附件1

医疗器械临床试验适应性设计技术

指导原则（试行）

（征求意见稿）

本指导原则旨在初步规范医疗器械适应性设计临床试验的开展，对注册申请人开展适应性设计临床试验需要考虑的因素、常见的适应性设计类型、统计分析原则等提出建议，同时也为临床技术审评部门在技术审评时提供技术指导。

本指导原则是提供申请人和审查人员使用的技术指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则的相关内容也将进行适时调整。

1. 适用范围

医疗器械临床试验适应性设计是按照临床试验方案的预先规定，在不影响临床试验的完整性（integrity）和合理性（validity）的前提下，基于临床试验期间累积的试验数据，对临床试验设计进行前瞻性的有计划的调整的临床试验设计。需要特别强调的是，为了保证临床试验的完整性和合理性，所有适应性调整应当在临床试验开始前的临床试验方案中进行前瞻性的计划和描述。

对于通过临床试验进行临床评价的医疗器械，申请人应根据《医疗器械临床试验设计指导原则》进行临床试验设计。在此基础上，若医疗器械上市前确证性随机对照临床试验采用适应性设计，申请人可依据本指导原则对试验设计的科学性进行分析评价以完善临床试验设计。本指导原则不作为医疗器械是否可以进行适应性设计的判定依据，仅对申请人确认通过适应性设计开展临床试验的研究设计和实施过程提供技术指导。临床试验不恰当采用适应性设计可能导致临床试验产生的临床证据不能证明医疗器械的安全有效性。本指导原则不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

1. 适应性设计的特点和局限性

（一）适应性设计的特点

全新设计、全新工作原理或全新适用范围的医疗器械，在开展确证性临床试验设计时，由于缺乏临床数据或者仅能依赖于非常有限的临床数据（如可行性临床试验数据）等，而存在个别临床试验设计关键要素的不确定性，如效应量（effect size）等。传统临床试验设计样本量计算使用的参数通常来自已有临床数据，当医疗器械的临床效果不能通过现有数据进行合理估计时，采用传统临床试验设计，可能会拒绝有临床意义但未达到检验假设的临床试验结果。适应性设计允许按照预先设定的计划，根据临床试验期间累积的试验数据，在期中分析时对试验设计进行调整，以修正初始临床试验设计的偏差。适应性设计旨在更好地设计临床试验，而不是临床试验可能失败时的临时补救，亦不是临时提前结束临床试验的理由。适应性设计可以减少临床试验结果的不确定性，但无法弥补医疗器械本身的设计缺陷或解决医疗器械本身无效的问题。若同类产品在境内外已有临床数据，不推荐使用适应性设计。

（二）适应性设计的局限性

1.如采用适应性设计，在设计阶段通常需要开展更深入的研究和更仔细的计划，以确保设计的科学性；

2.适应性设计更复杂，其操作成本更高、实施难度更大，结果解读可能更困难；

3.适应性设计在临床试验实施过程中，因其操作的复杂性，如果出现操作不当，可能引入操作偏倚，破坏试验的完整性，从而不能证明试验医疗器械的安全有效性；

4.按照临床试验方案的预先规定，在对临床试验进行适应性调整后，可能导致调整前后的结果不一致，进而无法解释临床试验结果；

5.适应性设计临床试验的最大样本量、临床试验周期、准备时间和决策时间等通常大于传统临床试验设计；

6.适应性设计对临床试验管理团队、数据管理团队、统计团队有更高的要求。

1. 适应性设计需要考虑的因素

与传统临床试验设计相比，适应性设计在方案制定、实施、统计分析等各方面更加复杂，在临床试验实施过程中可能会引入更多的偏倚和不确定性。因此，在采用适应性设计时，应结合医疗器械的具体特点，可从以下几方面进行综合考虑。

1. 适应性设计的完整性

适应性设计的完整性是指对临床试验操作引入偏倚的有效控制。适应性设计应当按照预先设定的计划对方案进行调整，并保持期中分析结果的盲态，以最大限度地减少操作偏倚，防止期中分析信息扩散，杜绝获知期中分析结果后的人为篡改数据或结果，确保临床试验的完整性。同时也应该避免通过适应性调整，间接推出期中分析结果，这种情况下会影响后续试验的执行和引入操作偏倚。

适应性设计的实施过程中，期中分析、适应性调整的选择和决策应当由独立的数据监查委员会（或独立的第三方团队来进行。

1. 适应性设计的适用性

适应性设计的适用性是指计划开展的试验是否适合采用适应性设计。适应性设计因其设计的复杂性，申请人需要在设计阶段进行深入地研究和仔细地计划，有充足的研究证据证明其必要性（如预期提升试验效率并确保质量等），并在临床试验方案中进行充分论述。

适应性设计因其设计的复杂性，需要专业的临床、统计知识和技术支持，在设计、实施和统计分析方面均应避免过于复杂的设计，试验实施中尽量避免引入操作偏倚以及其他难以克服的挑战。

适应性设计宜简易可行，通常适合解决医疗器械临床试验设计的个别不确定问题。需要解决的不确定问题越多，适应性设计将会越复杂。复杂的适应性设计在临床试验操作和实施中更为困难，潜在的操作偏倚风险会增加临床试验结果解释的复杂性。

由于采用适应性设计的医疗器械临床效果存在不确定性，与传统临床试验相比，通常会进行更长时间的随访，用以充分评价医疗器械的安全性和有效性（适应性的调整通常不包括随访时间）。适应性设计的研究规模与传统临床试验设计相比也更大。

1. 适应性设计的可行性

适应性设计的可行性是指试验的适应性调整能否在实际中实施。开展适应性设计时，应充分考虑以下因素，以确认适应性设计是否可行：

1.适应性设计的可行性。适应性设计由于其设计的复杂性，如果团队能力、试验经费、试验物资供应等难以达到高效、快速、节约的要求，将导致试验可行性不足。例如，临床试验设计方案讨论可能需要耗费大量时间；数据管理如果缺乏时效性且质量控制不足，将不能及时提供高质量数据进行期中分析；期中分析可能花费大量时间，且如果决策不力，久议不决，可能错过设计的时间窗；经费不到位、管理和支撑团队力量不足、试验用物资调配不及时等，均会使设计方案难以落地。

2.临床试验周期。在设计阶段，通常需要有足够的时间来进行临床试验的设计，评估和比较适应性设计的完整性、适用性、可行性和合理性；在实施阶段，需要有足够的时间根据累积的数据进行期中分析，召开独立数据监查委员会会议，并进行期中决策。

3.纳入受试者的速度。当受试者入组较快时，可能没有足够的时间来实施适应性调整。

1. 适应性设计的合理性

适应性设计的合理性是医疗器械临床试验采用适应性设计的重要前提。适应性设计的合理性是指临床试验的总I类错误率能否得到控制，以及能否确保足够的把握度，能否正确估计疗效和安全性，能否确保试验结果的可信度、可解释性和说服力。适应性设计需要进行科学合理的设计、严格的实施和专业的统计分析，以确保临床试验结果的可靠性。

1.方案设计的合理性。应在方案中考虑适应性调整的统计检验的多重性问题，需将总I类错误率控制在方案预先设定的水平。方案设计中应预先规定科学合理的统计分析方法，以保证临床试验结果的可解释性。

2.实施过程的合理性。适应性设计临床试验在实施过程中应维持整个过程中的完整性，应维持期中分析结果的盲态，在最大程度上避免因适应性调整而引入偏倚。

在按照临床试验方案的预先规划进行期中分析时，若数据分析结果被申办者、研究者和受试者得知，可能会影响临床试验实施并带来操作偏倚等。因此为避免上述情况发生，期中分析应由独立的第三方团队完成，如独立的数据监察委员会等。

3.结果解释的合理性。应严格按照临床试验方案的预先规定进行适应性调整。进行调整后，应对临床试验结果进行科学合理的解释。当适应性调整前后的临床试验结论不一致，则可能无法解释医疗器械的安全有效性。

1. 常见的适应性调整
2. 成组序贯设计

成组序贯设计是指按照临床试验方案的预先规定进行期中分析，根据期中分析的结果进行决策，确定是否继续临床试验、是否因安全性问题或无效而终止试验、是否达到方案规定的要求而终止试验。

成组序贯设计可以依据传统频率统计或贝叶斯方法，在临床试验方案中应预先规定期中分析和统计分析计划，控制总I类错误的概率，对显著性水平$α$适当调整。调整I类错误概率的常用方法包括Pocock、O'Brien-Fleming、Lan-DeMets方法等。

如果器械性能好于预期，有足够的安全数据，且不存在伦理问题，成组序贯设计可以按照临床试验方案的预先规定，终止试验并得出试验成功的结论。例如，试验器械的性能实际上可能优于预期，申请人认为研究可能会在期中分析时产生有统计学意义的结果，则可选择成组序贯设计。

成组序贯设计的局限性是可能影响试验设计的完整性，期中分析可能会对后续试验引入偏倚，例如，期中分析后决定继续开展临床试验，研究者可能推断出该期中分析未得出足够大的效应量，从而可能影响其后续行为，如受试者的选择，或改变对试验组/对照组受试者的治疗。

1. 样本量再估计

样本量再估计是指依据临床试验方案中预先设定的期中分析计划，利用累积的试验数据重新计算样本量，以避免临床试验检验效能不足，需要指出的是，样本量再估计应当控制I类错误率。

若临床试验方案未预先规定样本量调整而在临床试验实施过程中增加样本量，可能会使I类错误升高，因此不得在传统临床试验设计中进行样本量再估计。样本量再估计不应当作为挽救已经失败的传统临床试验的方法。

样本量再估计应当选择合适的期中分析时间点。如果期中分析时间过早，数据尚不稳定，导致样本量计算参数误差过大，无法获得最优样本量；如果期中分析时间过晚，则可能来不及进行调整。如果主要评价指标的观察时间较长（如评价时间为2年），则需要用可靠的替代指标进行预测，如果无可靠的替代指标，可能无法采用样本量再估计。样本量再估计通常进行单次期中分析，不宜做多次样本量再估计，当重新估计的样本量少于最初设计的样本量时，不接受样本量减少的调整。

样本量再估计的方法包括非比较分析方法（盲态方法）和比较分析方法（非盲态方法）。非比较分析方法是指期中分析时不使用临床试验分组信息，未做任何涉及组间比较的分析，仅根据临床试验的累积数据，计算样本量的重要参数(如合并方差或合并事件发生率)，并据此对样本量进行再估计。非比较分析方法由于不涉及组间的比较，一般不需要调整I类错误。比较分析方法是指期中分析时使用了临床试验分组信息，分析内容涉及组间比较，根据临床试验的累积数据以及分组信息，计算各组样本量的重要参数(如各组结局指标信息)，然后对样本量进行再估计，因期中分析涉及组间的比较，需要对I类错误率进行相应调整。采用比较分析方法需要独立第三方团队进行分析，以确保对申办者、研究者和参与者的盲态。

1. 适应性富集设计

富集设计是为了选择最有可能从试验医疗器械获益的受试者参与试验，在临床试验中根据受试者的某些特征（如人口学、影像学、病理生理学、组织学等）前瞻性地定义从试验医疗器械中获益最大化的目标人群。

适应性富集设计是指按照临床试验方案的预先规定，根据期中分析的结果，对试验后续阶段的目标人群进行适应性调整，一般为符合纳入排除标准的全人群或其中的亚群。临床试验的后续阶段可能继续在全人群中进行，或者仅入组亚组人群。临床试验统计分析应当采用相应的方法以控制I类错误率。需对临床试验所有受试者数据进行统计分析。

适应性富集设计期中分析进行比较分析时，可以筛选出可能对试验医疗器械使用效果更佳的受试者亚组。一种调整方式是可以在临床试验方案预先规定的期中分析中，对上述差异进行评估，并对后续纳入的亚组人群（疾病亚型）进行调整，进而仅入组该亚组人群，但重要的纳入排除标准不建议进行修改；另一种调整方式是在期中分析结果表明临床效果在亚组间差异较大而不应简单合并亚组进行最终分析的情况下，继续纳入全人群，并结合样本量再估计，需要分别明确定义全人群和亚组的统计假设和相应的统计方法，建议保证每个亚组有足够的样本量进行分析。

1. 特殊的适应性调整

（一）多重适应性设计

多重适应性设计是指在一个临床试验中采用了多于一种适应性调整方法的临床试验设计。多重适应性设计在理论上是可行的，但是因其可能涉及多重检验，增加了试验设计、实施和管理的难度，在方案设计上更加复杂、对结果的解释难度加大、对统计分析方法的要求更高，在医疗器械中应用较为罕见。

（二）调整试验组组数

若临床试验中包含多个试验组，适应性设计可以在研究过程中根据其期中数据，淘汰效果差或存在安全性问题的试验组，选择最优的试验组。该方法一般不在确证性临床试验中使用，在非临床证据充分，符合伦理要求的情况下，在可行性研究中可考虑采用调整试验组组数的适应性设计。

1. 适应性设计的方案设计、实施和统计分析

在医疗器械适应性设计临床试验的方案设计、实施和统计分析过程中，应重点关注以下几个方面：

1. 方案设计

适应性设计要求保持临床试验的完整性、适用性、可行性和合理性，所有的适应性调整必须在临床试验方案中事先计划并详细记录。适应性设计的临床试验方案除按照《医疗器械临床试验质量管理规范》《医疗器械临床试验设计指导原则》《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》等文件要求明确相关内容外，应明确适应性设计的详细内容，包括调整内容、如何调整、何时调整、调整的原因等，以及计算机模拟、适应性调整方案的选择、期中分析盲态保持、适应性设计统计分析方法、数据采集和质量保证、相关人员的培训等。

1. 试验实施

### 1.期中分析及独立数据监查

适应性设计的实施过程中，期中分析、适应性调整的选择和决策应当由独立的数据监查委员会或第三方团队来进行，临床试验的申办者、研究者、受试者和统计师等需保持盲态，可通过设置防火墙来保持试验数据的完整性，从而保证临床试验的完整性和结果的可解释性。在产品注册申报过程中，应将独立的第三方机构的适应性决策相关文件一并递交。

### 2.适应性设计的计算机模拟

在适应性研究的设计阶段，可通过计算机模拟不同的情景，包括期中分析的时机等，得到所需的样本量等，进而决定是否采用适应性设计或对适应性设计进行合理调整。

在适应性设计中采用计算机模拟研究时需要注意以下几点：一是模拟方法应充分表征临床实际场景；二是应当避免模拟时的软件代码错误；三是在复杂的适应性设计中可能难以实施合适的模拟方法。基于上述特点，在适应性设计中需要审慎考虑和实施计算机模拟。

### 3.比较分析设计

由于设计特征等客观原因，部分医疗器械临床试验可能采用不完整设盲的试验设计，存在操作偏倚、测量偏倚等固有缺陷。此时，如采用适应性设计，应在设计阶段充分识别适应性设计引入的偏倚并制定相应的偏倚控制措施。例如，在成组序贯设计临床试验开始前，应当在临床试验方案中预先规定期中分析的时机以及相应的$α$消耗。

### 4.偏倚的控制

适应性设计因其需要在临床试验实施过程中，按照方案的规定，结合期中分析结果，对临床试验进行适应性调整，因此可能引入操作偏倚等。为确保临床试验的完整性，需要在实施过程中严格按照临床试验方案维持盲态，并按照预先规定进行统计分析评价，从而在最大程度上减少偏倚。

1. 统计分析

### 1.统计学考虑

适应性设计应有科学合理的统计分析方法，需要考虑的内容包括但不限于：

（1）在进行适应性设计时，可能需要进行期中分析和适应性调整，需要考虑统计检验的多重性问题，需将临床试验的I类错误率控制在临床试验方案预先设定的水平。

（2）在临床试验适应性设计方案中应该预先规定合理的、公认的统计分析方法，以及其选择依据。如果对适应性调整没有相应合理的统计方法，则不宜采用适应性设计。

（3）适应性设计可以通过在研究期间积累数据调整增加样本量，减小研究中的不确定性。

### 2.结果评价

当按照临床试验方案的预先规定进行适应性调整后，应对调整前后的受试者基线、器械性能、试验结果等进行对比分析，分析调整前后的差异。若存在差异，应分析原因并进行合理的解释。若适应性调整后的临床试验结果与调整前不一致，且趋向于对申办者有利，试验结果可能难以解释，如申请人不能给出充分、合理、可接受的理由和论证，试验结果可能不被接受。

若期中分析调整的内容太多，导致调整前后受试者差异较大，则会导致调整前后的临床试验结果无法合并。因此，应在临床试验设计时结合前期研究经验，充分考虑医疗器械的临床表现和目标人群，最大程度减少在适应性设计中的调整。

### 3.其他

如果在临床试验方案中进行了适应性设计，而临床试验实施过程中未进行调整，仍被视为适应性研究，最终的统计分析仍应按照临床试验方案的要求执行。例如，若未进行预先设计的期中分析，仍应按照方案的要求考虑$α$消耗。

1. 参考文献

[1]国家药品监督管理局.医疗器械临床试验设计指导原则:食品药品监管总局2018年第6号[Z].

[2] Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.

[3] Guidance for Industry and FDA Staff. Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials.

[4] 国家药品监督管理局. 药物临床试验适应性设计指导原则(试行):国家药品监督管理局药品审评中心 2021年第6号[Z].