

3. (总计 40 分) 现代肿瘤新药开发面临着日益复杂的竞争格局。由于伦理、成本和时间限制, 直接头对头比较试验往往不可行, 使得间接比较成为卫生技术评估和市场准入决策的重要工具。某制药公司 A 开发的新药 Drug-A 已完成与标准治疗的对照试验, 现需要与市场上的同一适应症的竞争产品进行疗效比较以支持商业化及市场准入决策。研究涉及三个关键治疗方案: Drug-A: A 公司自研新药, 已完成 III 期 RCT, Drug-B: 主要竞争对手产品, 已上市, Drug-C: 新兴竞争产品, 刚完成关键试验。

RCT-A (Drug-A vs 标准治疗)是在 Drug-A 在全人群 (包含 X 阳性和 X 阴性患者) 上的随机对照试验。作为 A 公司的统计师, RCT-A 的个体数据完整且可及 (附件 ipd.a.csv)。**RCT-B** (Drug-B vs 标准治疗)由 B 公司开展, 试验设计与 RCT-A 基本一致。仅有已发表的汇总数据, 包括 ITT 分析和 X 阳性亚组分析的基线 (表一) 与 OS (图一) 数据可及。**RCT-C** (Drug-C vs Drug-B) 是 C 公司开展的与 Drug-B 在 X 阳性人群上的非劣效 RCT。非劣效界值: HR (C vs. B) 上限<1.22。仅有已发表的汇总数据, 包括汇总的基线 (表二) 与 OS (图二) 数据可及。

假设已知的基线协变量包含了所有的效应修饰因子(Effect Modifiers)。由于汇总数据的限制, 部分预后因子(Prognostic Factors)信息无法获得。已知三种药物针对统一靶点是相同类型的药物, 并已知生物标志物 X 是该适应症的重要疗效预测因子, X 阳性患者通常对治疗反应更好, 但不同药物在各亚组中的获益程度存在差异。假设三个试验均未设置随机分层。

- 3.1 (10 分) 为更直观凸显 Drug-A 在 X 各个亚组均存在不错的获益, 医学顾问希望能推测以及重构 RCT-B 中未报告的 Drug-B 在 X 阴性组 OS KM 曲线。请利用已知的数据信息以及数字化 (digitization) 或 AI 工具。帮助医学顾问重构 RCT-B 中 X 阴性人群的 OS 数据, 并直接与 RCT-A X 阴性亚组的 OS 数据堆叠在同一张 KM 图进行直观展示。讨论重构的竞争数据的局限性和不确定性处理方法。
- 3.2 (15 分) 上述的直接跨试验比较结局数据需要谨慎解读, 其中一个原因是因为试验之间人群的差异带来的偏移。请调整人群并给出 Durg-A vs. Drug-B 的在 X 阴性人群上的相对疗效差异 (包括点估计和区间估计)。并讨论在调整人群之后依旧可能存在的偏移。
- 3.3 (15 分) 基于 3.1 和 3.2 中对数据重构和人群调整间接比较的讨论, 比较 Durg-A vs. Drug-C 的在 X 阳性人群上的相对疗效差异 (包括点估计和区间估计)。评估使用方法的稳健性与局限性。

表一: RCT-B ITT 集与 X 阳性亚组基线表

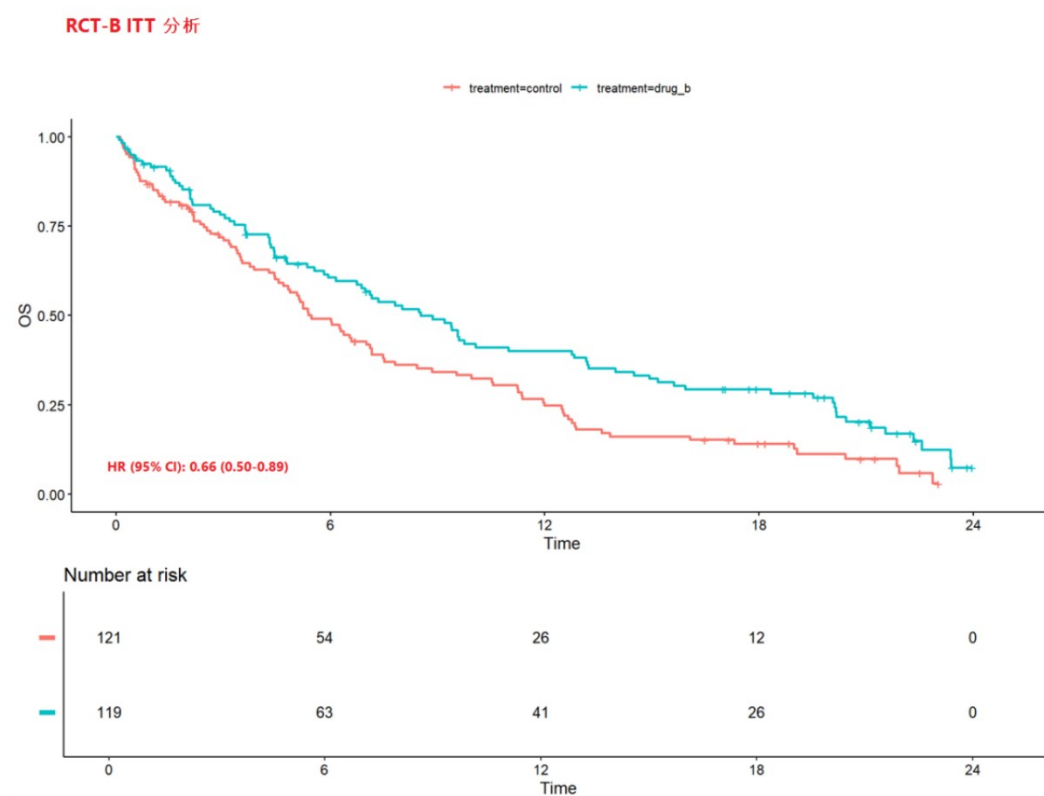
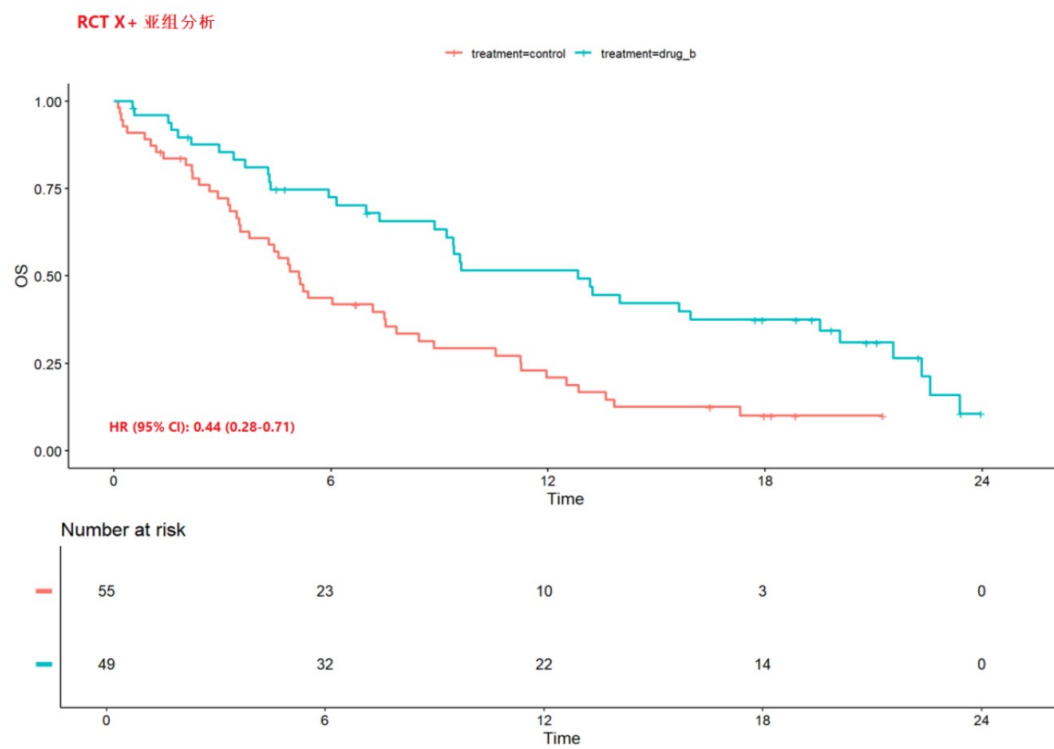
<i>RCT-B Durg-B ITT</i>	<i>RCT-B Control ITT</i>	<i>RCT-B Durg-B X+</i>	<i>RCT-B Control X+</i>
-------------------------	--------------------------	------------------------	-------------------------

	<i>Subgroup</i>		<i>Subgroup</i>	
	(N = 119)	(N = 121)	(N = 49)	(N = 55)
<i>Age</i> ≤ 65, %	68.1%	66.1%	67.3%	80.0%
<i>Male</i> , %	54.6%	61.2%	63.3%	67.3%
<i>X</i> +, %	41.2%	45.5%	100.0%	100.0%
<i>ECOG PS</i> =2, %	3.4%	9.1%	4.1%	3.6%

表二：RCT-C ITT 集基线表

	<i>RCT-C Durg-C ITT</i>	<i>RCT-C Drug-B ITT</i>
	(N = 160)	(N = 160)
<i>Age</i> ≤ 65, %	61.3%	58.1%
<i>Male</i> , %	54.4%	56.9%
<i>X</i> +, %	100.0%	100.0%
<i>ECOG PS</i> =2, %	5.6%	8.8%

图一：RCT-B OS ITT 分析与 X 阳性亚组分析



图二：RCT-C OS

