和新增的条目进行解读, 同时结合实例说明 ACE 条目清单在实际中的应用。

**【关键词】** 适应性设计; 随机对照试验; 报告规范; 条目清单

**基金项目:** 国家自然科学基金(81502884); 国家重点研发计划(2018YFC1311704)

## How to report adaptive design randomized trials—A interpretation of international reporting guideline ACE

Zhou Huziwei<sup>1</sup>, Lai Xuefeng<sup>1</sup>, Sun Feng<sup>1</sup>, Munyaradzi Dimairo<sup>2</sup>, Zhan Siyan<sup>1</sup>, Wang Shengfeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Public Health/Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health/Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmacovigilance, National Medical Products Administration/Clinical Epidemiology Research Center, Peking University, Beijing 100191, China;

<sup>2</sup>School of Health and Related Research, The University of Sheffield, Sheffield S1 4DP, UK

Corresponding author: Wang Shengfeng, Email: wangshengfeng@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Concerns has been raised in improving the quality of adaptive design randomized trials reports. Based on the CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials), The Adaptive designs CONSORT Extension (ACE) has developed items and reporting specifications for adaptive design trials. This paper presents a brief explanation of the extension and new items of ACE and introduces the applications of ACE checklist with examples.

**【Key words】** Adaptive designs; Randomized controlled trial; Report specification; Checklist

**Fund programs:** National Nature Science Foundation of China (81502884); National Key Basic Research Program of China (2018YFC1311704)

适应性设计(adaptive design)指在不损害试验完整性与真实性的前提下,利用已完成的试验数据为试验的进一步开展做出适应性调整(adaptation)的多阶段临床试验设计方法。随机对照试验中,研究者在事先设计目标人群、结果变异性、测试的最

佳治疗、治疗持续时间、治疗强度和治療效果的测量细节、规划试验方案时,存在很大的不确定性。如果采用传统的一成不变的试验设计方案,不及时加以调整,难免会增加试验的周期,消耗更多的时间、精力、经费和研究资源,而且疗效较预期差的治

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00230

收稿日期 2021-03-19 本文编辑 李银鸽

引用格式:周虎子威,赖雪峰,孙凤,等.使用适应性设计的随机对照试验报告规范解读[J].中华流行病学杂志,2022,43(3):409-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00230.

Zhou HZW, Lai XF, Sun F, et al. How to report adaptive design randomized trials—A interpretation of international reporting guideline ACE[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(3):409-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00230.



疗组患者也无法得到及时的治疗,因此更多研究者开始转向使用适应性设计。适应性设计允许研究人员通过对进行中试验的关键方面或假设进行评估,或根据现有证据停止治疗组或整个试验来更有效地解决研究问题。

适应性设计因目的和需求不同,对应多种具体形式,常见的如针对研究对象(participants)的有样本量的再估计、调整试验人群或选择最有可能从探索性治疗中受益的患者进行进一步试验;针对干预措施(intervention)的有根据试验数据在试验进行过程中调整随机化方案、在一项试验中评估多种治疗方法,以便及早选择有希望的治疗方法或放弃无效、不安全的治疗方法;针对对照组(comparison)的有改变治疗分配比例,以支持显示有益效果的治疗;针对研究结局(outcome)的有出于有效性、无效性或安全性的考虑提前停止试验、调整主要研究假设、目标或主要终点等<sup>[1]</sup>。肿瘤研究领域由于患者病情普遍进展较快,对治疗时效性要求更高,已成为适应性设计应用最多的领域<sup>[2]</sup>。

适应性设计虽更灵活,但不意味着试验设计的“适应性”允许研究人员可以在试验进行过程中根据自身意图随意修改试验设计。事实上,采用适应性设计的试验之所以在适应性调整后仍能保持完整性和真实性,关键点就在于试验过程中所有可能进行的适应性调整都是在试验开始前事先计划好的。此外,由于适应性调整以试验过程中产生的数据为依据,因此需要保证各阶段试验数据都正确、规范地收集、分析和存储,同时尽可能避免数据分析过程和结果的泄露<sup>[3]</sup>。

适应性试验虽具有诸多优势,但一直以来由于缺乏通用的报告规范指导,已被各领域研究者大量使用的适应性设计随机对照试验不仅论文报告质量参差,也给读者充分理解研究的思路 and 结果造成了障碍<sup>[4]</sup>,而且难以重复的研究方法、未按计划进行的调整以及不规范的试验报告也让研究的完整性、有效性、透明性受到严重损害。

1996 年,为改善随机对照试验报告质量并提高试验方法、结果和推论的重现性,随机对照试验报告规范(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)首次发表<sup>[5]</sup>。CONSORT 为审稿人、编者及读者提供了判断试验结果可靠性和真实性的重要指南,并在实际应用中广受好评<sup>[6]</sup>。此后,CONSORT 在 2001 年和 2010 年两次修订<sup>[7-8]</sup>。

CONSORT 2010 包含 25 个报告规范条目,规范了题目摘要、引言、方法、结果、讨论等具体报告内容<sup>[9]</sup>。在 CONSORT 2010 基础上,为提高适应性设计随机对照试验报告的完整性和试验结果的可重现性,最大限度发挥创新试验设计优势,英国谢菲尔德大学 Dimairo 等<sup>[1]</sup>于 2020 年 6 月发表了 CONSORT 针对适应性设计的拓展声明(adaptive designs CONSORT Extension, ACE),为适应性设计随机对照试验开发了专门的报告规范。该规范在 CONSORT 制定小组全程监督下,向来自 21 个国家和地区共 156 名专家征询意见,并在召开一次由 27 名代表参加的共识会议后对 ACE 具体条目达成一致。本文结合适应性设计随机对照试验在肿瘤药物流行病学领域应用的案例,解读新增条目,为研究者提供规范报告的参考。

### 一、ACE 的内容

在 CONSORT 2010 基础上,ACE 针对适应性设计新增了 7 个报告条目,并对部分原有条目进行了修订(表 1)。现就 ACE 新增及改动条目要点进行介绍。

1. 题目和摘要:①条目 1b 要求作者在报告的题目、摘要或至少在关键词中提及“适应性”(adaptive)以便其他研究者进行检索、系统综述和 Meta 分析。②包含为适应性调整提供信息的调整结局(adaptations outcomes)时,题目和摘要中是否报告取决于调整本身是否会影响对最终试验结果的理解。当整个试验或某个治疗组由于调整结局提前终止时(包括只终止一个治疗组),应在摘要中报告。当做出非终止试验的调整时(如改变样本量、更新随机化或在适应性调整后不放弃治疗组),同时又报告了整个试验分析结果时,摘要中可仅描述主要结局。③研究者按预先计划做出适应性调整时,应当在摘要中说明调整内容、依据和实施时间。

2. 适应性设计类型及细节(新增条目 3b):要求研究者描述适应性设计细节。①应说明使用的适应性设计类型及其触发条件和适用范围,根据研究假设和目的解释其设计依据,并总结成文公开共享。②期中分析(interim analysis)指根据预先确定的试验分析计划,在正式数据分析阶段前,结合试验过程中产生的数据比较处理组间有效性和安全性所进行的分析。作者应描述期中分析使用的统计模型,以提高结果的可重复性。③任何修改受试者纳入排除标准的措施都应明确说明。

表 1 使用适应性设计的随机对照试验研究报告规范——ACE 条目清单

项目	序号	CONSORT 2010 声明	ACE 声明
题目和摘要	1a	在题目中明确提及随机对照试验	
	1b <sup>a</sup>	使用结构化摘要描述试验的设计、方法、结果和结论	在题目、摘要或至少关键词中提及“适应性”(adaptive),在摘要中描述调整结局和适应性调整
前言			
背景和目的	2a	解释科学背景和基本原理	
	2b	说明具体目标或假设	
方法			
试验设计	3a	描述试验设计(如平行试验、析因试验),包括试验的分配比例	
	3b <sup>b</sup>		描述所使用适应性设计的类型,包括预先确定的调整细节及为适应性调整提供参考的数据来源
	3c <sup>a</sup>	说明试验开始后方法的重要变化(如资格标准),并说明原因	补充说明试验开始后超出方案计划的重大变更,并说明原因
受试者	4a	介绍受试者的资格标准	
	4b	说明收集数据的环境和地点	
干预	5	详细描述包括实际实施方式和时间在内的对各组的干预措施	
结局	6a <sup>a</sup>	完整定义事先确定的主要和次要结局,包括进行评价的方法和时间	补充为适应性设计提供信息的任何其他结局相关信息
	6b <sup>a</sup>	说明试验开始后试验结局的任何变化及其原因	补充说明试验开始后对试验结局的任何计划外改变及其原因
样本量和操作特性	7a <sup>a</sup>	说明样本量的确定标准	补充说明与适应性设计相关的操作特性参数
	7b <sup>a</sup>	解释任何已进行的期中分析和试验停止准则	补充说明方案计划中期中分析的时间和频率
随机化			
序列生成	8a	说明用于生成随机分配序列的方法	
	8b <sup>a</sup>	说明随机化类型,及任何限定细节(如区组及其大小)	补充说明在适应性调整后分配规则的变化;解释方案计划中用于更新随机化分配时间和频率的规则或算法
分组隐匿	9	说明用于实现随机分配序列的机制,描述在分配干预之前为隐匿随机分组所采取的所有步骤	
随机化实施过程	10	说明生成随机分配序列、登记受试者、为受试者分配干预的具体操作人员	
盲法	11a	如果实施盲法,说明处于盲态的对象范围(如受试者、保健提供者、结果评价者)及其方式	
	11b	如果相关,说明干预措施的相似性	
	11c <sup>b</sup>		采取措施保护临时信息的机密性,并尽量减少潜在操作偏倚出现的可能性
数据分析方法	12a <sup>a</sup>	说明用于比较主要和次要结局的统计方法	补充说明用于任何其他结局的统计方法
	12b <sup>b</sup>		说明对于已进行的适应性设计,用于分析关键节点的疗效并进行推论的统计方法
	12c	说明附加分析方法,如亚组分析和校正分析	
结果			
受试者纳入排除流程图	13a <sup>a</sup>	说明每一组被随机分配并接受预期治疗的受试者数量,并对主要结果进行分析	补充分析与适应性设计有关的其他结果
	13b	说明随机化后的所有小组中受试者损失及被排除的情况,并解释原因	
受试者招募及调整	14a <sup>a</sup>	明确说明招募受试者及进行后续工作的日期	明确说明每一组受试者招募及随访日期
	14b <sup>a</sup>	解释试验终止或提前停止的原因	补充说明试验停止的原因是否受意外因素的影响
	14c <sup>b</sup>		具体说明根据预先确定的决策标准和试验产生数据做出了哪些调整
基线数据	15a <sup>a</sup>	绘制显示每个组的基线人口统计特性和临床特征的表格	提供所有经随机化并对报告结果有贡献的受试者特征摘要,按治疗组对每个感兴趣的亚群和符合假设的全部人群进行假设检验
	15b <sup>b</sup>		汇总有利于对不同组间试验人群在某试验行为前后存在的相似性进行评估的数据



续表 1

项目	序号	CONSORT 2010 声明	ACE 声明
分析数据量	16 <sup>a</sup>	说明每次分析中包括的受试者数量以及分析是否按原始分配的组进行	进行比较评估时,在期中分析和最终分析中均报告每次分析中的治疗组受试者数量
结局与效应值估计	17a <sup>a</sup>	陈述所有主要和次要结局,每个组的结果,以及估计的效应量及其精度(如 95%CI)	补充陈述在使用了适应性富集设计的试验中,所感兴趣的亚人群和符合关键假设的全部人群的结果及其差异
	17b	同时展示二元结果的绝对和相对效应大小	
	17c <sup>b</sup>		报告期中分析的检验统计量以及所进行的调整
附加分析	18	报告任何其他分析的结果,包括亚组分析和校正分析,并区分其是方案计划的或是探索性的	
不良事件	19	每组中的所有重要的不良事件	
讨论			
局限性	20 <sup>a</sup>	说明试验局限性,潜在的偏倚和可能影响的结果准确性的来源以及分析策略的潜在多样性	补充说明由于采用了适应性设计、期中分析和决策带来的一系列可能出现的偏倚和数据可靠性问题及其来源
可推广性	21 <sup>a</sup>	论述试验结果的可推广性(外部真实性)	额外讨论试验结果适用的人群,以及任何对内部和外部真实性带来威胁的因素
解释	22	做出与结果相一致的解,权衡利弊,并考虑其他相关的证据	
其他信息			
注册	23	试验登记的注册号和名称	
方案	24a	完整试验方案的访问路径	
SAP 及其他试验文件	24b <sup>b</sup>		完整的统计分析计划和其他相关的试验文件的访问路径
资助	25	说明资金来源和其他支持(例如药品供应),以及赞助方在试验中发挥的作用	

注:<sup>a</sup>针对适应性设计修订的条目;<sup>b</sup>新增条目

3. 试验设计和方法的意外变更:重编号的条目 3c 指出,试验设计和方法的计划外变更会引入偏倚,使预先确定的统计方法失效或使对结果的解释复杂化,降低试验的真实性。因此,作者应①充分报告这些意外变更,如偏离计划的调整和决策规则,以及期中分析的时间和频率变更等。②澄清在获得关键试验信息(如治疗组疗效期中数据)后是否发生了意外变更。这些信息有助于读者评估偏倚的潜在来源及其对结果解释的影响。

4. 主要结局和调整结局:①修订的条目 6a 要求作者同时报告方案计划的主要、次要和调整结局指标及其测量方法和时间。调整结局通常使用可快速观察的指标,能够在主要结局出现之前被测量,以便指导试验调整。注意尽管使用可早期观察的结局调整试验具有诸多优势,但如果替代结局不可靠也会造成错误推断,如提前放弃具有潜在疗效的治疗方法或将无效治疗方法宣布为有效方法等<sup>[10]</sup>。②条目 6a 建议作者描述使用调整结局的临床依据,如给出调整结局可以为主要结局提供可靠参考的证据等。例如在一项关于激素敏感型前列腺癌患者的适应性设计研究中,目的是比较塞来昔布联合激素治疗与单独激素治疗的疗效<sup>[11]</sup>。选择

的主要结局是患者总生存期,调整结局是无治疗失败生存期(failure-free survival, FFS),选择原因是任何在总生存期中显示出优势的治疗都将在 FFS 中提前显现,若无 FFS 优势则不可能获得总生存期优势。

5. 试验结局的意外变更:修订的条目 6b 要求作者说明计划外的结局变更。在设计试验时,方案计划的适应性调整可以包括对潜在主要终点及假设的选择。但若作者未按计划报告所有试验结局,如仅报告疗效或安全性更佳的结局时,将出现结局报告偏倚。为此,作者应说明试验中哪些结局的改变属于方案计划内的调整,哪些属于计划外变更,并解释结局意外变更符合 CONSORT 2010 的原因,以便协助读者区分不同结局变动并判断是否出现结局报告偏倚。

6. 样本量及相关操作特性:ACE 扩展了条目 7a,以反映在适应性设计中除样本量外其他可能要考虑的操作特性。①适应性设计的操作特性主要考虑相应的统计分析行为,受限于试验目标、可行性、伦理等多方面。常涉及的概念包括最大样本量、特定情景下的预期样本量、确定有益治疗的概率及假阳性报告概率等因素。最初计算的样本量

实际受到多种因素影响,如试验调整的方式和范围、决策标准、调整的时间和频率、主要结局类型、对关键假设提供证据的方法、拟定的把握度或可接受的假阳性界值、适应性统计方法等。作者应提供推导预期样本量的算法,以便读者重现样本量计算结果。②若试验开始后的样本量调整是计划的一部分,作者应报告中分析和调整前的初始样本量,以及调整后的最大允许样本量,并按治疗组和总体分别报告每项分析中的样本量。如在一项比较因子 Xa 抑制剂奥米沙班(otamixaban)与普通肝素(UFH)+依替巴肽(eptifibatide)对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征治疗效果的二阶段适应性设计研究中,第一阶段两种不同剂量奥米沙班治疗组与 UFH 联合依替巴肽治疗组各 1 969 名受试者被纳入试验,在第一阶段结束时(获得主要结局数据信息的 35%)进行期中分析,由数据监测委员会选定其中一种奥米沙班剂量进入下一阶段试验。根据方案计划的操作特性,即当两个剂量在期中分析中同时通过无效性测试时,根据主要终点选择出“最佳”剂量的随机分配概率参数  $r=0.6$  ( $r=0.5$  为完全随机选择剂量,  $r=1$  为经过系统评价后的最佳选择),对照组事件发生率 5%,与对照组相比治疗组相对风险比(risk ratio, RR)为 0.75,在所有分析中宣布所选剂量在统计学上优于对照组的概率为 88%,根据这些参数在计算机仿真模拟辅助下调整第二阶段两个治疗组样本量各为 5 625 名受试者<sup>[12]</sup>。

7. 适应性调整决策标准和期中分析:ACE 替换了原有的条目 7b,使用适应性设计的研究者应以此为准。①作者应说明预先计划的期中分析时间和频率,若实际进行的分析与计划不符,还需说明其原因及实际进行的分析。②决策边界条件(如试验终止条件)、适应性调整参数、主张整体效益和损害证据的标准等应得到描述,必要时使用决策树或相关算法对复杂决策标准的确定进行辅助。③应澄清决策标准是否具有约束力,以帮助其他研究者评估决策规则被否决或忽略的影响。例如,当有约束力的试验终止条件被忽视并继续试验时,将导致 I 类错误膨胀;而非约束性决策规则被否决则不会对 I 类错误率产生负面影响。

8. 随机化和序列生成:修订的条目 8b 要求说明适应性调整对随机分配造成的影响。①作者应说明适应性调整后随机化方法和分配规则的变化。②作者应充分描述因适应性调整或其他计划外事件导致受试者分配比例发生的任何变化及原因。

③对于采用了反应变量-适应性随机化(response-adaptive randomization, RAR)的试验,还应对激活随机化更新之前的迭代次数、迭代期间调整各组分配比例的随机化方法类型、迭代期后修改随机化分配的算法、为适应性随机化算法提供信息的数据(当使用贝叶斯 RAR 时,作者应提供所选先验分布的信息)、更新分配比例的频率等内容进行描述。

9. 临时数据保密措施(新增条目 11c):期中分析数据保密措施在大多数适应性设计随机对照试验中没有说明,这导致试验完整性可能因分析结果泄露严重受损。为帮助读者判断期中分析导致偏倚的风险及试验结果真实性,条目 11c 要求作者描述为最小化潜在操作偏倚而制订的程序,包括说明参与试验的不同人员和数据监督委员会在决策中发挥的作用、获得期中数据并进行分析的人员身份及保密性措施等。

10. 统计方法(新增条目 12b):①ACE 修订条目 12a 要求研究者描述计划中用于分析所有试验结局及其他期中数据的统计方法,以及与研究目标、假设及预先计划的调整相一致的统计模型细节。②新增条目 12b 要求作者描述用以评估所有关键试验终点并进行推论的统计方法,包括统计结果的不确定性范围、P 值等。③若采用贝叶斯分析方法,条目 12b 要求作者描述用于估计后验概率分布的分析模型、使用的先验分布模型及其细节。④由于可能存在进行适应性调整时未收集到结果数据的受试者(overrunning participant),其结局数据的处理方式、分析方法及其是否与适应性调整之间存在关联应得到说明。

11. 受试者纳入排除流程图:ACE 条目 13a 要求说明被随机化分组接受预期治疗,并产生主要结局及调整结局分析数据的受试者数量。若调整结局中各组受试者数量与原始结局对应的数量不符,作者应分别描述被纳入期中分析的受试者数量,及因未收集到结局信息而未被纳入期中分析的受试者数量。

12. 受试者招募及调整(新增条目 14c):①由于适应性设计的预期方案中可能包括在试验中期舍弃无效治疗组或引入新的治疗组,各治疗组招募时间及随访日期可能存在差异,修订的条目 14a 要求作者说明是否在同一时期招募了所有治疗组并进行随访,且描述每一治疗组招募及随访的具体日期。②受试者招募不当可能导致试验提前结束,为此条目 14b 指出作者应报告导致早期试验停止的



原因及导致该决定的具体情况。③新增条目 14c 要求报告受试者数量及纳入排除标准的适应性调整是否符合方案计划的决策标准。研究者应说明根据期中分析和决策标准应做出的适应性调整的实际执行情况,除导致试验停止的调整外还进行了哪些计划外的试验变更,并说明这些变更发生的时间、偏离方案计划的原因以及其他的附加更改。

13. 基线数据(新增条目 15b):①当试验中某些受试者存在特征差异,从而按照计划在预先指定的目标亚群和更广泛的人群中测试某种治疗方法以甄别最大获益人群时,条目 15a 要求作者按治疗组针对每个感兴趣的亚群和与所检验的假设相符的全部人群提供受试者特征摘要。②当期中或最终分析中与经随机化分配到各治疗组时包含的受试者数量存在显著差异时,条目 15a 鼓励作者按治疗组同时报告两者的基线数据总结。③试验行为的改变可能导致患者在试验调整前后特征或管理标准上存在差异,试验各阶段的结果可能不一致,这将严重影响研究整体结果的可靠性和真实性。由于很难确定不同阶段之间的受试者特征差异是否由适应性调整后产生的系统误差导致或仅出于偶然,新增条目 15b 要求作者提供不同阶段受试者特征数据汇总,以帮助读者评估试验人群相似性。

14. 参与数据分析的受试者数量:条目 16 要求作者应按治疗组报告包括期中分析在内的每次数据分析包含的受试者数量。

15. 结局和效应值估计:①条目 17a 要求作者报告主要、次要和调整结局中各治疗组的结果、估计的效应大小及其精度(如 95%CI),报告的结果应符合方案计划,并与研究问题或目标相一致。②对于人群富集适应性设计随机对照试验,关键假设通常与治疗是否对整个目标人群或仅对某些特定亚群有效有关,条目 17a 建议作者按治疗组分别呈现特定亚群和全部受试者分析结果。

16. 指导适应性调整决定的试验结果(新增条目 17c):试验不同阶段的治疗效果可能会出现显著差异,阶段性结果异质性的存在使研究者无法整合各阶段试验结果、产生整体证据以验证试验假设,而适应性调整的存在使这一问题更加严重。因此,条目 17c 要求作者报告用于指导每次调整的期中或阶段结果,随着试验的进展将受试者分配到特定治疗组的概率趋势,以及因缺乏获益或安全性差而被放弃的治疗组或亚群的期中结果等,这有利于减少因选择性披露特定治疗结果而导致的结果报告

偏倚。

17. 试验局限性:ACE 条目 20 要求研究者不仅讨论常规随机对照试验中可能存在的试验局限性,如试验潜在偏倚、不精确性、分析策略的潜在多样性、方法或设计意外改变带来的影响等,同时也应讨论因使用适应性设计对局限性产生的影响,如偏离方案计划的调整、期中分析或决策可能引入的偏倚,不同阶段患者特征和治疗效果的潜在异质性,调整结局数据为适应性调整提供支持的可靠性,使用调整结局而非主要结局带来的影响等内容。

18. 试验结果可推广性:在适应性设计随机对照试验中,有许多因素可能会破坏试验的内部和外部真实性。一些情况下,已实施的适应性调整和其他因素可能导致受试者特征随着试验进行发生了未被关注的改变,这导致了试验结果可能仅适用于具有某些特征的亚群。因此条目 21 建议作者应讨论结果的适用人群、试验结果推广到其他环境或情境的可行性(外部真实性),以及试验设计如何最大限度减少潜在的偏倚(内部真实性)。

19. 其他信息(新增条目 24b):ACE 要求披露与试验有关的其他信息,如记录有每次数据分析中统计细节和其他相关信息的 SAP 技术文件,记录试验适应性调整关键细节的公开访问文件,试验仿真模拟的相关软件、算法及代码,数据监督委员会支持适应性调整的授权及证据等内容。

## 二、实例解读

该实例于 2019 年发表于 *Lancet Oncology*。为评估抗肿瘤药物来那度胺维持治疗与无治疗对照组对新诊断多发性骨髓瘤患者的影响, Jackson 等<sup>[13]</sup>利用在英格兰、威尔士和苏格兰的 110 家国家卫生服务医院招募的 1 917 名多发性骨髓瘤患者进行了一项 3 期、开放标签的适应性设计随机对照试验。对照 ACE 条目清单,该报告规范性的评价结果及其原因见表 2。整体可见,该实例未充分阐明随机序列生成算法、分配隐匿方法、临时数据保密措施等内容,虽基本遵循了 CONSORT 2010 有关规范,但对 ACE 新增条目中评估阶段相似性数据、减小操作偏倚措施、适应性设计操作特性参数等内容报告仍不够充分,整体报告质量可进一步提高。

## 三、结语

适应性设计随机对照试验因其节约试验资源、提高研究效率的优点,正在被越来越广泛地运用到临床试验研究中,而适应性调整的复杂性及其对结果可信度的潜在风险也要求研究者必须严格遵守

适应性设计的相关规范。研究设计层面,国际上美国食品药品监督管理局(FDA)已于2010年发布了《药物和生物制品临床试验适应性设计》指导原则并于2018年进行了更新,2019年3月国际人用药品注册技术协调会(ICH)已成立专门工作组对适应性设计随机对照试验进行国际协调;我国相关部门也开始着手制定关于适应性设计随机对照试验的有关准则,如国家药监局药审中心已于2021年

1月发布《药物临床试验适应性设计指导原则(试行)》,这将持续推动中国研究者对于适应性设计随机对照试验的了解和应用<sup>[14-15]</sup>。研究报告方面,ACE无疑又为提高适应性设计随机对照试验的报告质量提供了指导规范。同时,随着系列相关指导文件的进一步完善,适应性设计随机对照试验的设计和报告都将更加完整、清晰和严格,并使更多研究者从规范化的适应性设计随机对照试验中获益。

表2 使用适应性设计的研究报告规范——ACE实例解读

项目	序号	ACE 条目	规范评价	原因
题目和摘要	1a	在题目或关键词中提及随机对照试验	符合	
	1b <sup>a</sup>	使用结构化摘要描述试验的设计,方法,结果和结论,在题目、摘要或至少关键词中提及试验设计“适应性”(adaptive)	符合	
前言				
背景和目的	2a	解释研究的科学背景和基本原理	符合	解释了研究假设及其原理,列举了既往研究中来那度胺对多发性骨髓瘤患者治疗效果结论的不一致,指出了既往研究的局限性
	2b	说明研究目标或假设	符合	说明了研究的具体目标(评估来那度胺维持治疗对新诊断多发性骨髓瘤患者生存的影响)
方法				
试验设计	3a	描述试验设计及分配比例	符合	报告了该实验是一项3期、开放标签、随机、适应性设计随机对照试验,并报告了患者的分配比例
	3b <sup>b</sup>	描述所使用适应性设计的类型、细节及适应性调整信息	符合	报告了适应性设计类型(反应变量-适应性随机化方法试验),及期中分析检验统计量(是否对诱导或强化治疗反应良好)
	3c <sup>a</sup>	说明试验开始后超出预先计划的重大变更及原因	符合	报告了试验开始后的重大变更(随机分配到来那度胺和伏立诺他联合治疗组患者在数据分析中被排除)及原因
受试者	4a	介绍受试者的资格标准	符合	报告了受试者的纳入排除标准、来源和选择方法
	4b	说明收集数据的环境和地点	符合	报告了收集数据的地点(英格兰、威尔士和苏格兰的110家国家卫生服务医院)
干预	5	描述干预方式、时间等措施	符合	详细报告了各治疗组使用的药物的种类、剂量、给药程序和给药途径
结局	6a <sup>a</sup>	完整定义事先确定的所有结局指标,包括评价的方法和/或时间	符合	报告了方案计划的主要终点(无进展生存期及总生存期)、次要终点(无进展生存期及药物毒性反应)及定义
	6b <sup>a</sup>	说明试验结局的意外变更及原因	不适用	未发生试验开始后结局的变更
样本量和操作特性	7a <sup>a</sup>	说明样本量确定标准及与适应性设计有关的操作特性参数	不符合	未阐明试验样本量(1 971 名患者)的确定标准
	7b <sup>a</sup>	描述方案计划的期中分析时间、频率、执行情况以及决策标准	符合	报告了方案计划的期中分析(评估总体存活率)及其发生时间(2016年9月1日)
随机化				
序列生成	8a	说明随机分配序列生成算法	符合	报告使用了一种计算机生成的最小化算法
	8b <sup>a</sup>	说明随机化类型及适应性调整后分配规则的变化;解释用于更新随机化分配时间和频率的算法	部分符合	报告了预先计划的分配规则的变化、调整后分配比例的变化,但并未报告调整随机化分配的算法
分组隐匿	9	说明实现随机分配序列的机制,描述在分配干预之前为隐匿随机分组采取的步骤	部分符合	报告了实现随机分配序列的机制,但未报告为隐匿随机分组采取的步骤
随机化实施过程	10	说明生成随机分配序列、登记受试者、为受试者分配干预的操作人员资格	不符合	生成随机序列、分配干预的操作人员资格及身份未被描述
盲法	11a	如果实施盲法,说明处于盲态的对象及致盲方式	不适用	该试验为开放标签试验
	11b	说明干预措施的相似性	不符合	未说明在来那度胺维持治疗和诱导/强化治疗药物在干预措施上的相似性
	11c <sup>b</sup>	采取措施保护期中分析信息的机密性,减少潜在操作偏倚	不符合	未描述或未采取措施保护期中数据(诱导/强化治疗反应性)机密性

续表2

项目	序号	ACE 条目	规范评价	原因	
数据分析方法	12a <sup>a</sup>	说明用于分析比较主要、次要及任何其他结局的统计方法	符合	报告了分析主要、次要结局以及期中数据的统计方法	
	12b <sup>b</sup>	说明用于分析关键节点的疗效并进行推论的统计方法	符合	报告了分析试验关键终点疗效、不同组疗效异质性的统计方法,进行了敏感性分析并估计了风险比及95%CI	
	12c	说明附加分析方法,如亚组分析和校正分析	符合	报告了亚组分析的统计方法	
结果	受试者纳入排除流程图	13a <sup>a</sup>	说明在所有结局和期中分析中提供数据的各组受试者数量	符合	报告了随机化分组进行来那度胺维持治疗或观察的受试者数量
		13b	说明随机化后的各组中受试者损失及被排除的情况及原因	符合	
	受试者招募及调整	14a <sup>a</sup>	分别说明招募、随访各治疗组受试者的日期	符合	
		14b <sup>a</sup>	解释试验提前停止的原因及其是否与试验计划有关	不适用	试验未提前停止
		14c <sup>b</sup>	描述根据决策标准和期中数据做出的受试者调整	符合	报告了受试者招募和分组的适应性调整(将符合移植条件的患者随机分入不同药物诱导治疗组,最终随机分入来那度胺维持治疗组或观察组)
基线数据	15a <sup>a</sup>	提供所有经随机分组并对报告结果有贡献的受试者特征摘要	符合		
	15b <sup>b</sup>	汇总有利于对受试者在试验中间阶段相似性进行评估的数据	不符合	未分别提供强化、诱导治疗组及进入来那度胺维持治疗阶段前后人群特征数据	
分析数据量 结局与效应 值估计	16 <sup>a</sup>	在各项分析中报告各治疗组受试者数量	符合		
	17a <sup>a</sup>	报告主要和次要结局中各治疗组的结果、估计的效应大小及其精度	符合	报告了各治疗组受试者在主要和次要结局中的结果及95%CI	
	17b	同时展示二元结果的绝对和相对效应大小	不适用	试验结果非二元结果	
	17c <sup>b</sup>	报告期中分析结果	符合	报告了期中分析结果(诱导、强化治疗组受试者对来那度胺的反应性)	
附加分析	18	报告所有其他分析的结果,包括亚组分析和校正分析,并区分事先确定的或是探索性的	符合	报告了亚组分析和试验结束后探索性分析的结果	
不良事件	19	所有重要伤害事件或意外影响	符合	报告了各治疗组发生的严重不良事件及整体的不良事件发生率	
讨论	局限性	20 <sup>a</sup>	说明由于采用了适应性设计、期中分析可能出现的结果偏倚和数据可靠性问题及其原因	部分符合	报告了本试验的局限性(亚组分析质量不高以及缺乏预先收集的受试者生活质量数据),但并未报告由于采用了适应性设计和期中分析可能带来的试验潜在偏倚
		可推广性	21 <sup>a</sup>	讨论结果适用的人群,以及任何可能破坏内部和外部真实性的因素	符合
	解释	22	做出与结果相一致的解释,权衡利弊,考虑其他相关证据	符合	做出了与试验结果相一致的解释,基于试验结果提出了新的应用前景(来那度胺与伏立诺他或蛋白酶抑制剂联合应用)
其他信息	注册	23	试验登记的注册号和名称	符合	
	方案	24a	完整试验方案的访问路径	符合	
	SAP及其他 试验文件	24b <sup>b</sup>	完整统计分析细节和其他相关试验文件的访问路径	符合	
	资助	25	说明资金和其他支持的提供者及其发挥的作用	符合	

注:<sup>a</sup>针对适应性设计修订的条目;<sup>b</sup>新增条目

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 周虎子威、赖雪峰: 酝酿和设计试验, 起草文章; 孙凤、Munyaradzi Dimairo: 对文章的知识性内容作批判性审阅, 行政、技术或材料支持, 支持性贡献; 王胜锋、詹思延: 酝酿和设计试验, 指导, 对文章的知识性内容作批判性审阅, 获取研究经费

参 考 文 献

[1] Dimairo M, Pallmann P, Wason J, et al. The Adaptive

designs CONSORT Extension (ACE) statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design[J]. BMJ, 2020, 369:m115. DOI:10.1136/bmj.m115.

[2] Mistry P, Dunn JA, Marshall A. A literature review of applied adaptive design methodology within the field of oncology in randomised controlled trials and a proposed extension to the CONSORT guidelines[J]. BMC Med Res Methodol, 2017, 17(1): 108. DOI: 10.1186/s12874-017-0393-6.



[3] Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them[J]. BMC Med, 2018, 16(1):29. DOI: 10.1186/s12916-018-1017-7.

[4] Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, et al. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities[J]. Trials, 2012, 13(1):145. DOI:10.1186/1745-6215-13-145.

[5] Black N. CONSORT[J]. Lancet, 1996, 348(9029):756-757. DOI:10.1016/S0140-6736(05)65648-6.

[6] 刘玉秀, 成琪, 刘丽霞. 2010 版 CONSORT 声明: 平行组随机试验报告的新指南[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(10):1189-1194. DOI:CNKI:SUN:YLZL.0.2010-10-026. Liu YX, Cheng Q, Liu LX. CONSORT 2010 Statement: New version guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2010, 15(10):1189-1194. DOI:CNKI:SUN:YLZL.0.2010-10-026.

[7] Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(8):663-694. DOI:10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00012.

[8] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(11):726-732. DOI: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232.

[9] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMJ, 2010, 340:c869. DOI:10.1136/bmj.c869.

[10] Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials[J]. Stat Med, 2012, 31(25):2973-2984. DOI:10.1002/sim.5403.

[11] James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Celecoxib plus hormone therapy versus hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: first results from the STAMPEDE multiarm, multistage, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5):549-558. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70088-8.

[12] Steg PG, Mehta SR, Pollack CV, et al. Design and rationale of the treatment of acute coronary syndromes with otamixaban trial: a double-blind triple-dummy 2-stage randomized trial comparing otamixaban to unfractionated heparin and eptifibatid in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with a planned early invasive strategy[J]. Am Heart J, 2012, 164(6):817-824.e13. DOI:10.1016/j.ahj.2012.10.001.

[13] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): 57-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验适应性设计指导原则(试行)》的公告(2021 年第 6 号)[EB/OL]. (2021-01-29) [2021-03-10]. <https://flyingspd.com/news/policy/5593.html>.

[15] 衡明莉, 王北琪, 王骏. 对美国 FDA 适应性设计指导原则的介绍[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(12):1316-1320. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.12.027. Heng ML, Wang BQ, Wang J. Introduction to the guidance for industry on adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics issued by FDA[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(12): 1316-1320. DOI: 10.13699/j. cnki. 1001-6821.2019.12.027.

## 中华流行病学杂志第八届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

顾问	高福	顾东风	贺雄	姜庆五	陆林	乔友林
	饶克勤	汪华	徐建国			
名誉总编辑	郑锡文					
总编辑	李立明					
副总编辑	邓瑛	冯子健	何纳	何耀	卢金星	沈洪兵
	谭红专	吴尊友	杨维中	詹思延		

### 编辑委员(含总编辑、副总编辑)

安志杰	白亚娜	毕振强	曹广文	曹卫华	曹务春	陈坤	陈可欣
陈万青	陈维清	代敏	戴江红	党少农	邓瑛	丁淑军	段广才
段蕾蕾	方利文	方向华	冯子健	龚向东	何纳	何耀	何剑峰
胡东生	胡永华	胡志斌	贾崇奇	江宇	阚飙	阚海东	李琦
李群	李敬云	李立明	李秀央	李亚斐	李中杰	林鹏	刘静
刘民	刘玮	刘殿武	卢金星	栾荣生	罗会明	吕繁	吕筠
吕嘉春	马军	马伟	马家奇	马文军	毛琛	孟蕾	米杰
缪小平	潘凯枫	潘晓红	彭晓霞	邱洪斌	任涛	单广良	邵中军
邵祝军	沈洪兵	施小明	时景璞	宋志忠	苏虹	孙业恒	谭红专
唐金陵	陶芳标	汪宁	王蓓	王岚	王丽	王璐	王金桃
王丽敏	王全意	王素萍	王伟炳	王增武	王长军	王子军	魏文强
吴凡	吴静	吴涛	吴先萍	吴尊友	武鸣	项永兵	徐飏
徐爱强	许汴利	许国章	闫永平	杨维中	么鸿雁	叶冬青	于普林
余宏杰	俞敏	詹思延	张建中	张顺祥	张卫东	张作风	赵方辉
赵根明	赵文华	赵亚双	周脉耕	朱凤才	庄贵华		