



【专家介绍】王伟炳,教授,博士生导师。复旦大学公共卫生学院流行病学教研室主任。兼任上海市重大传染病和生物安全研究院新发传染病预警预测中心主任,教育部公共安全重点实验室副主任。中华医学会公共卫生学分会现场流行病学组副组长、上海市预防医学会流行病学分会主委,中华预防医学会流行病学分会常委,教育部全国学校结核病防控专家组专家。长期从事流行病学教学与科研工作,培养研究生30余名,作为第一作者或通讯作者发表论文200余篇,其中SCI收录100余篇。主要研究方向为传染病疾病负担的估计、传染病分子流行病学、临床预后及疫苗效果评价。承担一系列国际合作和国家级项目,包括盖茨基金会捐赠项目、世界卫生组织项目、瑞典国家科学院项目、科技部重大专项子项、国家自然科学基金、上海市市级科技重大专项等。作为课题第一完成人获上海市科技进步奖二等奖(2023年)。

针对疫苗研发的临床试验创新设计

赵丹妮^{1,2} 黄卓英^{2,3} 田婕^{1,2} 张涛^{1,2} 王伟炳^{1,2Δ}

(¹上海市重大传染病和生物安全研究院 上海 200032; ²复旦大学公共卫生学院流行病学教研室-公共卫生安全教育部重点实验室 上海 200032; ³上海市疾病预防控制中心免疫规划所 上海 201107)

【摘要】 对于一些突发的重大新发传染病流行,仅依靠传统疫苗临床试验不能及时得到有意义的研究结果。为了更好地应对疾病的暴发,需要一些新的试验设计,不仅能够加速或重组传统疫苗临床试验的3个阶段,同时依然严格遵守与候选药物安全性和有效性评价相关的科学规律。本文归纳了目前疫苗临床试验的创新设计类型和思路,以及应用过程中需注意的要点,为相关研究提供方法学参考。适应性设计灵活性高,可根据中期分析结果动态调整试验参数,例如剂量选择、人群分层和样本量重估。贝叶斯设计允许纳入历史数据和先验信息,减少样本量需求。主方案设计可以在一个总体方案中评估多种治疗方法或目标人群,提高效率。真实世界数据(real-world data, RWD)的应用可以从非干预性环境中获取数据(如电子健康记录、接种记录、保险索赔数据),支持虚拟对照组的设立从而解决伦理问题。本文还介绍了基于随机对照试验和RWD的混合设计。这些试验设计的创新都优化了试验流程,从而加速疫苗研发和审批,为实现传染病防控目标提供了更有力的循证证据。

【关键词】 疫苗临床试验; 适应性设计; 贝叶斯设计; 主方案设计; 真实世界数据(RWD)

【中图分类号】 R186 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2025.02.021

Innovative clinical trial designs for vaccine development

ZHAO Dan-ni^{1,2}, HUANG Zhuo-ying^{2,3}, TIAN Jie^{1,2}, ZHANG Tao^{1,2}, WANG Wei-bing^{1,2Δ}

(¹Shanghai Institute of Infectious Disease and Biosecurity, Shanghai 200032, China; ²Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University-Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Shanghai 200032, China; ³Institute of Immunization, Shanghai Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 201107, China)

【Abstract】 During sudden outbreaks of major infectious diseases, traditional vaccine clinical trials often fail to deliver timely and meaningful outcomes. To address this, innovative trial designs are essential to

上海市市级科技重大专项(ZD2021CY001);上海市加强公共卫生体系建设三年(2023—2025年)行动计划(GWVI-11.1-03)

^ΔCorresponding author E-mail: wwb@fudan.edu.cn

网络首发时间: 2025-03-18 13:14:06 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20250317.1707.002>

accelerate or restructure the traditional three-phase clinical trial process while maintaining adherence to scientific principles of drug candidate safety and efficacy. This paper presents various innovative vaccine clinical trial designs and concepts, along with critical considerations for their application, to serve as a methodological reference for related research. Adaptive designs provide flexibility by dynamically adjusting trial parameters—such as dose selection, population stratification, and sample size reestimation—based on interim analysis results. Bayesian designs incorporate historical data and prior information, reducing sample size requirements. Master protocol designs enable the evaluation of multiple treatments or target populations within a unified framework, significantly improving efficiency. Additionally, real-world data (RWD), including electronic health records, vaccination records and insurance claims, supports the creation of virtual control groups, addressing ethical concerns while enhancing trial feasibility. A hybrid design combining randomized controlled trials (RCTs) with RWD is also proposed to leverage the strengths of both methodologies. These innovative designs optimize the research process, accelerating vaccine development and regulatory approval. By integrating these approaches, robust evidence-based insights can be generated, advancing precision medicine goals and strengthening public health responses to emerging infectious diseases.

【Key words】 vaccine clinical trials; adaptive design; Bayesian design; master protocol design; real-world data (RWD)

* This work was supported by Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (ZD2021CY001) and Shanghai Municipal Three-year Action Plan (2023–2025) for Strengthening Public Health System Construction (GWVI-11.1-03).

疫苗被认为是公共卫生领域最重要的研究成果之一,从根本上改变了人类预防传染病的思维方式。在过去的几十年里,全球经历了几次新的病毒暴发,如西非的埃博拉疫情、南美洲的寨卡病毒以及最近的新型冠状病毒(COVID-19)的全球大流行,给全球卫生体系以及传统的疫苗研发模式带来前所未有的挑战。传统的疫苗研发过程漫长而昂贵,随着对创新疫苗临床试验设计和分析的需求不断增加,研究人员设计了更有效的疫苗临床试验,具有缩短研发时间、减少资源消耗或改进对目标终点的估计等特点,以更快、更低成本的方式研发有效的疫苗。本文介绍几种疫苗临床试验的创新设计,包括具有适应性设计(adaptive design)特征的疫苗临床试验、基于历史数据借鉴的贝叶斯设计(Bayesian design)、在COVID-19疫苗研发中广泛应用的主方案设计(master protocol)以及整合真实世界数据(real-world data, RWD)的嵌入式试验设计,为相关研究提供方法学参考,旨在设计出更加安全有效的疫苗临床试验。

从疫苗学角度来看,尽管不同疫苗的研发路径可能因其类型、疾病特征、目标人群、目标区域、现有疫苗可用性及给药方案等因素而异,但所有新疫

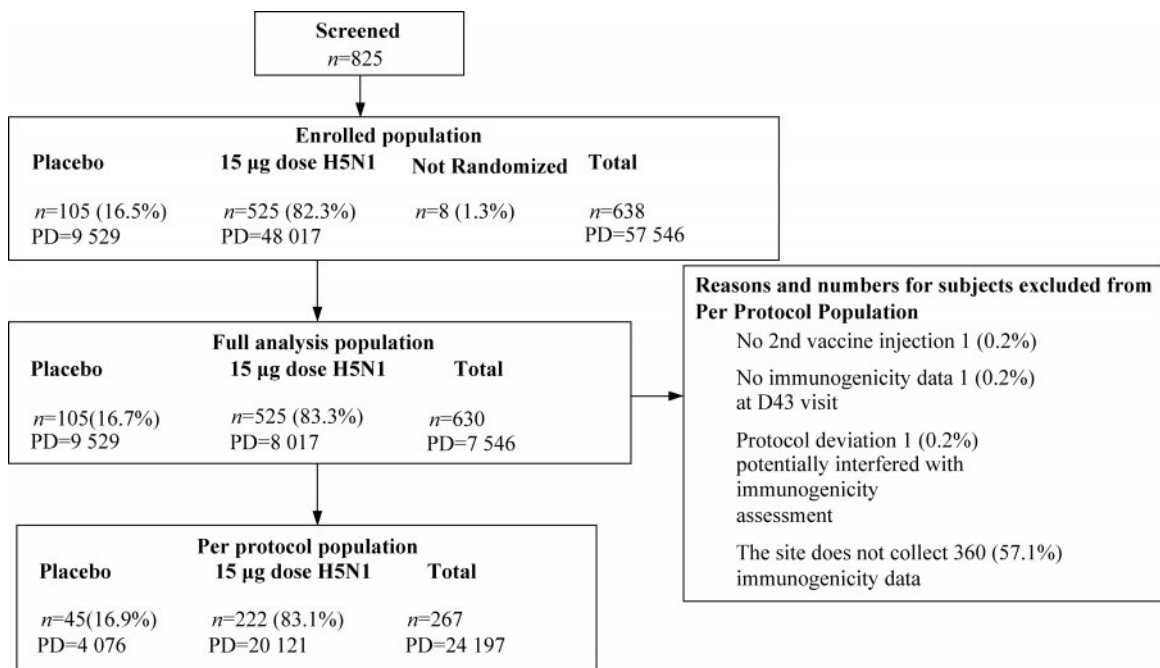
苗在获得监管许可前均需在受试者中验证其安全性、免疫原性和保护效力。目前的疫苗临床试验主要有两大类,分别为疫苗免疫原性试验(vaccine immunogenicity trials)和疫苗现场试验(vaccine field trials)。免疫原性试验的核心是评估疫苗诱导的免疫应答,其机制是通过将免疫系统暴露于活体、灭活或部分灭活的微生物抗原,使免疫系统在后续自然感染中能够识别并清除病原体。疫苗现场试验则包括疫苗效力试验(vaccine efficacy trials)和疫苗效果试验(vaccine effectiveness trials)。疫苗效力试验通常在Ⅱ期或Ⅲ期临床试验中开展,通过比较接种组与未接种组的疾病发生率,评估疫苗在受控条件下的保护作用。而疫苗效果试验则通常是上市后在人群中通过观察性研究来评估疫苗在实际应用中的保护效果。无论是免疫原性试验还是疫苗现场试验,安全性评估始终是所有疫苗临床试验的核心组成部分,以确保疫苗在诱导免疫保护的同时具有可接受的安全性。

疫苗临床试验中的适应性设计 适应性设计是一种灵活的临床试验设计方法,允许在试验进行过程中根据中期分析结果对试验方案进行修改。在疫苗临床试验中,适应性设计可以通过优化试验

流程,更高效地筛选出有效的试验组和目标人群,并减少样本量需求^[1],可显著提高试验效率、降低成本,并加速疫苗的研发和审批。具体而言,适应性设计通过动态调整试验参数(如剂量选择、人群分层和样本量重估),在保证统计效能和科学严谨性的前提下,加速疫苗研发进程,从而在应对突发公共卫生事件或满足未竟医疗需求时,显著缩短疫苗从研发到应用的周期。

试验组选择的适应性无缝设计 无缝设计能够优化试验组的方案设计,而Ⅱ/Ⅲ期无缝设计是其中常见的设计类型,它是一种将原本独立的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验整合为连续分阶段临床试验的方法,最初在1988年被提出,随后被推广应用于肿瘤药物的临床试验,近年开始应用于疫苗领域。九价HPV疫苗的临床试验^[2]和甲型H5N1禽流感疫苗^[3]中都应用

了这个方法以加速疫苗的研发。以禽流感疫苗为例,在Ⅱ期临床试验中将受试者以1:1:1随机分配到2个剂量组和安慰剂组,在Ⅲ期临床试验中将受试者以5:1随机分配到选定剂量组和安慰剂组,具体流程见图1。与传统分阶段试验不同,将Ⅱ期和Ⅲ期合并为一个连续试验具有以下优势:(1)避免Ⅱ期与Ⅲ期之间的间隔,节省时间和资源;(2)根据Ⅱ期试验的初步结果,灵活调整Ⅲ期试验的设计,如样本量、剂量等;(3)Ⅱ期试验数据直接用于Ⅲ期试验,避免重复收集,提升效率。尽管Ⅱ/Ⅲ期无缝设计具有显著优势,但须严格控制Ⅰ类错误。可以通过选择Ⅱ期终点、最终分析测试和置信区间,并证明Ⅱ期生物标志物与Ⅲ期疗效终点的相关性,确保Ⅰ类错误得到控制。同时利用大规模模拟研究进一步验证总体Ⅰ类错误的可控性。



This figure is from an open access article under the CC BY-NC-ND license^[3]. PD: Person days.

图1 Ⅱ/Ⅲ期无缝设计在甲型H5N1禽流感疫苗研发中的流程

Fig 1 The process of seamless phase II/III design in the development of the IVACFLU-A/H5N1 vaccine

人群选择的适应性设计 富集设计(enrichment design)是适应性设计的一种形式,可以优化人群选择。这种临床试验的设计可以通过选择从干预中受益的特定亚组人群,提高试验的效率和成功率。在疫苗临床试验中,富集设计的核心思想是通过预先筛选目标人群,选择更可能对疫苗产生反应或具有更高疾病风险的个体,并根据中期数据调整入组标准,以优化资源利用,缩短研发时间。常见的富

集设计策略包括:(1)生物标志物富集,选择具有特定生物标志物(如免疫状态、基因型)的人群。(2)风险富集,选择疾病风险较高的个体(如老年人、免疫缺陷患者)。(3)反应富集,选择更可能对疫苗产生免疫反应的个体。富集设计在疫苗临床试验应用广泛,例如在23价肺炎链球菌多糖疫苗(pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)临床试验中,纳入老年亚组,单独评估其接种后功能性

抗体水平和对社区获得性肺炎的保护效果,为肺炎球菌疫苗提供针对性的效果数据,支持疫苗的精准应用^[4]。富集设计在临床试验中可以提高试验效率,减少样本量。

样本量重估自适应设计 样本量重估计(sample size re-estimation, SSR)是指预先设定,利用累积的试验数据重新计算样本量,增强研究效力,以保证最终的统计检验能达到预先设定的目标或修改后的目标。该方法允许样本量或事件量在中期分析后发生变化,常用于药物临床试验,例如评价坎格瑞洛药物的CHAMPION PHOENIX临床试验^[5],也适用于疫苗的研发。在疫苗临床试验中,疫苗效力(vaccine efficacy, VE)和发病率的假设通常存在不确定性,对于发病率不确定的终点事件,有研究^[6]提出两阶段的自适应设计策略,以评估疫苗试验的样本量和可行性。其具体流程是在第一阶段纳入少量受试者,根据观察到的发病率评估研究的可行性,然后利用条件拒绝概率法进行中期分析,并重新调整样本收集方案。SSR设计的基本思想是使用中期分析数据(盲法或非盲法)来确定最终的样本量,这种适应特性旨在解决试验设计假设中的不确定性,并允许随着信息的积累变化而进行调整,这有助于分析临床试验中的疫苗效力和发病率。但是该方法容易提高第Ⅰ类错误,如果没有统计调整,可提高至2倍或更多^[7]。目前已有多个研究提出了几种控制总体第Ⅰ类错误的方法,包括组合检验统计量^[8]、修改自适应规则^[9]和条件误差函数^[10]。

用于疫苗研发的贝叶斯设计 由于疫苗疗效临床试验中大多数终点事件的自然发病率较低,因此在疫苗研究中常使用精确条件的二项检验来计算样本量。该计算方法一般需要大量的受试者,加重了病例登记工作的负担。贝叶斯历史借用法(Bayesian historical borrowing)则为减少样本量和提高临床试验的效率提供了一个自然的框架。与频率论方法相反,贝叶斯方法更具灵活性并且允许在试验设计中纳入对治疗效果的先验信息。

贝叶斯历史借用法主要分为两类。第一类是通过整合历史试验中的对照组数据来增强当前研究数据的统计效能与可靠性,这在罕见病或肿瘤的研究中较为常见;第二类是利用历史试验的治疗信息,常见于儿科试验,如从成人疗效数据外推至儿科受试者。目前已有研究总结了利用成人数据进

行儿科研究设计和分析的贝叶斯方法^[11]以及利用贝叶斯框架和治疗效果信息,确定疫苗临床试验样本量^[12]。尽管贝叶斯设计在疫苗研发和监管中的应用场景有限,但因其灵活性和可以借用历史信息的优势为现代疫苗临床试验提供了另一种选择。此外,尽管贝叶斯方法能够灵活地纳入疫苗效应的不确定性,但其应用需预先明确可能值的先验分布,这一过程通常依赖于广泛的模拟研究,以全面评估贝叶斯设计的工作特性。因此,在实际应用中,建议结合适应性设计理念,并参考2019年FDA复杂创新设计(complex innovative design, CID)《草案指导应用贝叶斯设计^[13-14]》。建议在试验设计之前注意一些对结果有重要影响的关键问题,例如对Ⅰ类错误的控制和先验信息及试验数据的权重分配。

疫苗研发中的主方案设计 主方案的试验设计允许在一个总体方案中评估多种治疗方法、多种疾病或疾病亚组。即在相同的整体试验中,为评估多种患者类型或疾病中的一种或多种治疗方法而进行的调整^[15]。在疫苗研发过程中,主方案可以同时评估多个候选疫苗。例如,WHO的SOLIDARITY疫苗试验可以通过统一框架,同时测试多种候选SARS-CoV-2疫苗,包括mRNA疫苗、腺病毒载体疫苗、灭活疫苗和重组蛋白疫苗等,同时评估其效益和风险^[16]。在疫苗临床试验设计中,候选疫苗可能会根据与安慰剂或其他疫苗的比较结果而增减数量,如果中期分析显示某化合物表现良好,则可以将更多受试者随机分配到该治疗组,这一特性将使表现更好的疫苗更快地结束临床试验,并生成更多数据,从而加快时间线至少几个月。从设计角度来看,主方案可分为篮式试验、伞式试验或平台试验。篮式试验通常评估单一治疗在不同人群中的效果,这在肿瘤药物研发中更为常见。伞式试验或平台试验则侧重于在一种疾病类型中同时筛选多种治疗方案,例如针对COVID-19大流行而进行的大规模国际临床试验REMAP-CAP^[17]是一项随机的、嵌入式和多因素适应性的平台试验,可以及时确定最佳的COVID-19治疗方案。尽管不同的主方案可能具有不同的研究规模和操作设置,但在实施方面有许多共同特征,例如在试验设计开始时增加规划和评估,要求不同组织之间加强协调,且需要更复杂的临床试验操作基础设施。如果主方案得到适当利用,则疫苗的研发效率可显著提高。

在疫苗研发中融合 RWD RWD 在疫苗临床试验中的创新使用,正在改变疫苗研发、评估和监测的方式。RWD 是指从日常医疗实践、健康管理、患者行为等非干预性环境中收集的数据,包括电子健康记录、保险索赔数据、患者报告结果、移动健康设备数据等。在疫苗研发阶段,利用 RWD 可识别适合疫苗临床试验的目标人群,包括特定年龄组、高风险人群(如老年人、免疫缺陷患者)或地理分布集中的群体,该方法可以提高试验效率,确保试验人群的代表性。

在 COVID-19 疫情期间,由于临床站点关闭和临床试验暂停,大量临床试验患者失访,导致在分析中出现大量缺失数据^[18],但是 RWD 如电子健康记录、疫苗注册系统和移动应用程序生成的患者数据,具有无需受试者到访站点的优点,将这些数据数字化也可以用于疫苗临床试验。因此 RWD 的使用数量、种类和可访问性在疫情期间快速增长,也为疫情期间疫苗研发的数据收集、试验设计和分析提供了新的机会。RWD 数据源还有助于估计发病率并计算准确的样本量,特别是需要大规模紧急国际临床试验的疫苗研发。此外,一些致命疾病的疫苗(如西非的埃博拉疫苗^[19])的临床试验中,安慰剂对照随机疗效试验可能会引发伦理问题,此时使用 RWD(包括疫苗注册或自然历史研究)设立虚拟对照组对临床试验是有益的。通过统计建模(如精确匹配或基于倾向评分的方法),可以找到具有相似纳入/排除标准、疾病特征、目标人群和其他重要因素的虚拟对照组,从而模拟随机临床试验,评估疫苗疗效。

混合设计(hybrid design)是指将传统的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)与 RWD 相结合,以收集患者的真实数据。混合设计试验特别适用于某些可预防的疾病或感染率较低的疫苗的研发。比如当研发人员对 2 种或以上同等重要的临床结局感兴趣,但由于结局事件的稀缺性或需要较长时间的随访,通过传统的 RCT 收集结局不切实际。此时可以将所有参与者纳入基于 RCT 和 RWD 混合设计的研究,对罕见事件或影响小的结局进行随访,并通过常规的就诊收集临床结局;对具有较高发生率或效应量较大的临床结局,则保持传统 RCT 的随访模式。比如流感疫苗的效果试验中就

使用了这种设计^[20]。

但是在实践中应注意 RWD 无法捕捉疫苗临床试验中的所有数据,例如免疫原性结果。为加速某些重要疫苗研发,可考虑使用嵌入 RWD 的无缝 II/III 期设计。一般来说,第 II 阶段的主要终点是免疫原性,第 III 阶段的主要终点是疫苗疗效。在第 II 阶段的数据可通过传统临床试验收集,而在第 III 阶段使用 RWD 平台更为有益,这样将 RWD 嵌入无缝设计框架中的疫苗临床试验设计相对更容易捕捉疫苗的疗效和不良事件^[20]。

结语 本文概述了疫苗临床试验中的创新设计方法,以应对传统疫苗研发耗时长且成本高昂的挑战,特别是全球大流行的新发传染病流行期间对高效疫苗研发的需求。适应性设计是重点之一,包括无缝 II/III 期试验设计,可加速疫苗研发,但需注意严格控制 I 类错误。人群富集设计则通过中期分析剔除不理想亚人群,提高疫苗临床试验成功率。贝叶斯设计因其灵活性和借用历史信息的优势,为高效疫苗临床试验提供了新方法,但其依赖对 I 类错误的控制以及对先验信息和试验数据的权重分配,才能避免影响试验结果。主方案设计是一种新兴设计,能同时评估多种候选疫苗进而加速疫苗研发,在 COVID-19 期间展现了其价值。数字化 RWD 为疫苗研发中的数据收集和分析提供了新机遇,但其应用需严格统计方法以确保结果的稳定性。基于 RCT 和 RWD 的混合试验设计既可以保留随机化临床试验优势,也提供了真实的结局数据,加速疫苗研发的同时也降低数据收集和患者随访的成本,但是其也面临数据质量、统计复杂性、监管接受度和实施难度等挑战,目前也仅在目标结局发生率较低的疫苗实验中应用。每种设计方法在疫苗临床试验中均有其独特的优势和局限性,在实际应用中应根据研究目标和条件选择合适的设计方法,并结合严格的统计控制和模拟研究,以确保试验的科学性和可靠性。

作者贡献声明 赵丹妮 论文撰写。黄卓英,张涛,田婕 论文修订。王伟炳 研究指导,论文修订,经费支持。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] BHATT DL, MEHTA C. Adaptive designs for clinical trials[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 65-74.
- [2] CHEN YH, GESSER R, LUXEMBOURG A. A seamless phase II B/III adaptive outcome trial: design rationale and implementation challenges[J]. *Clin Trials*, 2015, 12(1): 84-90.
- [3] DUONG TN, THIEM VD, ANH DD, *et al.* A Phase 2/3 double blinded, randomized, placebo-controlled study in healthy adult participants in Vietnam to examine the safety and immunogenicity of an inactivated whole virion, alum adjuvanted, A (H5N1) influenza vaccine (IVACFLU-A/H5N1)[J]. *Vaccine*, 2020, 38(6): 1541-1550.
- [4] 钱晓华, 沈洪波, 黄慧嫦, 等. 健康老年人 23 价肺炎链球菌多糖疫苗接种效果分析[J]. *上海预防医学*, 2020, 32(12): 1006-1011.
- [5] BHATT DL, STONE GW, MAHAFFEY KW, *et al.* Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1303-1313.
- [6] LI X, CHAN IS, ANDERSON KM. An adaptive design for case-driven vaccine efficacy study when incidence rate is unknown[J]. *Stat Interface*, 2012, 5(4): 391-399.
- [7] PROSCHAN MA, HUNSBERGER SA. Designed extension of studies based on conditional power [J]. *Biometrics*, 1995, 51(4): 1315-1324.
- [8] LEHMACHER W, WASSMER G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials[J]. *Biometrics*, 1999, 55(4): 1286-1290.
- [9] BRANNATH W, KOENIG F, BAUER P. Multiplicity and flexibility in clinical trials[J]. *Pharm Stat*, 2007, 6(3): 205-216.
- [10] CHEN YJ, DEMETS DL, GORDON LAN KK. Increasing the sample size when the unblinded interim result is promising[J]. *Stat Med*, 2004, 23(7): 1023-1038.
- [11] GAMALO-SIEBERS M, SAVIC J, BASU C, *et al.* Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation [J]. *Pharm Stat*, 2017, 16(4): 232-249.
- [12] JIN M, FENG D, LIU GF. Bayesian approaches on borrowing historical data for vaccine efficacy trials[J]. *Stat Biopharm Res*, 2020, 12: 284-292.
- [13] FOOD AND DRUG ADMINISTRATIONUS. Interacting with the FDA on complex innovative trial designs for drugs and biological products[EB/OL]. (2019-09-23) [2025-03-13]. <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2019-D-3679/document>.
- [14] FOOD AND DRUG ADMINISTRATIONUS. Guidance for the use of Bayesian statistics in medical device clinical trials [EB/OL]. (2010-02-05) [2025-03-13]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-use-bayesian-statistics-medical-device-clinical-trials>.
- [15] FOOD AND DRUG ADMINISTRATIONUS. Master protocols: efficient clinical trial design strategies to expedite development of oncology drugs and biologics: draft guidance for industry [EB/OL]. (2018-10-01) [2025-03-13]. <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
- [16] WHO. Solidarity trial vaccines: an international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19[EB/OL]. (2021-06-14) [2025-03-13]. <https://www.who.int/publications/m/item/solidarity-trial-vaccines.-an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-covid-19>.
- [17] ANGUS DC, BERRY S, LEWIS RJ, *et al.* The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study: rationale and design[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(7): 879-891.
- [18] FOOD AND DRUG ADMINISTRATIONU. S.. FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 pandemic [EB/OL]. (2020-04-02) [2025-03-13]. <https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/fda-covid-guidance-2apr2020.pdf>.
- [19] DEAN NE, GSELL PS, BROOKMEYER R, *et al.* Design of vaccine efficacy trials during public health emergencies [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(499): eaat0360.
- [20] ZHU M, SRIDHAR S, HOLLINGSWORTH R, *et al.* Hybrid clinical trials to generate real-world evidence: design considerations from a sponsor's perspective [J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 94: 105856.

(收稿日期: 2025-03-14; 编辑: 张秀峰)