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。

* 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。
  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. （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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | RCT-B Durg-B ITT | RCT-B Control ITT | RCT-B Durg-B X+ Subgroup | RCT-B Control X+ Subgroup |
|  | (N = 119) | (N = 121) | (N = 49) | (N = 55) |
| Age≤65, % | 68.1% | 66.1% | 67.3% | 80.0% |
| Male, % | 54.6% | 61.2% | 63.3% | 67.3% |
| X+, % | 41.2% | 45.5% | 100.0% | 100.0% |
| ECOG PS=2, % | 3.4% | 9.1% | 4.1% | 3.6% |

表二：RCT-C ITT集基线表

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

图一：RCT-B OS ITT分析与X阳性亚组分析

图表, 散点图

AI 生成的内容可能不正确。

图二：RCT-C OS

图表, 折线图

AI 生成的内容可能不正确。