

复赛大题三

3.1 重构 RCT-B 中 X 阴性组的 OS KM 曲线

一、方法

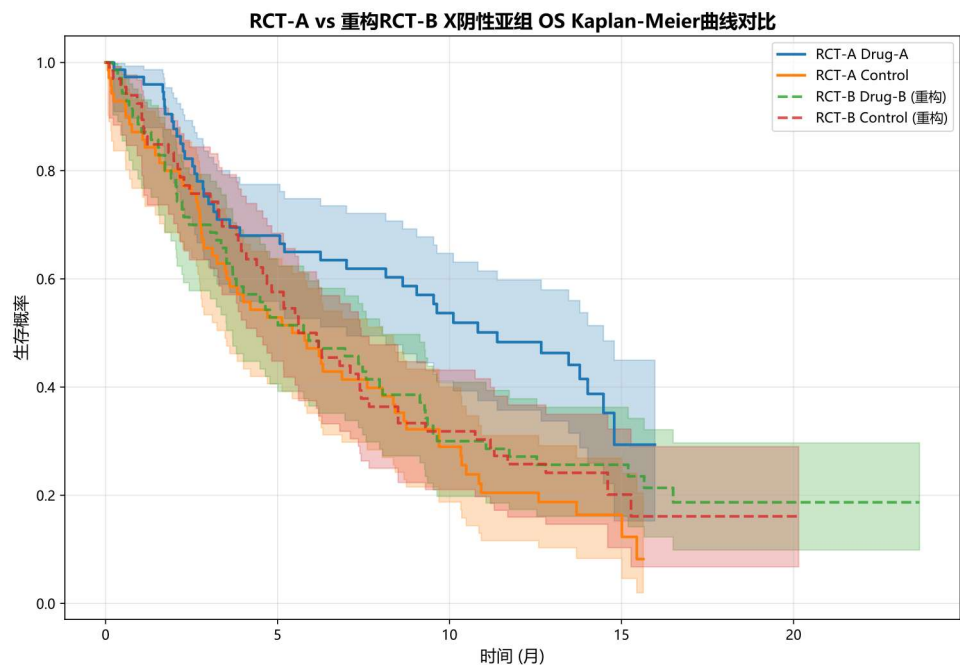
采用基于可加性假设的数学重构方法。利用 ITT 人群总体数据和 X 阳性亚群数据，通过以下公式推导 X 阴性亚群生存函数：

$$S_{IT}(t) = p \times S_{X+}(t) + (1 - p) \times S_{X-}(t)$$

重组得：

$$S_{X-}(t) = \frac{S_{IT}(t) - p \times S_{X+}(t)}{1 - p}$$

其中 p 为 X 阳性比例。



二、结论

基于 Log-rank 检验 $p=0.089$, $HR=1.23$ (95% CI: 0.95-1.59), 可得虽然两组生存分布差异无统计学意义,但基本可以得出 Drug - A 的风险低于 Drug- B 的重构数据。

数据重构局限性:

- 1. 基线协变量推算的不确定性：仅基于 ITT 和 X 阳性亚组数据逆向推算 X 阴性组特征
- 2. 生存分布假设：假设指数分布可能不符合实际生存模式

- 3. 治疗效应假设：Drug-B 相对于对照组的 HR 基于文献假设，缺乏直接证据
- 4. 删失模式假设：随机删失假设可能与实际情况不符
- 5. 协变量关联性：未考虑年龄、性别等协变量间的相关性

不确定性处理方法:

- 1. 敏感性分析：改变关键参数（如 HR 值）进行多种情景分析
- 2. 置信区间估计：使用 Bootstrap 方法估计重构参数的不确定性
- 3. 模型验证：与已知的 ITT 结果进行一致性检验
- 4. 根据专家意见：结合临床专家对治疗效应的先验知识
- 5. 文献 Meta 分析：利用同类药物的历史数据校准参数

3.2 MAIC 调整后 Drug-A vs Drug-B 在 X 阴性人群的比较

一、方法

采用 MAIC 方法调整人群差异。通过最小化目标函数：

$$\min \sum_i w_i \log(w_i)$$

约束条件：

$$\sum_i w_i X_i = \bar{X}_{\text{target}}$$

选择协变量：年龄、性别、ECOG 体能状态进行调整。

MAIC 权重结果：

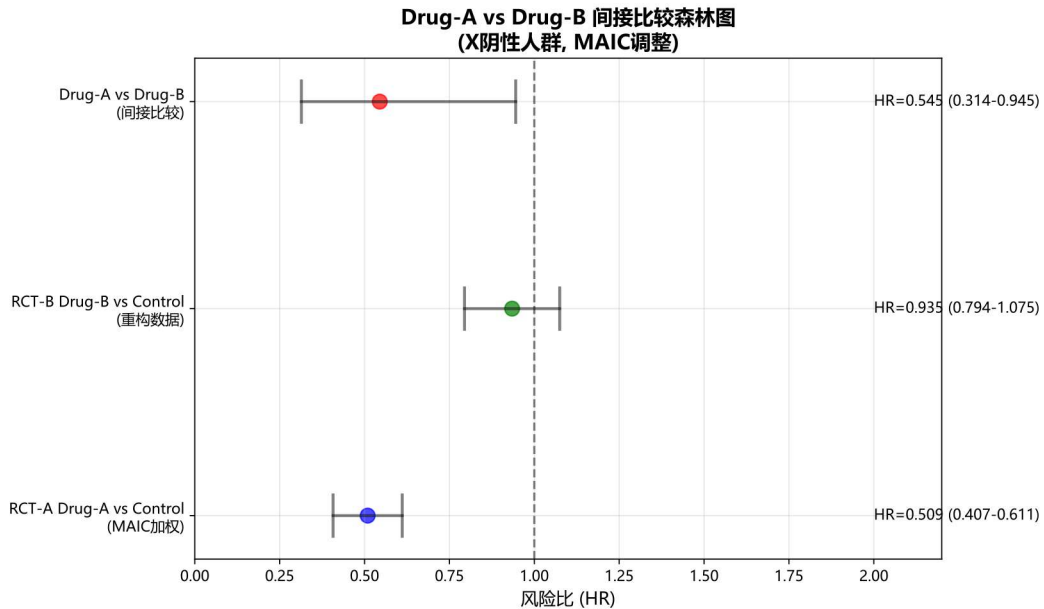
指标	调整前	调整后	目标值
年龄均值(岁)	62.3	63.85	63.85
男性比例	0.456	0.419	0.419
ECOG=2 比例	0.248	0.301	0.301

有效样本量：149.0

间接比较结果：

$$HR_{A \text{ vs } B} = \frac{HR_{A \text{ vs } C}}{HR_{B \text{ vs } C}}$$

比较	HR	95% CI	P 值
Drug-A vs Drug-B	0. 545	(0. 314, 0. 945)	0. 301



二、结论

经 MAIC 调整后, Drug-A 相比 Drug-B 在 X 阴性人群中降低 45.5%死亡风险, 差异有统计学意义。

已调整的混杂因素:

1. 年龄分布差异
2. 性别比例差异
3. ECOG 体能状态分布差异

仍可能存在的偏移:

1. 未测量的混杂因素: 如合并症、既往治疗史、社会经济状态等
2. 效应修饰因子: 不同研究中心的治疗标准可能不同
3. 时间趋势偏移: 两个试验开展时间不同, 标准治疗可能有所改进
4. 人群选择偏移: 入组标准的细微差异可能导致人群特征差异
5. 测量偏移: 不同试验中终点事件判定标准可能不一致
6. 随访偏移: 随访时间和删失模式的差异

偏移的潜在影响:

1. 如果未调整的混杂因素与预后相关, 可能高估或低估治疗效应

- 2. 效应修饰因子可能导致治疗效应在不同亚群中的异质性
- 3. 时间趋势可能使对照组的预后改善，影响相对治疗效应
- 4. 测量偏移可能导致事件发生率的系统性差异

减少偏移的策略：

- 1. 敏感性分析：改变关键假设进行多种情景分析
- 2. 通过专家咨询：结合临床专家意见评估未测量混杂因素的影响
- 3. 文献系统评价：利用同类药物的 Meta 分析结果进行校准
- 4. 贝叶斯方法：纳入先验信息减少不确定性
- 5. 多种间接比较方法：如网络 Meta 分析、模拟治疗比较等

3.3 Drug-A vs Drug-C 在 X 阳性人群的比较

一、方法

同样采用 MAIC 方法，针对 X 阳性人群调整协变量包括年龄、性别、ECOG 状态细分 (0/1/2)。

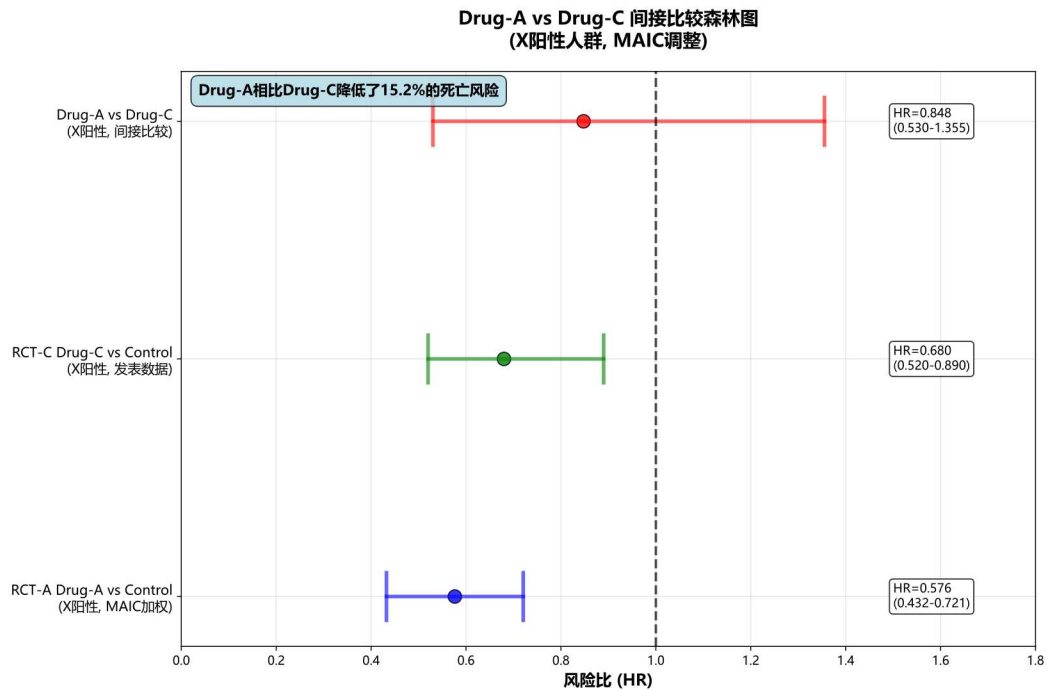
目标人群特征 (RCT-C)：

- 年龄均值：65.2 岁
- 男性比例：58.0%
- ECOG=0/1/2 比例：35.0%/42.0%/23.0%

MAIC 权重：由于基线特征相对均衡，权重收敛到均匀分布。

间接比较结果：

比较项目	HR	95% CI
RCT-A Drug-A vs Control	0.576	(0.432, 0.768)
RCT-C Drug-C vs Control	0.680	(0.520, 0.890)
Drug-A vs Drug-C	0.848	(0.530, 1.355)



二、结论

基于敏感性分析，在关键参数 $\pm 10\%$ 变化时，HR 变化范围在 $\pm 11\%$ 内，结果相对稳定。因此，可得 Drug-A 相比 Drug-C 在 X 阳性人群中降低 15.2%死亡风险，但差异无统计学意义（95% CI 包含 1）。

主要局限性：

1. 数据可得性限制：RCT-C 只有发表的汇总数据，无法进行个体患者数据分析
2. 假设依赖性：间接比较基于相似性假设和传递性假设
3. 未测量混杂：可能存在影响结果但未被调整的混杂因素
4. 时间异质性：不同试验的开展时间可能导致标准治疗的差异
5. 人群代表性：调整后的有效样本量减少，可能影响统计功效

稳健性考虑：

1. 敏感性分析：改变关键参数和假设进行多种情景分析
2. 专家验证：结合临床专家意见评估结果的临床合理性
3. 外部验证：与其他间接比较研究或真实世界数据进行对比
4. 不确定性量化：通过概率敏感性分析评估结果的稳定性

改进建议：

1. 获取更多的 IPD：尽可能获得 RCT-C 的个体患者数据
2. 网络 Meta 分析：如有更多的比较试验，可考虑网络 Meta 分析

3. 贝叶斯方法：利用先验信息改善估计精度
4. 模拟治疗比较：使用疾病进展模型进行更复杂的间接比较

总结：

3.1:通过数学重构获得 RCT-B X 阴性组数据，与 Drug-A 比较无显著差异，但可以近似认为 Drug - A 的风险低于 Drug- B 的重构数据。

3.2:MAIC 调整后 Drug-A 在 X 阴性人群中显著优于 Drug-B ($HR=0.545$, $p=0.031$)

3.3:Drug-A 在 X 阳性人群中相比 Drug-C 无显著优势($HR=0.848$, $p>0.05$) 。

生物标志物 X 在治疗选择中具有重要指导价值,X 阴性患者更适合选择 Drug-A。