arXiv:2303.06099v1 [stat.AP] 10 Mar 2023

随机临床试验中针对时变治疗转换进行调整：

外推的风险及如何避免

Hege Michiels[1],An Vandebosch[2] 和 Stijn Vansteelandt[1]

[1]根特大学应用数学、计算机科学与统计学系，比利时根特

[2]Janssen 杨森制药股份有限公司研发部，比利时比尔瑟

通信：hege.michiels@ugent.be

摘要

在随机临床试验中选择估计目标和估计量时，应保持谨慎——伴发事件往往非常极端，例如患者在疾病进展后转换治疗。统计分析可能因此很容易诱使人们进行大幅度的隐式外推，而这类外推往往不易察觉。我们将通过一项真实的肿瘤学案例研究来说明隐式外推这一问题。该案例研究采用右删失生存时间终点，患者在疾病进展后可以出于伦理原因从对照治疗转为试验治疗

。我们通过开发一种估计量来解决这一问题，该估计量用于比较在每个时间点 t 所有患者均接受试验治疗时的生存概率，与截至时间 t所有患者均接受对照治疗时相应时间点 t 的生存概率，并利用随机化作为工具变量，避免依赖不存在未测量混杂因素的假设。这种双重稳健估计量能够处理时变治疗转换和右删失生存时间。文中阐述了该估计量背后的原理，并通过重新分析这项肿瘤学试验展示了该方法。

关键词：因果推断、目标估计量、假设估计目标、工具变量、治疗转换

1 引言

自 ICH E9 指南增补文件发布以来， [19], 对于存在伴发事件时治疗疗效目标估计量的选择，受到越来越多的关注。该增补文件无疑是朝着正确方向迈出的一步，因为它强调了估计能够回答所关注临床问题的效应的重要性。然而，迄今为止，人们相对较少关注选择目标估计量的依据、可用于估计该目标估计量的估计量，以及这些估计量所依赖的假设。尽管如此，选择目标估计量和估计量时仍需谨慎，因为伴发事件往往极端，例如疾病进展后转换治疗的患者。因此，统计分析很容易使人不自觉地进行大幅外推。本文将通过 Janssen Pharmaceuticals 开展的一项肿瘤学案例研究说明这一问题，并提出解决方案。

在肿瘤学中 验中，对照组随机分配的患者交叉

至试验组的情况很常见 [14, 20, 21, 24], ，通常是在疾病进展后，这构成二线治疗 [13]。试验期间治疗指南发生变化也可能导致这种情况 [49]。例如，在 Janssen Pharmaceuticals 开展的 HELIOS试验[11] （NCT01611090）中，578名复发/难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤且无17p缺失的患者以1:1的比例随机分配，接受每日420 mg伊布替尼，或接受安慰剂加6个周期的苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR），随后单独接受伊布替尼或安慰剂。随机化根据嘌呤类似物耐药状态（未能应答或在 $\leq$ 12 个月内复发）和既往治疗线数（1线与 $>$1 线）进行分层。疾病进展后，安慰剂加BR组的患者获准交叉治疗，作为一项伦理要求，确保所有患者都能接受实验治疗。中位随访时间为63.7个月。在最终5年分析中，总生存期终点的意向治疗效应显示，与安慰剂加BR相比，伊布替尼加BR具有显著疗效（HR 0.611，95% 置信区间 [0.455; 0.822]），尽管63.3%的对照患者接受了交叉治疗。这类治疗转换比例较高的情况并不少见（例如 [31, 9, 11, 7, 42]）。

患者可能会从改变治疗中获益，但这会使意向治疗（ITT）或治疗策略分析的解读变得复杂 [14], ；这类分析会按照随机分组对治疗组进行比较。尤其是，ITT 效应的大小可能相关性有限，因为它比较的是即时试验治疗与延迟试验治疗 [14]。然而，调整交叉治疗颇具挑战，因为肿瘤学试验往往设计复杂，治疗变更可能随时间推移在不同时间点发生 [14]。此外，肿瘤学试验中预计会出现多种患者历程：患者可能因不良反应而停止治疗、在观察到感兴趣终点之前开始新的抗癌方案，或在治疗期间死亡 [6]。此外，调整治疗切换是否有用，取决于

所关注的临床问题，而这些问题并不总是容易界定。例如，如果关注的是比较试验中实施的两种治疗策略的效果，那么意向治疗（ITT）或治疗策略估计目标是理想的。然而，决策问题也可能要求评估在研究中没有发生治疗变更的情况下会出现什么结果，这对应于假设估计目标。一般而言，明确界定治疗切换，并说明希望针对哪些治疗变更进行调整，这一点很重要 [14]。

在这些情形下，治疗政策估计目标通常会被稀释，因此人们采用了不同的估计目标和估计量来校正交叉治疗 [23, 24, 30, 46]。传统方法包括从分析中剔除换组患者，即估计符合方案效应；在患者发生交叉治疗时对其进行删失；或将治疗建模为随时间变化的协变量 [13, 49]。这些方法虽常被采用，但容易产生选择偏倚，因为发生交叉治疗的患者与未发生交叉治疗的患者通常并不可比，尤其是在假设患者继续接受分配的治疗时所能观察到的生存时间方面 [49]。这些方法不应被视为能够提供确凿证据，因为它们放弃了随机化所带来的平衡性 [22]。

在 HELIOS试验 中，交叉治疗并不反映临床实践，因为试验实施时试验治疗尚未获批。因此，根据 Manitz 等人 [26], ，理想情况下，分析应针对一个假设估计目标 [19]，量化所有患者均未转换治疗时的治疗效应。本文将重点介绍这一假设估计目标的估计。

目前已有多种估计量用于估计假设估计目标。例如，基于秩保持结构失效时间模型（RPSFTMs）的 g-估计方法可用于估计完全依从分配的治疗时的治疗效应。这些方法将随机化作为工具变量

[14, 45], ，因而假设：（i）随机化与实际接受的治疗相关；（ii）随机化与生存时间不存在共同原因；（iii）随机化仅通过实际接受的治疗影响生存时间。预计这些条件在双盲随机试验中成立，本文稍后将正式介绍这些条件。工具变量方法通过明确利用研究组的随机化，能够成功估计实际接受的治疗对结局的平均效应，而不论是否测量了治疗与结局之间随时间变化的混杂因素 [17]。针对 RPSFTMs 的 g-估计方法依赖于这些工具变量假设，此外还依赖共同治疗效应假设，即实验组接受的治疗效应与交叉接受实验治疗的对照患者所接受的治疗效应相同。这些方法的一项主要局限是，处理行政删失时，必须对部分患者观测到的事件时间进行人为删失。另一个关键问题是，由于模型具有参数化特性，这些方法容易受到外推的影响。具体而言，这些方法假设实验治疗会使基础生存时间延长固定时长，而不论何时给予治疗 [46]。

删失逆概率权重（IPCW）方法 [37] 则是在交叉治疗时对患者进行删失，并对剩余记录重新加权，以消除选择偏倚。该方法不会受到上述缺点的影响。然而，它依赖于这样一个假设：在每个时间点，在控制已测量变量后，转换治疗者与未转换治疗者之间不存在系统性差异；也就是说，交叉治疗与结局之间不应存在未测量混杂 [14]。IPCW分析通常只纳入基线协变量；如果转换治疗是基于疾病进展等时变混杂因素作出的（这几乎总是如此），就会违背这一假设。因此，在IPCW分析中，必须将疾病进展作为时变

预测变量纳入删失逆概率权重。即使如此，若交叉治疗受到完美预测，IPCW估计量仍会表现不稳定。在这种情况下，可能出现所谓的正值性违背 [14] ，因为在已测量混杂因素方面，不存在既有交叉治疗又未交叉治疗的相似患者。也就是说，由已测量混杂因素界定的某些亚组，只要被分配至对照组，就总会转换为实验组治疗。治疗交叉中常见此类正值性违背，因为研究方案可能会根据已测量混杂因素规定患者何时应交叉治疗；这会造成问题，因为可能导致显著偏倚、较大方差和无效推断 [33, 39]。逆概率加权分析中违反这一假设通常会体现为权重较大，因此一般容易诊断。但在权重经过截尾时，这一问题可能不易察觉。此外，插补策略会通过隐含的外推掩盖这一问题 [44]。

在 HELIOS 试验的最终分析中，仅考虑了意向治疗估计目标，但在中期 [3] 和3年分析[10]中对交叉治疗进行了校正。具体而言，研究采用了删失逆概率权重和秩保持结构失效时间模型，试图估计患者若始终接受分配的治疗时所能观察到的治疗效应。与许多此类分析一样，目前尚不清楚 IPCW 分析采用了哪些协变量来校正交叉治疗，也不清楚 RPSFTM 分析采用了哪种模型估计方法。因此，无法判断所作假设是否合理。此外，外推是这类分析的一大难点：患者在疾病进展后转换治疗，这意味着在测量的混杂因素方面，交叉治疗与未交叉治疗的患者之间不存在可比对象。

为减轻对外推的担忧，通常明智的做法是设定较为保守的目标估计量。例如，Rudolph等人 [39]讨论了卫生

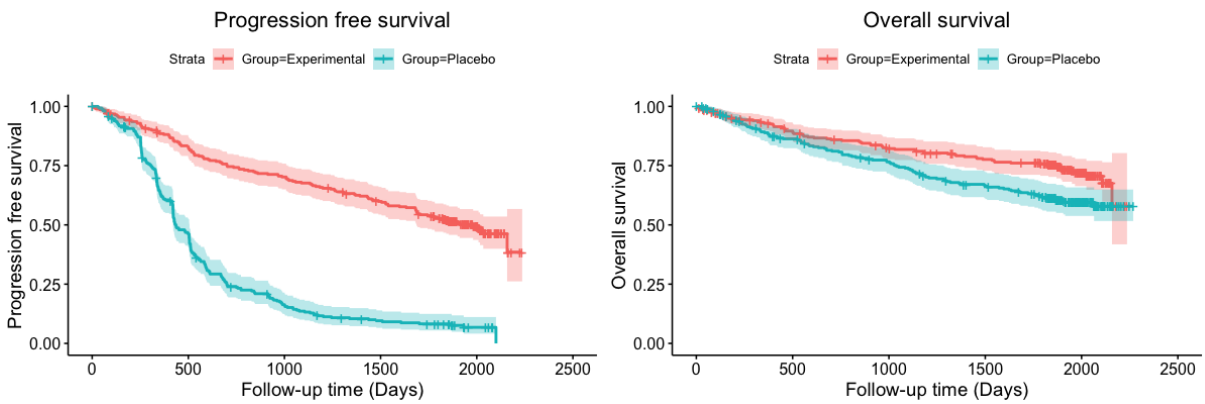
政策评估情境中的正值性违背，并提出重新定义目标估计量，使其对应于移位干预或修正治疗策略 [8, 15, 32]。Michiels 等人 [29] 也提出了另一种目标估计量，以减少通常所需的外推，从而推断所有患者均持续接受分配的治疗时本会观察到的治疗效应。或者，也可以通过估计量而非目标估计量来寻求解决方案。具体而言，本文针对假设风险比开发了一种工具变量估计量，用于比较始终接受试验治疗与始终接受对照治疗的情况，且不依赖于不存在未测量混杂因素这一假设。由于我们的方法对生存概率而非事件时间建模，因此不会像 RPSFTM 分析那样受到相同的删失问题困扰。该方法建立在 Ying and Tchetgen Tchetgen [49] 的研究基础上，但其优势在于保留了治疗策略分析中的p值。我们认为这是一个优势，因为在无治疗效应的零假设下，交叉治疗不会影响生存时间，因此治疗策略分析得到的 p值是有效的。这听起来可能像是缺点，但实际上反映了“诚实”的工具变量分析从数据中提取信息，而不是依赖结构性假设这一事实。相比之下，逆概率删失加权分析可以通过依赖不存在未测量混杂因素这一假设以及用于预测交叉治疗的模型假设，获得更高的检验效能。

本文探讨患者可从对照组交叉治疗至实验组的情形。我们旨在通过简单的示例和图示，阐释 Ying and Tchetgen Tchetgen 所提出模型背后的原理，以便将其应用于案例研究。此外，我们改进了 Ying and Tchetgen Tchetgen 提出的估计量，开发出一种双重稳健估计量。该估计量依赖于随机分组模型和死亡风险率模型，即使其中一个模型设定错误，仍然无偏。若进一步使用风险率模型，治疗效应估计量的效率

预计会有所提高。此外，我们还提供了用于应用该方法的 R 软件。本文通过重新分析 HELIOS试验 展示了这一方法。

2 估计目标

在 HELIOS 试验中，总生存期风险比相比无进展生存期风险比有所减弱（图 1），因为许多对照患者在疾病进展后开始接受实验组治疗，从而影响了总生存时间。Manitz 等人指出， [26], 在 HELIOS 试验中，建议考虑一种假设情景，即不存在交叉治疗，因为试验进行时实验组治疗尚未获批，因此交叉治疗并不代表临床实践。然而，若要估计所有对照患者始终接受其分配的治疗时的 5 年死亡风险，就需要进行强外推。这是因为，在约 1000 天的随访后，仍在试验中的所有对照患者都停止了对照治疗、转而接受实验组治疗，或开始接受后续治疗（图 2）。因此，推断所有患者在 5 年内始终接受分配的治疗时的效应，目标过于宏大，尽管这并非罕见的考量。故本文其余部分将重点估计实验组治疗的假设效应，观察截至试验揭盲之日、假如没有患者从对照治疗交叉至实验组治疗时的效应，因为我们确实掌握了截至该日患者接受对照治疗的信息。图 2 中以黑色竖线标出了这一天。为便于说明，本文其余部分将这一天称为试验结束。



(a) 风险比：0.30（95% 置信区间： $[0.18; 0.29]$）　　(b) 风险比：0.61（95% 置信区间： $[0.46; 0.82]$）

图 1：HELIOS试验中无进展生存期和总生存期的Kaplan-Meier 曲线及95% 置信带。

2.1 假设风险比

本文将开发一种估计量，其目标是针对这样一种假设估计目标：所有患者始终接受分配的治疗。具体而言，我们考察风险比，对比所有患者均接受实验组治疗时的生存概率与所有患者均接受对照治疗时的生存概率。由于关注效应随时间的变化，该目标估计量可在试验中的不同时间点进行评估。下一节将正式介绍这一目标估计量以及一种工具变量估计量。

3 工具变量估计量

Ying and Tchetgen Tchetgen [49] 提出了一种估计量，用于通过结构嵌套累积生存时间模型（SNCSTM）处理删失的事件发生时间结局中的选择性治疗转换，从而估计因果治疗效应 [41]。与 Aalen 加性风险模型 [1], 一样，该方法假设治疗对

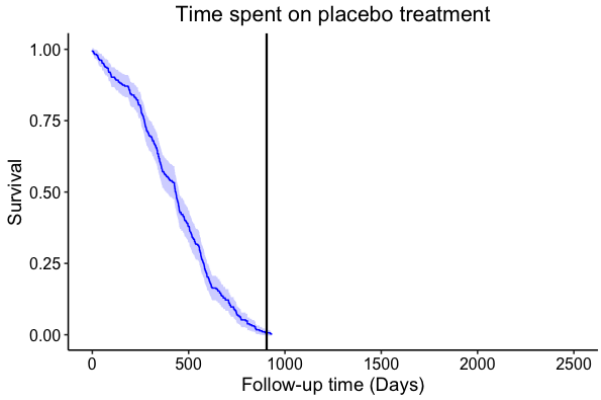


图 2：Kaplan-Meier曲线显示 HELIOS试验对照组患者接受安慰剂治疗的时间，死亡为竞争事件。63% 的对照患者交叉接受试验治疗。

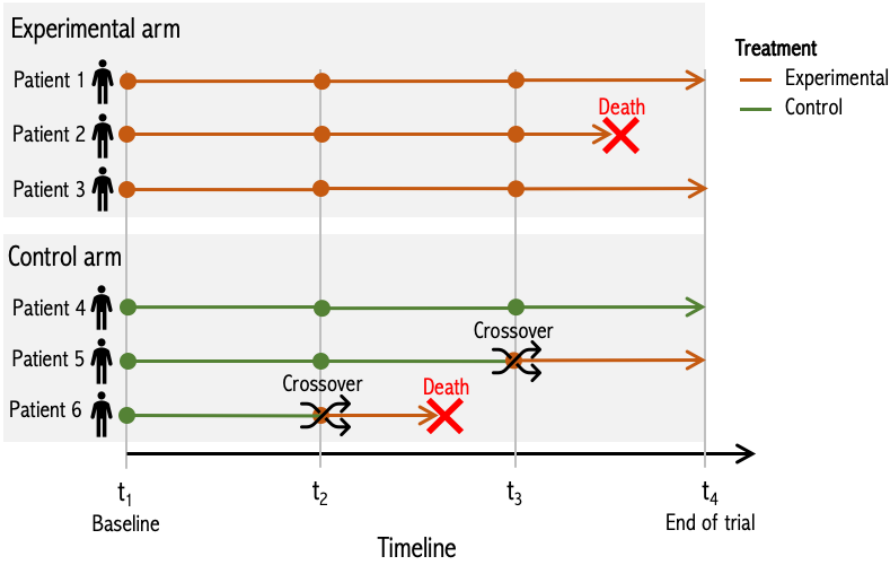
风险率具有加性效应，这不同于 Cox比例风险模型 [5]，后者假设治疗对风险率具有乘性效应。不过，Aalen 加性风险模型可用于估计分配至实验组相较于分配至对照组的治疗策略效应，而 SNCSTM 则可用于估计这样一种假设效应：所有患者在整个试验期间均持续接受分配的治疗。该 SNCSTM 使用随机化作为工具变量进行拟合，因此无需无混杂性或正值性假设。然而，Ying and Tchetgen Tchetgen 提出的 SNCSTM 估计量有一个缺点：它无法保留治疗策略分析中得到的 p值。因此，在本文中，我们通过使用双重稳健估计量改进 Ying and Tchetgen Tchetgen [49] 提出的估计量。该估计量依赖于随机分组模型和死亡风险率模型，即使其中一个模型设定错误，也仍然是无偏的。此外，通过对基线协变量进行调整，我们对行政删失或因脱落导致的删失所需的假设更弱。对目标估计量和估计量的技术细节不感兴趣的读者，可以跳过本节，从第 4 节继续阅读。

3.1 符号说明

˜ ˜令 T表示生存时间， C表示潜在删失时间， $T = \min(T, C)$表示˜删失生存时间。令 $\delta = I(T \leq C)$ 表示事件指示变量， $N(t) = I(T \leq t, \delta = 1)$ 表示计数过程， $Y(t) = I(T \leq t)$ 表示风险集过程。此外，我们用 Z 表示随机分组，其中 1 表示对照组，0 表示试验组；用 L 表示基线协变量向量。令 $D(t)$ 表示时间 t 所接受的治疗；若患者在时间 t 接受试验治疗，则 $D(t) = 0$ ；否则为 1。我们假设治疗在离散时间点 $t \in \{t_1, \ldots, t_M\}$进行。治疗史用横线表示，即 $\bar{D}(t_m) = (D(t_1)\ D(t_2) \ldots, D(t_m))$，其中 $t_m \in \{t_1, \ldots, t_M\}$。若 $t_m > T$，则无法观测到治疗 $D(t_m)$。假设首次治疗在基线时进行，即 t_1 对应基线访视。因此，对于试验中的所有患者，均有 $T \geq t_1$。变量的因果顺序为 $\{T \wedge t_1, D(t_1)\ T \wedge t_2, D(t_2) \ldots, T \wedge t_M, D(t_M)\}$，其中 $x \wedge y$表示 x 和 y的最小值。观测数据由独立同分布观测 $\{(Z_i, \mathbf{L}_i, \bar{D}_i(T_i)\ \tilde{T}_i, \delta_i)\ i = 1, \ldots, n\}$ 组成。图3展示了不同的患者治疗路径及相关符号说明。

—

在 SNCSTM [49], 中，对时变治疗的反事实生存时间 [34, 35]˜进行建模。令 $T(1_m, 0)$ 表示患者（可能与事实相反）在时间 t_m 之前接受对照治疗、之后接受试验治疗时的潜在事件发生时间。对于在时间t_m 之前接受对照治疗、之后接受试验治疗的患者，$T = T(1_m, 0)$ 成立。此外，治疗干预只能˜影响该治疗时间之后的生存，即只有当事件 $T(1_l, 0) \geq t_m$对所有 $l \geq m$ [49]均发生时，事件 $T(1_{m-1}, 0) \geq t_m$才会˜ ˜发生。因此，对于 $t \in [t_m, t_{m+1}[$， $T \geq t$和˜$T(1_m, 0) \geq t$是相同的事件。



(a)

患者	Arm	Z	治疗			
			$D(t_1)$	$D(t_2)$	$D(t_3)$	$D(t_4)$
1	实验组	0	0	0	0	0
2	实验组	0	0	0	0	/
3	实验组	0	0	0	0	0
4	对照	1	1	1	1	1
5	对照	1	1	1	0	0
6	对照	1	1	0	/	/

(b)

图3：（a）在患者可从对照组交叉治疗至试验组的情形下，不同患者治疗路径的示意图；（b）相应的符号说明。

3.2 模型

本节讨论 SNCSTM [27], ，比较对照组中截至时间 t_m 一直接受对照治疗且在时间 t_m 仍存活的患者，在时间 t 开始接受试验治疗与在时间 t_{m+1}开始接受试验治疗时，时间 $t_m \leq t$ 的生存概率之比。

并包含基线协变量 $\mathbf{L}$:

$$\frac{P[\tilde{T}(1_m,0)>t|\overline{D}(t_m)=\overline{1},Z=1,\mathbf{L},\tilde{T}\geq t_m]}{P[\tilde{T}(1_{m-1},0)>t|\overline{D}(t_m)=\overline{1},Z=1,\mathbf{L},\tilde{T}\geq t_m]}=\exp\left\{-\beta(t\wedge t_{m+1}-t_m)\right\}, \quad (1)$$

其中标量参数 β未知。图4展示了该模型，该模型假设接受试验治疗的效果会逐渐减弱，直至下一次访视，此后保持恒定。这是合理的，因为在下一次访视时会接受新的治疗剂量。

对方程（1）两边取对数并对 t求导，可证明该模型也可等价地写为

$$h_{\tilde{T}(1_m,0)}(t|\mathbf{L})-h_{\tilde{T}(1_{m-1},0)}(t|\mathbf{L})=\beta I(t\leq t_{m+1}),$$

其中，$h_{\tilde{T}(1_m,0)}(t|\mathbf{L})$ 和 $h_{\tilde{T}(1_{m-1},0)}(t|\mathbf{L})$ 分别表示在时间 t，仍在接受对照治疗且基线协变量为 $\mathbf{L}$ 的对照患者的 $T(1_m,0)$ 和 $T(1_{m-1},0)$ 的条件风险率。请注意，在时间 t_{m+1} 之后，风险率差变为 0，因为假设在时间 t_m 开始接受试验治疗的效应会在下一次访视时停止。因此，每个时间点的交叉治疗效应归结为死亡风险率降低 β 个单位。因此，假设试验治疗对风险率具有加性效应，且 β 表示风险率差。正值意味着试验治疗可提高患者的生存概率。该模型称为“恒定风险差异模型” [49]。附录A介绍了一种更一般的模型，允许试验治疗对风险率的效应随时间变化。

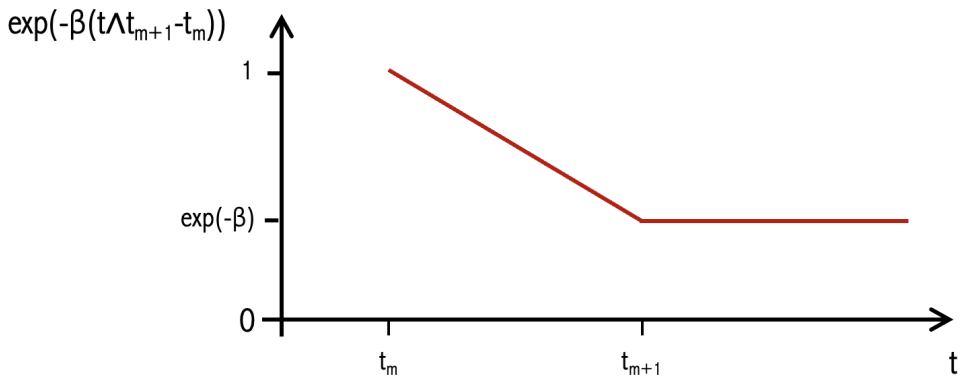
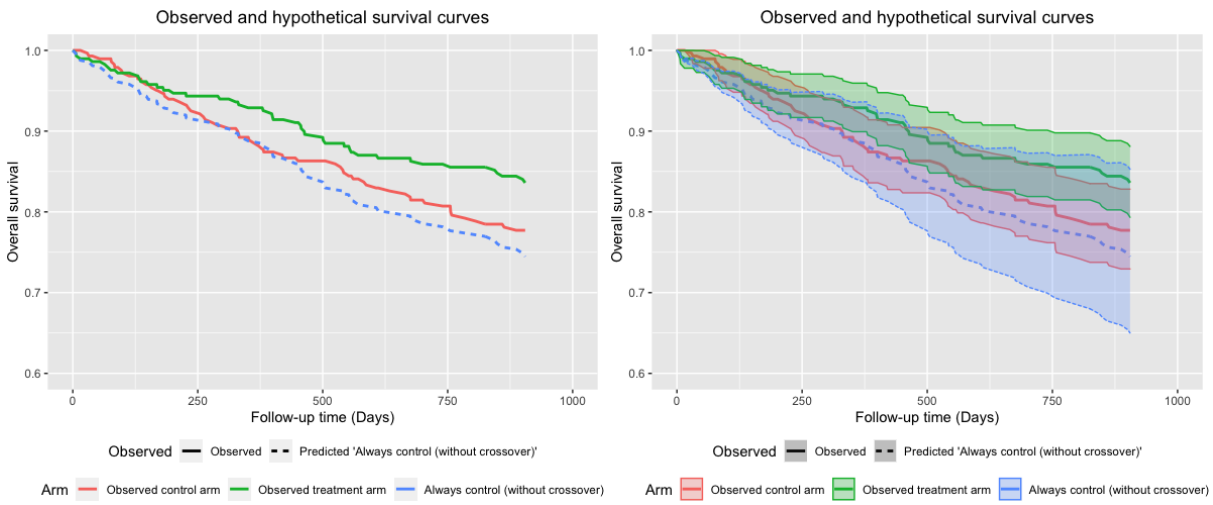


图4：SNCSTM（1）的示意图，适用于 $\beta>0$。

参数 β 可用于估计截至时间 t [49] 始终接受治疗与从未接受治疗方案的假设风险比（见第3.5节）：

$$\frac{P[\tilde{T}(0) > t|\mathbf{L}]}{P[\tilde{T}(1) > t|\mathbf{L}]} = \exp\{\beta t\}. \tag{2}$$

请注意，该模型假设这一比值不依赖于基线协变量**L**。由于患者只能从对照组交叉治疗至试验组，而不能反向交叉治疗，因此反事实生存概率 $P(T(0) > t|\mathbf{L})$等于治疗组中观察到的生存概率 $P(T > t|Z = 0, \mathbf{L})$，可使用Kaplan-Meier估计量进行估计。在这种情况下，对于给定的 β 值（见第3.5节），可使用方程（2）预测患者接受对照治疗且不交叉治疗时的生存概率 $P(T(1) > t|\mathbf{L})$。图5对此进行了说明。该风险比的一个优点是可以将其解释为因果对比，而风险比（hazard ratios）则存在内在的选择偏倚 [16]。基线协变量**L** 的作用将在第3.5节讨论。



(a) (b)

图5：（a）HELIOS试验中观察到的实验组和对照组Kaplan-Meier生存曲线，以及假设无人接受交叉治疗时预测的对照组生存曲线；（b）附95% 置信区间。该曲线基于使用一步估计量估计的 β （见第4节）。

3.3 假设

随机化指标 Z 用作工具变量，这意味着假设其满足以下条件 [49]:

1. **工具变量相关性**

   对于在时间 t_m 仍处于风险集中的患者，在给定其病史的情况下，工具变量与其在时间 t_m实际接受的治疗相关： $Z \not\perp D(t_m) | T \geq t_m, D(t_{m-1}), \mathbf{L}$, 对所有 $t \in \{t_1, \ldots, t_M\}$均成立。

   这个假设比严格必要的条件更强。只需满足一个以得分函数导数的期望为表述依据的假设即可（见第 3.4.3 节）。不过，这个假设的启发性较弱。

2. **工具变量独立性**

工具变量在基线协变量条件下独立于接受治疗时的潜在结局： $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$。

3. **排除限制**

   除通过 $\tilde{}$ $\tilde{}$ $\tilde{}$暴露之外，工具变量对结局没有直接的因果效应： $T(d,z) = T(d,z')$，对于所有 d、 z和 z'的取值均成立，其中 $T(d,z)$表示将治疗 $D = (D(t_1)\ D(t_2)\ldots, D(\underline{t}_M))$设为 d ，并将治疗组 Z 设为 z时的潜在生存时间。

在双盲随机试验中，预计这些假设均成立。具体而言，如果在给定治疗与协变量历史的条件下，仍处于风险中的患者在 t_m 时被分配接受治疗后更有可能实际接受治疗，则假设1成立。HELIOS试验中尤其预计这一点成立，因为患者只能从对照组交叉治疗至实验组。预计第二个假设因随机化而成立，第三个假设则因双盲而成立。然而，如果患者意识到自己正在接受何种治疗（例如因不良事件而察觉），这一假设可能会被违背。HELIOS试验中可能存在这种情况，因为实验组中有69%的患者经历了严重治疗期间出现的不良事件[11]。

我们还对行政删失或因脱落而导致的删失作出以下假设：

4. **条件独立删失**

   给定基线协变量后，删失与生存时间、随机化以及实际接受的治疗独立： $C \perp\!\!\!\perp (T, Z, D(t))|\mathbf{L}$。

通过使用删失逆概率加权 [37]可以放宽这一假设，但此处不再进一步讨论。

3.4 识别

3.4 Ying 和 TchetgenTchetgen 的估计量

Ying and Tchetgen Tchetgen [49] 针对感兴趣的参数 β提出了一种两步估计量。第一步，拟合一个模型，用于估计给定基线协变量时分配的治疗的期望值，即 $E(Z|\mathbf{L})$。请注意，在随机试验中，根据设计，该概率是已知的。第二步，使用显式递归形式获得 β 的估计量。Ying [2] 开发了一个名为“ivsacim”的 R软件包，用于实现这一两步估计量。此外，该软件包还提供了一个适用于更一般模型的估计量，该模型允许实验性治疗对风险率的影响随时间变化；同时还提供了针对恒定风险率模型的拟合优度检验。然而，截至撰写本文时，该软件包不允许在 $E(Z|\mathbf{L})$ 的倾向评分模型中纳入基线协变量。这样做意味着假设由脱落或行政性删失导致的删失，在边际上独立于生存时间、随机化和实际接受的治疗；这可能比我们的“条件独立删失”假设强得多。

Ying and Tchetgen Tchetgen [49] 证明了他们提出的估计量是一致收敛且渐近正态的。然而，在以治疗策略估计目标为目标的 Aalen 加性风险模型 [1], 中， Z 的 p 值并未得到保留。这可能会导致问题，因为基于治疗策略估计目标得出的结论可能与基于假设估计目标得出的结论不同。因此，在第 3.4.3 节中，我们介绍了一种能够保留 p值的新估计量，而且它具有双重稳健的优势。通过增加一个风险率模型，我们期望得到更有效的治疗效应估计量。此外，还可以对该模型进行模型选择 [4]。首先，我们简要介绍治疗策略估计目标的 Aalen 最小二乘估计量 [1] 。

3.4.2 治疗策略估计目标的 Aalen 最小二乘估计量

考虑一个半参数加性风险模型 [28]，其时变截距为 $\delta(t)$，恒定治疗效应为 β_A:

$$\lambda(t|Z) = \delta(t) + \beta_A Z. \tag{3}$$

在此模型中，β_A 表示治疗策略效应。具体而言，这是分配至试验组而非对照组对风险率产生的加性效应。通过求解估计方程，可以得到 β_A 的估计量

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \mathbf{U}(Z_i, T_i; \beta_A) = 0, \tag{4}$$

with

$$\mathbf{U}(Z, T; \beta_A) = \int_0^\tau \{Z - E(Z|T \geq t)\} \{dN(t) - \beta_A Y(t)dt - Y(t)\lambda(t)dt\},$$

其中 τ 时间点表示研究结束。对得分函数 $U(Z, T; \beta_A = 0)$ ˆ 在 $\beta_A = 0$ 处的取值进行单样本 t 检验，并使用夹心估计量计算 β_A 的方差，即可得到检验 $\beta_A = 0$ 的 p 值。此外，对得分函数进行 t 检验，寻找使 p 值为 5% 的数值，即可得到 β_A 的 95% 置信区间。Aalen 加性风险模型（例如模型 (3)）可以在 R 中使用 timereg 软件包的 aalen 函数拟合。不过，该函数提供的 p 值和方差估计对应的是 Wald 检验，而非得分检验。下一节讨论假设效应的估计量时，我们将使用得分检验；该方法通过模拟治疗策略分析的得分方程，保留其提供的 p 值。

3.4.3 一步估计量

我们针对假设效应 β构建了一步估计量 [25]，其初始估计量采用 Ying and Tchetgen Tchetgen [49]提出的方法获得。随后，对得分方程执行一次牛顿步来更新该估计量。具体而言，在附录 C.2 中，我们证明，对于 $t \geq 0$,

$$E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\} \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \{dN(t) - \beta Y(t)D(t)dt - Y(t)\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})dt\}\right] = 0, \tag{5}$$

with

$$E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}) = \frac{E\left[ZY(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|\mathbf{L}\right]}{E\left[Y(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|\mathbf{L}\right]}.$$

在方程 (5) 中，从计数过程和风险集过程中减去每个时点 t 的治疗效应，从而模拟始终~接受实验组治疗时的反事实生存时间，即 T(0)。随后选择参数 β，使得~工具变量假设 $Z \perp\!\!\!\perp T$(0)|$\mathbf{L}$ 成立。然而，在方程 (5) 中，我们计算给定 T(0) 和 $\mathbf{L}$ 时 Z 的~期望值，以模拟 Aalen加性风险模型针对治疗策略估计目标 (4) 的估计函数。

由 (5) 可知，如果 τ 是表示研究结束的时间点，则可以通过求解估计方程来估计 β

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} U(Z_i, T_i, \overline{D_i}(\tau), \mathbf{L}_i; \beta) = 0, \tag{6}$$

with

$$\begin{aligned} &U(Z, T, \overline{D}(\tau), \mathbf{L}; \beta) \\ &= \int_0^\tau \left\{Z - \hat{E}(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\} \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \{dN(t) - Y(t)(\beta D(t) + \lambda(t|Z=0,\mathbf{L}))dt\}, \end{aligned}$$

ˆ˜ ˜，其中 $E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$ 是通过拟合逻辑回归模型得到的 $E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$ 的估计值，以 Z 为结局、基线协变量 $\mathbf{L}$ 为预测变量，并使用权重$Y(t) \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\}$。参数 β 可以直接通过求解估计方程 (6) 来估计，但我们提出了一步估计量 [25], ，其计算效率通常更高。以 β 的一致估计量为起点，我们得到一个渐近等价的估计量（参见 [43], 中的定理 5.45，该定理对 M估计量同样成立）。这启发了以下方法:

ˆ 1. 使用 Ying 和 Tchetgen Tchetgen 的方法 [49]，计算 β 的初始估计值 β_0 。

2. 在实验组中，针对观察到的事件时间，在给定基线协变量**L**的条件下，拟合Aalen加性风险模型或 Cox比例风险模型。

3. 令 $\tau_1, \ldots, \tau_k$ 表示数据集中的观察事件时间。对每个 $\tau_j (j \in \{1, \ldots, k\})$:

(a) 使用步骤 2 中的模型，为每位患者估计风险率 $\lambda(\tau_j|Z = 0,\mathbf{L})$。(b) 拟合加权逻辑回归模型，以 Z 为结局、基线协变量**L** 为预测变量，权重为 $Y(\tau_j) \exp\left\{\hat{} \beta_0 \int_0^{\tau_j} D(s)ds\right\}$。由于患者只能从对照组交叉治疗到实验组，因此，对于实验组患者，这些权重可简化为 $Y(\tau_j)$；对于在时间 τ_j 之前未交叉治疗的对照患者，权重可简化为 $Y(\tau_j) \exp\left\{\hat{}\beta_0 \tau_j\right\}$；对于在时间 $S_i < \tau_j$ 交叉治疗的对照患者，权重可简化为 $Y(\tau_j) \exp\left\{\hat{}\beta_0 S_i\right\}$。

(c) 使用步骤 3 (b) 中的模型对每位患者进行预测。将这些预测记为 ˆ ˜ $E(Z|T_i (0) \geq \tau_j, \mathbf{L}_i)$ $(i \in \{1, \ldots, n\})$。

(d) 计算

$$U_{\tau_j}(Z_i, T_i, \overline{D}_i(\tau), \mathbf{L}_i; \beta_0) = \left\{ Z_i - \hat{E}(Z|\tilde{T}_i(0) \geq \tau_j, \mathbf{L}_i) \right\} \exp\left\{ \beta_0 \int_0^{\tau_j} D_i(s)ds \right\}$$
$$\times \left\{ dN_i(\tau_j) - Y(\tau_j) \left\{ \hat{\beta}_0 D(\tau_j) + \lambda(\tau_j|Z=0, \mathbf{L}) \right\} (\tau_j - \tau_{j-1}) \right\},$$

对每位患者，均有 $\tau_0 = 0$。

4. 对每位患者计算得分函数 $U(Z_i, T_i, \overline{D}_i(t_M), \mathbf{L}_i; \hat{\beta}_0) = \sum_{j=1}^{k} U_{\tau_j}(Z_i, T_i, D_i(\tau), \mathbf{L}_i; \hat{\beta}_0)$。

5. 对每位患者，计算得分函数关于 β 的导数，即 $\dot{U}(T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, D_i(t_M); \beta_0)$，并在 β_0 处求值，如附录 C.2.1 所述。

6. 更新 β 的初始估计值：

$$\hat{\beta} = \hat{\beta}_0 - \sum_{i=1}^{n} U(T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, \overline{D}_i(t_M); \hat{\beta}_0) / \sum_{i=1}^{n} \dot{U}(T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, \overline{D}_i(t_M); \hat{\beta}_0).$$

我们隐含地假设，在真实值 β^* 处求值时，得分函数导数的期望与 0 不同，即 $E(\dot{U}(T, Z, \mathbf{L} D(t_M)); \beta^*) \neq 0$，这通常是由工具变量相关性假设所保证的。$\beta$ 的方差可以使用夹心估计量 [18] 进行估计：

$$\mathrm{var}(\hat{\beta}) \cong \frac{1}{n} \mathrm{var}(U(T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, \overline{D}_i(t_M)); \hat{\beta}) / E(\dot{U}(T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, \overline{D}_i(t_M)); \hat{\beta})^2.$$

检验 $\beta = 0$ 的 p-值可以通过对在 $\beta = 0$ 中评估的得分函数 $U(T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, D_i(t_M); \beta = 0)$ 进行单样本 t 检验获得。此外，β 的 95% 置信区间边界可以通过搜索使得

得分函数的 t 检验中 5% 的 p-值。在在线补充材料中，说明了如何在 R 中实现这一方法。

如附录 C.3 所证明，得到的 β 估计量具有双重稳健性，这意味着~即使随机分组模型（即 $E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$）或风险率模型（即 $\lambda(t|Z=0, \mathbf{L})$）设定错误，只要不是两者都设定错误，该估计量仍然无偏。通过增加风险率模型，我们预计可以得到效率更高的治疗效应估计量。此外，由于该估计量具有双重稳健性，因此可以对风险率模型 [4]进行模型选择。

这个针对 β 的估计函数等于零假设 $\beta = 0$下 Aalen加性风险模型中治疗策略估计目标的估计方程。因此，在治疗策略分析中进行得分检验时，我们将得到相同的 p值。

3.5 假设风险比

考虑增加一个当前治疗值无交互作用的假设，即对于在时间 t_m 接受对照治疗的患者，在时间 t_m 接受对照治疗而非实验组治疗的因果效应，与在时间 t_m 接受治疗的患者中的因果效应相同（见附录 B）。在此假设下，$\exp\{\beta t\}$ 可解释为截至时间 t [49]始终接受治疗与从不接受治疗方案的假设风险比：

$$\frac{P[\tilde{T}(0) > t|\mathbf{L}]}{P[\tilde{T}(1) > t|\mathbf{L}]} = \exp\{\beta t\}. \tag{7}$$

如果交叉治疗的患者所经历的治疗效应与未交叉治疗的患者不同，那么无当前治疗价值交互假设可能会被违反。由于这两

个亚组可能存在很大差异，因此这一假设可能会被违反。不过，可以通过在 SNCSTM 中纳入时变协变量来放宽这一假设，但这会使估计程序更加复杂。在线补充材料中展示了这一假设估计目标（7）的实施方法。

由于患者只能从对照组交叉治疗至试验组，不能反向交叉治疗，因此，若所有患者都接受对照治疗且不交叉治疗，其生存概率可使用风险比（7）进行估计，如附录D所示：

$$\hat{P}(\tilde{T}(1) > t) \quad = \exp\{-\hat{\beta}t\}\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\hat{P}(\tilde{T} > t|Z_i = 0, \mathbf{L}_i).$$

$\hat{}$ ˜生存概率 $P(T > t|Z_i = 0, \mathbf{L}_i)$ 可通过对观察到的试验组拟合 Cox 比例风险模型或 Aalen加性风险模型获得。

为使条件独立删失假设更为可信，在$\mathbf{L}$中加入更多基线协变量是有益的。然而，模型（1）假设生存概率之比不依赖于$\mathbf{L}$。因此，加入更多协变量会使模型（1）的限制更严格。

4 数据分析

4.1 方法

在 HELIOS 试验的数据分析中，我们考察了针对伴发事件“治疗交叉”的治疗策略估计目标和假设估计目标。此外，我们还应用了三种传统方法，即排除发生交叉治疗的患者、在交叉治疗时对患者进行删失，以及将治疗作为随时间变化的协变量纳入分析。

采用 IPCW方法、Ying and Tchetgen Tchetgen 提出的方法以及本文提出的一步估计量来估计假设估计目标。对于所有效应，均以试验结束时的相对风险（RR）作为汇总指标。具体而言，治疗策略估计目标比较的是所有患者均被分配至实验组与均被分配至对照组时的生存概率；而假设估计目标比较的是在整个研究期间所有患者均接受实验治疗与均接受对照治疗时的生存概率。根据 ICH E9(R1) 指南，这些估计目标均可加以定义（见附录E.1）。

所有分析均使用 R 软件（4.0.4版）完成。对于治疗策略估计目标和传统方法，使用 timereg 软件包中的 aalen 函数 [40], 拟合 Aalen加性风险模型 [1]，以评估这些风险比。为针对假设估计目标，我们将 IPCW方法应用于 Aalen加性风险模型。具体而言，使用 ipcwswitch 软件包中的 ipcw 函数 [12] 计算稳定化逆概率删失权重，并纳入基线和时变预测变量，具体方法见 Graffeo等人 [13]。基线协变量包括两个分层因素，即嘌呤类似物耐药状态（在 ≤ 12 个月内未能应答或出现复发）和既往治疗线数（1线与 >1 线）、性别和年龄；时变混杂因素则为一个二元变量，用于指示患者在每一天是否已经出现疾病进展。我们将此方法与另一种方法进行比较，后者还纳入进展后时间作为时变预测变量。最后，我们也按照 Willems等人 [47]所述，计算不含时变预测变量（例如仅含基线协变量）的权重。随后，将这些权重纳入 Aalen加性风险模型，并以 Z作为预测变量。

为估计假设风险比，我们还考虑了不同的工具变量方法。具体而言，通过使用 Ying and Tchetgen Tchetgen [49] 开发的方法

调用 ivsacim 软件包 [48]中的 ivsacim 函数。我们将此方法与第 3.4.3 节讨论的一步估计量进行比较，并将性别和年龄这两个分层因素作为基线协变量。这些估计量的 R 代码可在在线补充材料中找到。为公平比较所考虑的方法，所有检验的 p 值 $\beta = 0$ 均通过对在 $\beta = 0$ 中计算的得分函数 $\hat{}$ 进行单样本 t 检验获得（见附录 E.2）。此外， β 的方差采用夹心估计量计算，95% 置信区间则通过查找使得对得分函数进行 t 检验所得 p 值为 5% 的 β 值获得。最后，使用表达式（7）估计相对风险，并采用对 β 置信区间上下限进行相同变换的方法，得到 95% 置信区间。

4.2 结果

试验期间共有41名患者（7%）因未知原因被删失。未发现这种删失与随机分组或某一基线协变量有关。表 1 和图6总结了数据分析结果，而所得模型、权重以及“假设所有患者都接受对照治疗且不进行交叉治疗”时的预测生存曲线见附录 E.4。治疗策略相对风险（1.08，95% 置信区间 $[0.98; 1.18]$）显示治疗效应不显著。正如预期，假设估计目标——无论使用 ivsacim 估计量（1.13，95% 置信区间 $[0.96; 1.34]$）还是一步估计量（1.12，95% 置信区间 $[0.98; 1.28]$）——均显示治疗效应略大，因为在这种设定下，对照患者不会受到交叉治疗可能带来的有益影响。不过，置信区间也略宽。此外，所提出的一步估计量的方差（7×10^{-5}）小于 ivsacim 估计量的方差（9×10^{-5}）。使用一步估计量得到的 p值为8%，低于使用 ivsacim 估计量得到的 p值（18%）。如果不

在一步估计量中纳入基线协变量，则得到与治疗策略分析相同的 p值（12%）。此外，我们发现估计函数 $\hat{\tilde{}}$ $\tilde{E}(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$ 不依赖于 t，这与 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 成立时的预期一致（见附录 E.4.1）。此外，所有工具变量方法均得出合理的反事实生存曲线（见附录 E.4），这表明如果不允许对照患者交叉治疗，他们的生存曲线会略差。

仅将基线协变量作为预测变量的逆概率删失加权估计量（1.07，95% 置信区间 $[0.95; 1.21]$）并不比在交叉治疗时简单地对患者进行删失、且不校正选择偏倚的做法效果更好。这表明，交叉治疗与结局之间关系的一些重要混杂因素可能未被纳入。当将疾病进展作为时变预测变量纳入逆概率权重时，我们得到的治疗效应（1.27，95% 置信区间 $[0.91; 1.78]$）高于治疗策略估计目标。然而，交叉治疗概率模型对数据的拟合不佳，且疾病进展这一时变预测变量的标准误很大（见附录 E.4.2）。因此，相对风险的置信区间非常宽。此外，反事实生存曲线并不现实，因为交叉治疗的效应似乎被高估了（见附录 E.4）。不过，没有观察到正值性违背的迹象。若改为将疾病进展后的时间作为预测变量，交叉治疗概率模型对数据的拟合会更好，并得到与一步估计量一致的效应（1.14，95% 置信区间$[0.98; 1.33]$）。然而，逆概率删失加权估计量的 p值较小（6%），这可能是因为采用了额外的模型假设。此外，正如 Latimer 等人 [24], 所示，由于 HELIOS试验中有大量患者接受了交叉治疗，这些逆概率删失加权估计值可能存在偏倚。

从结果中还可以清楚地看出，传统方法在发生选择性交叉治疗时容易产生选择偏倚，因此理想情况下应避免使用。尤其是，

符合方案效应排除了交叉治疗的患者，得出的效应（1.87，95% 置信区间 [1.47；2.40]）与其他结果完全不一致（见图6）。此外，由于63%的对照患者接受了交叉治疗，因此有大量数据被剔除。将治疗视为时变治疗时，与治疗策略估计目标相比，效应（1.05，95% 置信区间 [0.94；1.17]）略微趋近于1。该效应与在交叉治疗时对患者进行删失所得的效应（1.07，95% 置信区间 [0.95；1.19]）非常接近。

这项关于总生存期终点的数据分析结果无统计学意义，这与已发表的 HELIOS试验期中结果一致 [3]。不过，本文呈现的结果仅用于说明。

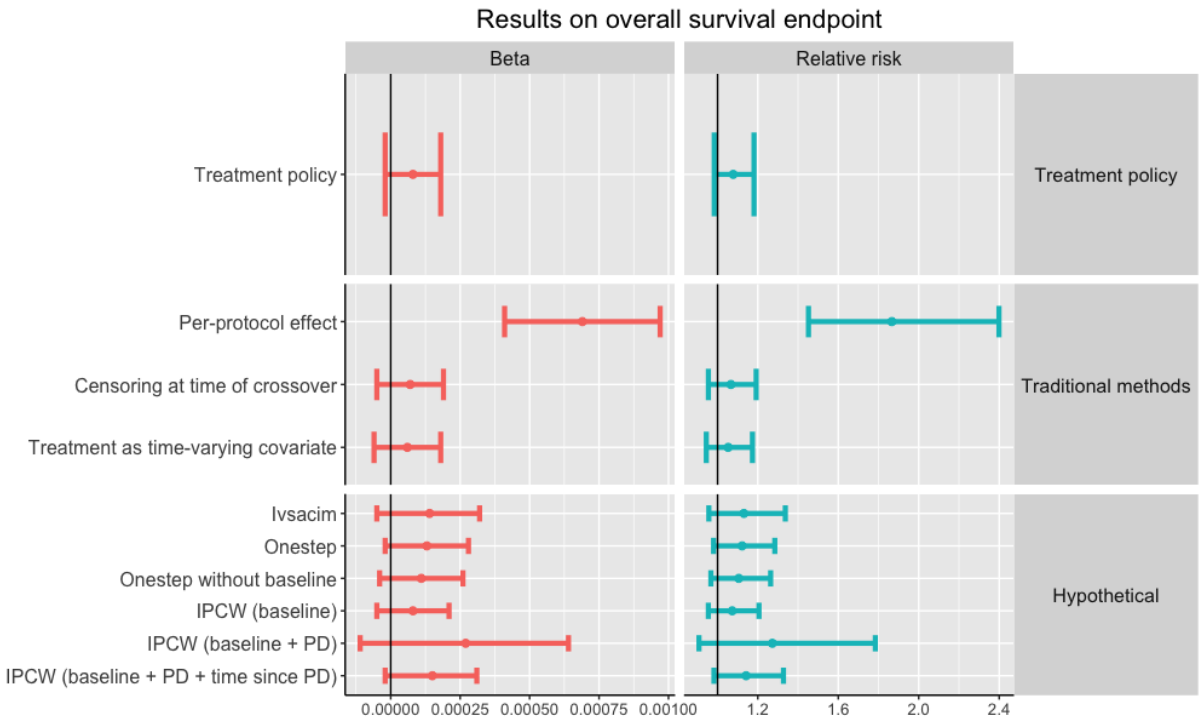


图6：HELIOS试验的数据分析结果，包括风险率上的加性效应（β）和相对风险。

Estimand	**Estimator**	β	**Relative risk**		
		Estimate (SE)	**Estimate**	**95% CI**	p**-value**
Treatment policy	Aalen least squares	8×10^{-5} (5×10^{-5})	1.08	[0.98; 1.18]	0.12
Per-protocol effect (excluding patients who cross over)	Aalen least squares	69×10^{-5} (15×10^{-5})	1.87	[1.45; 2.40]	0.00
Censoring patients at time of crossover	Aalen least squares	7×10^{-5} (6×10^{-5})	1.07	[0.95; 1.19]	0.25
As treated (Treatment as time-varying covariate)	Aalen least squares	6×10^{-5} (6×10^{-5})	1.05	[0.94; 1.17]	0.35
Hypothetical	IV estimators				
	Ivsacim [2]	14×10^{-5} (9×10^{-5})	1.13	[0.96; 1.34]	0.18
	One-step estimator	13×10^{-5} (7×10^{-5})	1.12	[0.98; 1.28]	0.08
	One-step estimator without baseline covariates	11×10^{-5} (7×10^{-5})	1.11	[0.97; 1.26]	0.12
	IPCW estimators				
	Baseline covariates as predictors	8×10^{-5} (6×10^{-5})	1.07	[0.95; 1.21]	0.22
	Baseline covariates and indicator for PD as predictors	27×10^{-5} (19×10^{-5})	1.27	[0.91; 1.78]	0.15
	Baseline covariates, indicator for and time since PD as predictors	15×10^{-5} (8×10^{-5})	1.14	[0.98; 1.33]	0.06

Table 1: Results of the data analysis on the HELIOS trial.
PD: progressive disease

5 讨论

本文探讨了随机临床试验中事件发生时间终点的情形，在这种情形下，患者可能在疾病进展后从对照组交叉至实验组。我们说明了用于校正交叉治疗的传统方法如何轻易导致大量外推。鉴于此，我们讨论了一种结构嵌套累积生存时间模型，可用于估计“如果所有患者都留在分配的治疗组”这一假设性目标估计量，并将其概括为生存风险比。Ying和Tchetgen Tchetgen [2], 提出的该效应估计量，与我们开发的一步估计量进行了比较。这些估计量不受正值性或无混杂性假设的限制，而这在使用逆概率删失加权方法时往往可能成为问题。具体而言，这些方法将随机化用作工具变量。相比之下，我们开发的一步估计量不同于Ying和Tchetgen Tchetgen [2], 提出的估计量，它是一种双重稳健估计量，这意味着即使其中一个工作模型设定错误，该估计量仍然无偏。此外，还可以对死亡风险率模型采用数据自适应方法（例如变量选择）。

本文还旨在进一步深入了解 Ying and Tchetgen Tchetgen 提出的模型 [2], ，并将其应用于一个真实案例研究。此外，我们旨在深入了解在交叉治疗频繁的情况下工具变量估计量的性能。Ying and Tchetgen Tchetgen 进行的数据分析中 [2], 换组患者的比例相当有限，即 5% 的治疗组患者和 10% 的对照患者接受了交叉治疗。在所进行的数据分析中，所有工具变量估计量都表现良好，尽管有 63% 的对照患者更换了治疗方案。

本文仅考虑患者可以从一个

组别交叉治疗至另一组别的情形。不过，SNCSTM (1) 可以扩展至患者可从两个组别交叉治疗的情形：

$$\frac{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_m),0)>t|\overline{D}(t_m),Z,\mathbf{L},\tilde{T}\geq t_m]}{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}),0)>t|\overline{D}(t_m),Z,\mathbf{L},\tilde{T}\geq t_m]}=\exp\left\{-\beta D(t_m)(t\wedge t_{m+1}-t_m)\right\}, \quad (8)$$

˜在¯$T(D(t_m),0)$ 下，如果患者（可能与事实相反）一直接受治疗 $D(t_m)$ 直至时间 t_m ，之后接受对照治疗，则其潜在事件发生时间为此值。然而，在模型 (8) 中，假设生存概率之比不依赖于 Z，这可能是一个很强的假设。

参考文献

[1] Aalen, O. O. (1989). 一种用于分析生存时间的线性回归模型。*Statistics in Medicine*, 8(8):907–925。

[2] Andrew, Y. (2022). 软件包 'ivsacim'。

[3] Chanan-Khan, A., Cramer, P., Demirkan, F., Fraser, G., Silva, R. S., Grosicki, S., Pristupa, A., Janssens, A., Mayer, J., Bartlett, N. L., 等. (2016). 与安慰剂、苯达莫司汀和利妥昔单抗相比，伊布替尼联合苯达莫司汀和利妥昔单抗用于既往接受过治疗的慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤患者（HELIOS）：一项随机、双盲、3期研究。《柳叶刀·肿瘤学》, 17(2):200–211。

[4] Chernozhukov, V., Chetverikov, D., Demirer, M., Duflo, E., Hansen, C., Newey, W. 和 Robins, J.（2018）。治疗效应与结构参数的双重/去偏机器学习。

[5] Cox, D. R.（1972年）。回归模型与生命表。英国皇家统计学会会刊：*B*辑（方法论），34(2):187–202。

[6]Degtyarev, E.、Zhang, Y.、Sen, K.、Lebwohl, D.、Akacha, M.、Hampson, L. V.、Bornkamp, B.、Maniero, A.、Bretz, F. 和 Zuber, E.（2019年）。估计目标与患者旅程：在肿瘤临床试验中回答正确的问题。*JCO PrecisionOncology*，3：1–10。

[7] Demetri, G. D.、Garrett, C. R.、Schöffski, P.、Shah, M. H.、Verweij, J.、Leyvraz, S.、Hurwitz, H. I.、Pousa, A. L.、Le Cesne, A.、Goldstein, D. 等（2012）。伊马替尼治疗失败后，舒尼替尼用于胃肠道间质瘤患者的随机、安慰剂对照III期试验的完整纵向分析。《临床癌症研究》，18(11)：3170–3179。

[8] Díaz, I., Williams, N., Hoffman, K. L., and Schenck, E. J.（2021年）。基于纵向修正治疗策略的非参数因果效应。《美国统计学会杂志》，第1–16页。

[9] Feyerabend, S., Saad, F., Perualila, N. J., Van Sanden, S., Diels, J., Ito, T., De Porre, P., and Fizazi, K.（2019年）。针对转移性去势敏感性前列腺癌中的治疗转换调整总生存期估计值：LATITUDE研究结果。《靶向肿瘤学》，14:681–688。

[10] Fraser, G., Cramer, P., Demirkan, F., Silva, R.S., Grosicki, S., Pristupa, A., Janssens, A., Mayer, J., Bartlett, N., Dilhuydy, M.-S. 等（2019年）。伊布替尼、苯达莫司汀和利妥昔单抗用于复发性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的III期HELIOS研究更新结果。《白血病》，33(4):969–980。

[11] Fraser, G. A., Chanan-Khan, A., Demirkan, F., Santucci Silva, R., Grosicki, S., Janssens, A., Mayer, J., Bartlett, N. L., Dilhuydy, M.-S., Loscertales, J. 等（2020）。伊布替尼联合苯达莫司汀和利妥昔单抗用于复发/难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者的III期HELIOS研究最终5年结果。《白血病与淋巴瘤》，61(13):3188–3197。

[12] Graffeo, N. (2021). 软件包“ipcwswitch”。

[13] Graffeo, N., Latouche, A., Le Tourneau, C., and Chevret, S. (2019). ipcwswitch：用于删失逆概率加权的 R 软件包及其在临床试验治疗切换中的应用。《生物与医学中的计算机》, 111:103339.

[14] Halabi, S.andMichiels, S.(2019). 《肿瘤学临床试验教科书》：统计学视角。CRC出版社。

[15] Haneuse, S. and Rotnitzky, A. (2013). 对改变实际接受治疗的干预效应的估计。*Statistics in Medicine*, 32(30):5260–5277.

[16] Hernán, M. A. (2010). 风险比的风险。《流行病学》, 21(1):13.

[17] Hernán, M. A. and Robins, J. M. (2006). 因果推断的工具变量：一位流行病学家的梦想？《流行病学》, pages 360–372.

[18] Huber, P.（1967年）。《非标准条件下最大似然估计的行为》，载于《第五届数理统计与概率研讨会》。加州大学伯克利分校，加利福尼亚州。*[Google Scholar]*。

[19] 国际人用药品注册技术协调理事会（2019年）。临床试验中估计目标和敏感性分析的附录。https://database.ich.org/sites/default/files/ E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf.

[20] Ishak, K. J., Proskorovsky, I., Korytowsky, B., Sandin, R., Faivre, S., 和 Valle, J.（2014年）。肿瘤学试验中用于调整交叉治疗所致偏倚的方法。药物经济学, 32(6):533–546.

[21] Jönsson, L., Sandin, R., Ekman, M., Ramsberg, J., Charbonneau, C., Huang, X., Jönsson, B., Weinstein, M. C., 和 Drummond, M. (2014年). 分析存在交叉治疗的随机对照试验中的总生存期及其对经济学评价的影响。 *Value in Health*, 17(6):707–713.

[22] Latimer, N. R., Abrams, K., Lambert, P., Crowther, M., Wailoo, A., Morden, J., Ake- hurst, R., 和 Campbell, M. (2017年). 随机对照试验中治疗转换的调整——一项模拟研究和一种简化的两阶段方法。医学研究统计方法, 26(2):724–751.

[23] Latimer, N. R., Abrams, K. R., Amonkar, M. M., Stapelkamp, C., 和 Swann, R. S. (2015年). 调整治疗转换的混杂效应——BREAK-3试验：达拉非尼对比达卡巴嗪。 *The oncologist*, 20(7):798–805.

[24] Latimer, N. R., Abrams, K. R., Lambert, P. C., Crowther, M. J., Wailoo, A. J., Morden, J. P., Akehurst, R. L. 和 Campbell, M. J.（2014年）。调整生存时间估计值以考虑随机对照试验中的治疗转换——经济学评估背景：方法、局限性和建议。 *Medical Decision Making*，34(3)：387–402。

[25] Le Cam, L.（1956年）。论估计与假设检验的渐近理论。载于《伯克利第三届数学统计与概率研讨会论文集》第*1*卷：统计理论贡献，第3卷，第129–157页。加州大学出版社。

[26] Manitz, J., Kan-Dobrosky, N., Buchner, H., Casadebaig, M.-L., Degtyarev, E., Dey, J., Haddad, V., Jie, F., Martin, E., Mo, M. 等（2022）。肿瘤学临床试验中发生治疗转换时总生存期的估计目标。*Pharmaceutical Statistics*，21(1)：150–162。

[27] Martinussen, T., Vansteelandt, S., Gerster, M., and Hjelmborg, J. v. B. (2011). 使用 Aalen加性风险模型估计生存数据的直接效应。*Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 73(5):773– 788。

[28] McKeague, I. W. and Sasieni, P. D. (1994). 部分参数加性风险模型。*Biometrika*, 81(3):501–514。

[29] Michiels, H., Sotto, C., Vandebosch, A., and Vansteelandt, S. (2021). 一种用于调整随机临床试验中补救治疗的新型估计量。*Statistics in Medicine*, 40(9):2257–2271。

[30] Morden, J. P., Lambert, P. C., Latimer, N., Abrams, K. R., and Wailoo, A. J. (2011). 评估处理随机对照试验中治疗转换的方法：一项模拟研究。*BMC medical research methodology*, 11(1):1–20。

[31] Munir, T., Brown, J. R., O'Brien, S., Barrientos, J. C., Barr, P. M., Reddy, N. M., Coutre, S., Tam, C. S., Mulligan, S. P., Jaeger, U., 等（2019年）。resonate 的最终分析：既往接受过治疗的慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤患者接受伊布替尼治疗长达六年的随访。*American journal ofhematology*, 94(12):1353–1363。

[32] Muñoz, I. D. 和 Van Der Laan, M. (2012)。基于随机干预的人群干预因果效应。*Biometrics*，68(2):541–549。

[33] Petersen, M. L., Porter, K. E., Gruber, S., Wang, Y. 和 Van Der Laan, M. J. (2012)。诊断正值性假设的违反情况并作出应对。*Statisticalmethods in medical research*, 21(1):31–54。

[34] Robins, J. (1986). 一种对持续暴露期死亡率研究进行因果推断的新方法——应用于控制健康工人幸存者效应。《数学建模》, 7(9-12):1393–1512.

[35] Robins, J. (1987). 一种图形方法，用于识别和估计持续暴露期死亡率研究中的因果参数。《慢性病杂志》, 40:139S–161S.

[36] Robins, J. M. (1994). 使用结构嵌套均值模型校正随机试验中的不依从。《统计学通讯：理论与方法》, 23(8):2379–2412.

[37] Robins, J. M. and Finkelstein, D. M. (2000). 在一项艾滋病临床试验中，使用逆概率删失加权（ipcw）log-rank 检验校正不依从和依赖性删失。*Biometrics*, 56(3):779–788.

[38] Robins, J. M., Hernan, M. A., and Brumback, B. (2000). 流行病学中的边际结构模型与因果推断。《流行病学》，11(5):550–560.

[39] Rudolph, K. E., Gimbrone, C., Matthay, E. C., Díaz, I., Davis, C. S., Keyes, K., and Cerdá, M. (2022). 当效应无法估计时：重新定义估计目标，以理解纳洛酮获取法律的影响。《流行病学》，33(5):689–698.

[40] Scheike, T. (2022). 软件包 'timereg'。

[41] Seaman, S., Dukes, O., Keogh, R., 和 Vansteelandt, S. (2020). 使用结构嵌套累积生存时间模型调整生存分析中的时变混杂因素。*Biometrics*, 76(2):472–483.

[42] Sternberg, C. N., Hawkins, R. E., Wagstaff, J., Salman, P., Mardiak, J., Barrios, C. H., Zarba, J. J., Gladkov, O. A., Lee, E., Szczylik, C. 等（2013）。帕唑帕尼治疗晚期和/或转移性肾细胞癌患者的随机、双盲III期研究：总生存期最终结果及安全性更新。*European Journal of Cancer*, 49(6):1287–1296。

[43] Van der Vaart, A. W.（2000）。渐近统计学，第3卷。剑桥大学出版社。

[44] Vansteelandt, S. 和 Keiding, N.（2011）。特邀评论：G计算——翻译中失去的意义？*American Journal of Epidemiology*, 173(7):739–742。

[45] Walker, A. S., White, I. R. 和 Babiker, A. G.（2004）。用于校正治疗变更、评估治疗因果效应的参数随机化方法。*Statistics in Medicine*, 23(4):571–590。

[46] Watkins, C., Huang, X., Latimer, N., Tang, Y. 和 Wright, E. J. (2013). 针对治疗切换校正总生存期：常用方法与实践应用。*Pharmaceutical statistics*, 12(6):348–357.

[47] Willems, S., Schat, A., van Noorden, M., 和 Fiocco, M.（2018）。通过应用逆概率删失加权估计量，校正常规结局监测数据中的依赖性删失。*Statistical Methods in Medical Research*, 27(2):323–335。

[48] Ying, A.（2022）。软件包‘ivsacim’。

[49] Ying, A. and Tchetgen, E. J. T. (2022). 用于在随机试验中考虑治疗转换的治疗效应估计的结构累积生存模型。*Biometrics*。

附录

A SNCSTM

在本附录中，我们讨论 Ying and Tchetgen Tchetgen 提出的 SNCSTM [49]。˜令 $T(d(t_m), 0)$表示患者在时间 t_m 之前接受治疗 $d(t_m)$，此后接受对照治疗时的潜在事件发生时间，即使这与事实相悖。

在 SNCSTM 中，对于组别 Z中截至时间t_m仍存活的患者，且其治疗史为 $D（t_m）$、基线协变量为$\mathbf{L}$，比较在时间 $t_m \leq t$ 开始接受实验组治疗与在时间 t_{m+1}开始接受实验组治疗时，时间 t 的生存概率之比：

$$\begin{aligned}
&\frac{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_m), 0) > t | \overline{D}(t_m), Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]}{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}), 0) > t | \overline{D}(t_m), Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]} \\
&= \exp\left\{ - \int_{t_m}^{t \wedge t_{m+1}} D(t_m) dB(s) \right\} \\
&= \exp\left\{ -D(t_m)(B(t \wedge t_{m+1}) - B(t_m)) \right\}, \qquad (9)
\end{aligned}$$

其中， $B(.)$ 是一个未知函数。在该模型中， $dB（t_m）$可解释为一种治疗效应度量：对于具有相同治疗史、在时间 t_m接受对照治疗并在此后接受治疗的患者，与在时间 t_{m-1}之后接受治疗的患者相比。正值表示治疗会提高患者的生存概率。如果 $D（t_m） = 0$，则函数 (9) 等于 1，因为此时所比较的两种治疗方案完全相同。

在正文中，模型（1）称为“恒定风险差异模型”[49]，对应于选择

$$B(t) \equiv \beta t,$$

恒定的 β，并以对照组 $Z=1$ 为条件；在我们的设定中，患者只能从对照组交叉治疗至试验组，不能反向交叉。

B 假设估计目标

在本附录中，我们将说明，在模型 (9) 和无当前治疗价值交互假设（见下文）下，有

$$\frac{P[\tilde{T}(0) > t|\mathbf{L}]}{P[\tilde{T}(1) > t|\mathbf{L}]} = \exp\left\{\int_0^t dB(s)\right\} = \exp\left\{B(t)\right\}. \tag{10}$$

无当前治疗价值交互假设 [36, 49]指出，对于既往病史 [49] 相同的患者，在时间 t_m 接受对照治疗的患者中，时间 t_m 的对照治疗相对于试验治疗的因果效应，与时间 t_m 接受治疗的患者中的因果效应相等：

$$\begin{aligned}
&\frac{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}), D(t_m) = 1, 0) > t|\overline{D}(t_{m-1}), D(t_m) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]}{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}), 0) > t|\overline{D}(t_{m-1}), D(t_m) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]} \\
&= \frac{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}), D(t_m) = 1, 0) > t|\overline{D}(t_{m-1}), D(t_m) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]}{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}), 0) > t|\overline{D}(t_{m-1}), D(t_m) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]}.
\end{aligned} \tag{11}$$

在患者只能从对照组交叉接受实验组治疗、而不能反向交叉治疗的情形下，该假设可简化为

$$\begin{aligned}
&\frac{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_m) = 1, 0) > t|\overline{D}(t_m) = 1, Z = 1, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]}{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}) = 1, 0) > t|\overline{D}(t_m) = 1, Z = 1, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]} \\
&= \frac{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_m) = 1, 0) > t|\overline{D}(t_{m-1}) = 1, D(t_m) = 0, Z = 1, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]}{P[\tilde{T}(\overline{D}(t_{m-1}) = 1, 0) > t|\overline{D}(t_{m-1}) = 1, D(t_m) = 0, Z = 1, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_m]},
\end{aligned} \tag{12}$$

这意味着，对于基线协变量相同的对照患者，无论他们实际上是在时间 t_m 转换治疗，还是没有转换治疗，在时间 t_{m+1} 转换治疗与在时间 t_m 转换治疗的因果效应都相同。如果交叉治疗的患者所经历的治疗效应与未交叉治疗的患者不同，这一假设就可能不成立。可以通过

在 SNCSTM 中纳入时变协变量来放宽这一假设，但这会使估计程序更加复杂。

（10）的证明

对于 $t \in [t_1, t_2[$, 模型（9）可推出

$$\frac{P[\tilde{T}(1) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}{P[\tilde{T}(0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]} = \exp\left\{ - \int_{t_1}^{t} dB(s) \right\}$$

而假设（11）可推出

$$\frac{P[\tilde{T}(1) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}{P[\tilde{T}(0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]} = \frac{P[\tilde{T}(1) > t | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}{P[\tilde{T}(0) > t | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}.$$

由此可得,

$$\begin{aligned}
&P(\tilde{T}(0) > t | Z, \mathbf{L}) \\
&= P(\tilde{T}(0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}) P(D(t_1) = 1 | Z, \mathbf{L}) + P(\tilde{T}(0) > t | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}) P(D(t_1) = 0 | Z, \mathbf{L}) \\
&= P(\tilde{T}(0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1) P(\tilde{T} \geq t_1 | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}) P(D(t_1) = 1 | Z, \mathbf{L}) \\
&+ P(\tilde{T}(0) > t | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1) P(\tilde{T} \geq t_1 | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}) P(D(t_1) = 0 | Z, \mathbf{L}) \\
&= \exp\left\{ \int_{t_1}^{t} dB(s) \right\} \Big[P(\tilde{T}(1) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1) P(\tilde{T} \geq t_1 | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}) P(D(t_1) = 1 | Z, \mathbf{L}) \\
&+ P(\tilde{T}(1) > t | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1) P(\tilde{T} \geq t_1 | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}) P(D(t_1) = 0 | Z, \mathbf{L}) \Big] \\
&= \exp\left\{ \int_{t_1}^{t} dB(s) \right\} P(\tilde{T}(1) > t | Z, \mathbf{L}).
\end{aligned}$$

˜ ˜假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0) | \mathbf{L}$ 和 $Z \perp\!\!\!\perp T(1) | \mathbf{L}$，由此可得

$$P(\tilde{T}(1) > t | \mathbf{L}) = \exp\left\{ - \int_{t_1}^{t} dB(s) \right\} P(\tilde{T}(0) > t | \mathbf{L}).$$

对于 $t \in [t_2, t_3[$, 模型（9），可推出

$$\frac{P[\tilde{T}(D(t_1),1) > t | D(t_1), D(t_2) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2]}{P[\tilde{T}(D(t_1),0) > t | D(t_1), D(t_2) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2]} = \exp\left\{ - \int_{t_2}^{t} dB(s) \right\} \tag{13}$$

$$\frac{P[\tilde{T}(1,0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}{P[\tilde{T}(0,0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]} = \exp\left\{ - \int_{t_1}^{t_2} dB(s) \right\} \tag{14}$$

而假设 (11) 意味着

$$\frac{P[\tilde{T}(D(t_1),1) > t | D(t_1), D(t_2) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2]}{P[\tilde{T}(D(t_1),0) > t | D(t_1), D(t_2) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2]} = \frac{P[\tilde{T}(D(t_1),1) > t | D(t_1), D(t_2) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2]}{P[\tilde{T}(D(t_1),0) > t | D(t_1), D(t_2) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2]} \tag{15}$$

$$\frac{P[\tilde{T}(1,0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}{P[\tilde{T}(0,0) > t | D(t_1) = 1, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]} = \frac{P[\tilde{T}(1,0) > t | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}{P[\tilde{T}(0,0) > t | D(t_1) = 0, Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_1]}. \tag{16}$$

由模型 (13) 和假设 (15) 可知

$$
\begin{aligned}
&P(\tilde{T}(D(t_1),0) > t|Z,\mathbf{L}) \\
&= E\left[P(\tilde{T}(D(t_1),0) > t|Z,\mathbf{L},D(t_1))|Z,\mathbf{L}\right] \\
&= E\left[\sum_{d_2=0}^{1} P(\tilde{T}(D(t_1),0) > t|Z,\mathbf{L},D(t_1),D(t_2)=d_2,\tilde{T}(D(t_1),0) \geq t_2)\right. \\
&\left.\times P(\tilde{T}(D(t_1),0) \geq t_2|Z,\mathbf{L},D(t_1),D(t_2)=d_2)P(D(t_2)=d_2|Z,\mathbf{L},D(t_1))|Z,\mathbf{L}\right] \\
&= E\left[\sum_{d_2=0}^{1} P(\tilde{T}(D(t_1),0) > t|Z,\mathbf{L},D(t_1),D(t_2)=d_2,\tilde{T} \geq t_2)\right. \\
&\left.\times P(\tilde{T} \geq t_2|Z,\mathbf{L},D(t_1),D(t_2)=d_2)P(D(t_2)=d_2|Z,\mathbf{L},D(t_1))|Z,\mathbf{L}\right] \\
&= E\left[\sum_{d_2=0}^{1} \exp\left\{\int_{t_2}^{t} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(D(t_1),1) > t|Z,\mathbf{L},D(t_1),D(t_2)=d_2,\tilde{T} \geq t_2)\right. \\
&\left.\times P(\tilde{T} \geq t_2|Z,\mathbf{L},D(t_1),D(t_2)=d_2)P(D(t_2)=d_2|Z,\mathbf{L},D(t_1))|Z,\mathbf{L}\right] \\
&= \exp\left\{\int_{t_2}^{t} dB(s)\right\} E\left[P(\tilde{T}(D(t_1),1) > t|Z,\mathbf{L},D(t_1)|Z,\mathbf{L}\right] \\
&= \exp\left\{\int_{t_2}^{t} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(D(t_1),1) > t|Z,\mathbf{L}), \qquad (17)
\end{aligned}
$$

其中，第三个等式由一致性假设得出。模型 (14) 和假设 (16) 意味着

$$
\begin{aligned}
&P(\tilde{T}(0,0) > t|Z,\mathbf{L}) \\
&= \sum_{d_1=0}^{1} P(\tilde{T}(0,0) > t|Z,\mathbf{L},D(t_1)=d_1,\tilde{T} \geq t_1)P(\tilde{T} \geq t_1|Z,\mathbf{L},D(t_1)=d_1)P(D(t_1)=d_1,|Z,\mathbf{L}) \\
&= \exp\left\{\int_{t_1}^{t_2} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(1,0) > t|Z,\mathbf{L},D(t_1)=d_1,\tilde{T} \geq t_1) \\
&\times P(\tilde{T} \geq t_1|Z,\mathbf{L},D(t_1)=d_1)P(D(t_1)=d_1,|Z,\mathbf{L}) \\
&= \exp\left\{\int_{t_1}^{t_2} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(1,0) > t|Z,\mathbf{L}).
\end{aligned}
$$

由（17）可得

$$\begin{aligned} P(\tilde{T}(0,0) > t|Z,\mathbf{L}) &= \exp\left\{\int_{t_1}^{t_2} dB(s)\right\} \exp\left\{\int_{t_2}^{t} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(1,1) > t|Z,\mathbf{L}) \\ &= \exp\left\{\int_{t_1}^{t_t} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(1,1) > t|Z,\mathbf{L}). \end{aligned}$$

~ ~假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 和 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$，则可得

$$P(\tilde{T}(1,1) > t|\mathbf{L}) = \exp\left\{-\int_{t_1}^{t} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(0,0) > t|\mathbf{L}).$$

对于一般的 t，同样可以通过归纳法证明

$$P(\tilde{T}(1) > t|\mathbf{L}) = \exp\left\{-\int_{t_1}^{t} dB(s)\right\} P(\tilde{T}(0) > t|\mathbf{L}).$$

□

C 一步估计量

C.1 估计方程无偏性的证明

定理1

$$E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\left\{dN(t)-Y(t)D(t)dB(s)-Y(t)\lambda^0(t|\mathbf{L})dt\right\}\right]=0,$$

其中， $\lambda^0(t|\mathbf{L})$ 是给定$\mathbf{L}$ 时 $\tilde{T}(0)$ 的风险率函数，并且

$$E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})=\frac{E\left[ZY(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right]}{E\left[Y(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right]}.$$

~~假设 $Z\perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 以及 $C\perp\!\!\!\perp(T,Z,D(t))|\mathbf{L}$。~~

为证明这一点，我们首先需要一些引理。

~~**引理1** 若 *SNCSTM (9)* 成立，并且假设 $Z\perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 以及 $C\perp\!\!\!\perp(T,Z,D(t))|\mathbf{L}$，~~

由此可得

$$P(\tilde{T}(0)\geq t|Z,\mathbf{L}) = E\left(I(\tilde{T}\geq t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right) \tag{18}$$

$$P(\tilde{T}(0)\geq t|Z,\mathbf{L}) = E\left(\frac{Y(t)}{P(C\geq t|\mathbf{L})}\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right) \tag{19}$$

$$P(\tilde{T}(0)\geq t|\mathbf{L}) = E\left(\frac{Y(t)}{P(C\geq t|\mathbf{L})}\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right). \tag{20}$$

$$P(\tilde{T}(0)\geq t) = E\left(\frac{Y(t)}{P(C\geq t|\mathbf{L})}\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\right). \tag{21}$$

证明

对于 $t \in [t_1, t_2[$, ，我们有：

$$\begin{aligned}
P(\tilde{T}(0) \geq t|Z, \mathbf{L}) &= E\left[I\left(\tilde{T}(0) \geq t\right)|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= E\left[E\left(I\left(\tilde{T}(0) \geq t\right)|D(t_1), Z, \mathbf{L}\right)|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= E\left[P(\tilde{T}(D(t_1)) \geq t|D(t_1), Z, \mathbf{L}) \exp\left\{D(t_1)(B(t) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= E\left[P(\tilde{T} \geq t|D(t_1), Z, \mathbf{L}) \exp\left\{D(t_1)(B(t) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= E\left[E\left(I(\tilde{T} \geq t)|D(t_1), Z, \mathbf{L}\right) \exp\left\{D(t_1)(B(t) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= E\left[I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{D(t_1)(B(t) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\right],
\end{aligned}$$

其中，第三个方程由 SNCSTM (9) 得出，第四个方程则由一致性假设得出。

对于 $t \in [t_2, t_3[$, ，我们有：

$$\begin{aligned}
P(\tilde{T}(0) \geq t|Z, \mathbf{L}) &= E\left[E\left(I\left(\tilde{T}(0) \geq t\right)|D(t_1), Z, \mathbf{L}\right)|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= E\left[P(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t|D(t_1), Z, \mathbf{L}) \exp\left\{D(t_1)(B(t_2) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\right],
\end{aligned}$$

其中，标准误 条件方程由 SNCSTM (9) 得出。这还可以进一步改写为 a s

$$
\begin{aligned}
&P(\tilde{T}(0) \geq t|Z, \mathbf{L}) \\
&= E\left[E(E(I(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t)|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L})|D(t_1), Z, \mathbf{L}) \exp\left\{D(t_1)(B(t_2) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= E\Big[E\Big(P(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L}, \tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t_2) \\
&\times P(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t_2|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L})|D(t_1), Z, \mathbf{L}\Big) \exp\left\{D(t_1)(B(t_2) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\Big] \\
&= E\Big[E\Big(P(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2) \\
&\times P(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t_2|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L})|D(t_1), Z, \mathbf{L}\Big) \exp\left\{D(t_1)(B(t_2) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\Big] \\
&= E\Big[E\Big(P(\tilde{T}(\overline{D}(t_2), 0) \geq t|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L}, \tilde{T} \geq t_2) \exp\left\{D(t_2)(B(t) - B(t_2))\right\} \\
&\times P(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t_2|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L})|D(t_1), Z, \mathbf{L}\Big) \exp\left\{D(t_1)(B(t_2) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\Big],
\end{aligned}
$$

其中，第三个等号由一致性假设得出，第四个等号则由 SNCSTM (9) 得出。再次利用一致性假设，可进一步将其改写为

$$
\begin{aligned}
&P(\tilde{T}(0) \geq t|Z, \mathbf{L}) \\
&= E\Big[E\Big(P(\tilde{T}(\overline{D}(t_2), 0) \geq t|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L}, \tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t_2) \exp\left\{D(t_2)(B(t) - B(t_2))\right\} \\
&\times P(\tilde{T}(D(t_1), 0) \geq t_2|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L})|D(t_1), Z, \mathbf{L}\Big) \exp\left\{D(t_1)(B(t_2) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}\Big] \\
&= E\Big[E\Big(P(\tilde{T} \geq t|\overline{D}(t_2), Z, \mathbf{L}) \exp\left\{D(t_2)(B(t) - B(t_2))\right\}|D(t_1), Z, \mathbf{L}\Big) \\
&\times \exp\left\{D(t_1)(B(t_2) - B(t_1))\right\}|Z, \mathbf{L}] \\
&= E\left[I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{\int_{t_1}^{t} D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}\right].
\end{aligned}
$$

对于一般的 t，同样可以通过归纳法证明

$$P(\tilde{T}(0) \geq t|Z, \mathbf{L}) = E\left(I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}\right).$$

由 $C \perp\!\!\!\perp (T, Z, D(t))|\mathbf{L}$ 可得：

$$\begin{aligned}
&P(\tilde{T}(0) \geq t|Z, \mathbf{L}) \\
&= E\left(I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}\right) \\
&= E\left(E\left(I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}, \overline{D}(t)\right)|Z, \mathbf{L}\right) \\
&= E\left(\frac{E(I(C \geq t)|\mathbf{L})}{P(C \geq t|\mathbf{L})} E\left(I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}, \overline{D}(t)\right)|Z, \mathbf{L}\right) \\
&= E\left(\frac{E(I(C \geq t)|Z, \mathbf{L}, \overline{D}(t))}{P(C \geq t|\mathbf{L})} E\left(I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}, \overline{D}(t)\right)|Z, \mathbf{L}\right) \\
&= E\left(\frac{1}{P(C \geq t|\mathbf{L})} E\left(I(C \geq t)I(\tilde{T} \geq t) \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}, \overline{D}(t)\right)|Z, \mathbf{L}\right) \\
&= E\left(\frac{I(C \geq t)I(\tilde{T} \geq t)}{P(C \geq t|\mathbf{L})} \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}\right) \\
&= E\left(\frac{Y(t)}{P(C \geq t|\mathbf{L})} \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}\right).
\end{aligned}$$

此外，由 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 可得

$$P(\tilde{T}(0) \geq t|\mathbf{L}) = E\left(\frac{Y(t)}{P(C \geq t|\mathbf{L})} \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right).$$

因此，

$$P(\tilde{T}(0) \geq t) = E\left(\frac{Y(t)}{P(C \geq t|\mathbf{L})} \exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\right).$$

因此，可以通过在整个研究期内逐期剔除非零治疗的影响，得到“始终接受对照治疗”时的反事实生存概率。□

引理2 如果满足 *SNCSTM (1)*，并假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 和 $C \perp\!\!\!\perp (T, Z, D(t))|\mathbf{L}$，则可得

$$E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}) = \frac{E\left(ZY(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right)}{E\left(Y(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right)}.$$

证明

由引理1可得

$$\begin{aligned} E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}) &= \int Z f(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})dZ \\ &= \int Z \frac{P(\tilde{T}(0) \geq t|Z, \mathbf{L})}{P(\tilde{T}(0) \geq t|\mathbf{L})} f(Z|\mathbf{L})dZ \\ &= \int Z \frac{E\left(Y(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z, \mathbf{L}\right)}{E\left(Y(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right)} f(Z|\mathbf{L})dZ. \end{aligned}$$

因此,

$$E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}) = \frac{E\left(ZY(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right)}{E\left(Y(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|\mathbf{L}\right)}.$$

□

定理1的证明

˜由方程（18）和假设 $Z \perp\!\!\!\perp \tilde{T}(0)|\mathbf{L}$ 可得

$$P(\tilde{T}(0) \geq t|\mathbf{L}) = E\left(\tilde{Y}(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right),$$

˜ ˜其中 $Y(t) = I(T \geq t)$。对该方程两边取对数，并对 t 求导，可得

$$\lambda^0(t|\mathbf{L}) = -\frac{d}{dt}\log E\left[\tilde{Y}(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right],$$

其中 $\lambda^0(t|\mathbf{L})$ 是在给定 $\mathbf{L}$ 条件下 $\tilde{T}(0)$ 的风险率函数。

˜令 $S(t|D(t), Z,\mathbf{L})$ 表示在暴露˜$D(t)$、治疗分配 Z及基线协变量 $\mathbf{L}$ 条件下，时刻 t 的生存概率；令 $f(t|D(t), Z,\mathbf{L})$ 表示在暴露 $D(t)$ 、治疗分配 Z 及基线协变量 $\mathbf{L}$ 条件下，时刻 t 的˜密度函数。于是可得

$$\begin{aligned}
&\lambda^0(t|\mathbf{L})\\
&= -\frac{d}{dt}\log E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z,\mathbf{L})\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right]\\
&= -\frac{E\left[-\tilde{f}(t|\overline{D}(t), Z,\mathbf{L})\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\} + \tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z,\mathbf{L})\frac{d}{dt}\left(\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\right)|Z,\mathbf{L}\right]}{E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z,\mathbf{L})\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right]}.
\end{aligned}$$

由此可得

$$\lambda^0(t|\mathbf{L}) = \frac{E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z,\mathbf{L})\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\left\{\frac{\tilde{f}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})}{\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})} - D(t)\frac{dB(t)}{dt}\right\}|Z,\mathbf{L}\right]}{E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z,\mathbf{L})\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right]}.$$

因此，

$$\lambda^0(t|\mathbf{L})dtE\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}|Z,\mathbf{L}\right]$$
$$=E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-D(t)dB(t)\right\}|Z,\mathbf{L}\right],$$

且 $N(t)=I(T\leq t)$。因此，有

$$E\left[\tilde{Y}(t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-D(t)dB(t)-\lambda^0(t|\mathbf{L})dt\right\}|Z,\mathbf{L}\right]=0.$$

因此，

$$E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-\tilde{Y}(t)D(t)dB(t)-\tilde{Y}(t)\lambda^0(t|\mathbf{L})dt\right\}|\mathbf{L}\right]=0. \tag{22}$$

˜在概率 $E(Z|T(0)\geq t,\mathbf{L})$ 中，我们以治疗下的反事实生存时间˜为条件，即 $T(0)$，以模拟 Aalen 最小二乘估计量的估计方程（参见附录 E.2），该估计量同样使用风险集。

在右删失数据的情形下，由（22）和假设$C\perp\!\!\!\perp(T,Z,D(t))|\mathbf{L}$ 可得

—

$$E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\left\{dN(t)-Y(t)D(t)dB(t)-Y(t)\lambda^0(t|\mathbf{L})dt\right\}\right]$$
$$=E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}I(C\geq t)\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\right.$$
$$\left.\times\left\{d\tilde{N}(t)-\tilde{Y}(t)D(t)dB(t)-\tilde{Y}(t)\lambda^0(t|\mathbf{L})dt\right\}\right]$$
$$=E\left[E(I(C\geq t)|\mathbf{L})\right.$$
$$\left.\times E\left(\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\int_0^t D(s)dB(s)\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-\tilde{Y}(t)D(t)dB(t)-\tilde{Y}(t)\lambda^0(t|\mathbf{L})dt\right\}|\mathbf{L}\right)\right]$$
$$=0,$$

由此完成了定理1的证明。

□

C.2 模型 (1) 中针对 β 的单步估计量

在假设恒定治疗效应的 SNCSTM 下，患者只能从对照组交叉治疗至试验组，即

$$\frac{P[\tilde{T}(1_m,0)>t|\overline{D}(t_m)=\overline{1},Z=1,\mathbf{L},\tilde{T}\geq t_m]}{P[\tilde{T}(1_{m-1},0)>t|\overline{D}(t_m)=\overline{1},Z=1,\mathbf{L},\tilde{T}\geq t_m]}=\exp\left\{-\beta(t\wedge t_{m+1}-t_m)\right\},$$

成立

$$E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{dN(t)-Y(t)D(t)\beta dt-Y(t)\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})dt\right\}\right]=0, \tag{23}$$

with

$$E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})=\frac{E\left(ZY(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|\mathbf{L}\right)}{E\left(Y(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|\mathbf{L}\right)},$$

~ ~假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 且 $C \perp\!\!\!\perp (T,Z,D(t))|\mathbf{L}$。这由定理1得出，其中 $B(t)\equiv\beta t$，并注意到反事实风险率 $\lambda^0(t|\mathbf{L})$ 等于试验组中的观测风险率 $\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})$，因为患者无法从试验组交叉治疗至对照组。

因此，如果 τ 是表示研究结束的时间点，β 可以通过求解估计方程来估计

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\mathbf{U}(Z_i,T_i,\overline{D_i}(\tau),\mathbf{L}_i;\beta)=0, \tag{24}$$

with

$$
\begin{aligned}
&\mathbf{U}(Z, T, \overline{D}(\tau), \mathbf{L}; \beta) \\
&= \int_0^\tau \left\{ Z - \hat{E}(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}) \right\} \exp\left\{ \beta \int_0^t D(s) ds \right\} \\
&\times \left\{ dN(t) - Y(t) D(t) \beta dt - Y(t) \lambda(t|Z = 0, \mathbf{L}) dt \right\}, \qquad (25)
\end{aligned}
$$

~~ ~其中， $E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$ 是通过拟合逻辑回归模型得到的 $E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$ 的估计值，其中 Z 为结局，基线协变量 $\mathbf{L}$ 为预测变量，权重为$Y(t) \exp\left\{ \beta \int_0^t D(s) ds \right\}$。

C.2.1 得分方程的导数

在本小节中，我们计算得分方程（25）关于 β 的导数。

令 $\mathbf{L} = (1, L_1, \ldots, L_{p-1})'$ 表示一个向量，其中包含常数 1、基线协变量及其之间可能存在的 ~ 个交互作用。若通过拟合逻辑回归模型来估计 $E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$，其中 Z 为结局，$\mathbf{L}$ 为预测变量，权重为 $Y(t) \exp\left\{ \beta \int_0^t D(s) ds \right\}$，则有

$$
E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}) = \operatorname{expit}\left(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)' \mathbf{L} \right), \qquad (26)
$$

其中 $\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)$ 是一个维度为 $p \times 1$ 的参数函数。由于估计过程中使用的权重取决于该参数，因此此函数是 β 的函数。由式 (26) 可知

由此可得，得分方程 (25) 对 β 的导数等于

$$
\begin{aligned}
&\dot{\mathbf{U}}(Z, T, \overline{D}(\tau), \mathbf{L}; \beta) \\
&= \int_0^\tau \frac{\partial}{\partial \beta}(-E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})) \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \{dN(t) - Y(t)D(t)\beta dt - Y(t)\lambda(t|Z=0, \mathbf{L})dt\} \\
&+ \{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\} \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \left(\int_0^t D(s)ds\right) \\
&\times \{dN(t) - Y(t)D(t)\beta dt - Y(t)\lambda(t|Z=0, \mathbf{L})dt\} \\
&- \{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\} \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} Y(t)D(t)dt \\
&= \int_0^\tau -\frac{\operatorname{expit}(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L})}{1 + \exp(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L})} \frac{\partial \boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'}{\partial \beta} \mathbf{L} \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \{dN(t) - Y(t)D(t)\beta dt - Y(t)\lambda(t|Z=0, \mathbf{L})dt\} \\
&+ \{Z - \operatorname{expit}(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L})\} \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \\
&\times \left(\left(\int_0^t D(s)ds\right) \{dN(t) - Y(t)D(t)\beta dt - Y(t)\lambda(t|Z=0, \mathbf{L})dt\} - Y(t)D(t)dt\right). \qquad (27)
\end{aligned}
$$

导数 $\partial \boldsymbol{\gamma}_t(\beta)/\partial \beta$ 可按如下方式求得。根据用于估计以 Z 为结局、以 $\mathbf{L}$ 为预测变量且权重为$Y(t) \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\}$ 的逻辑回归模型的估计方程，可得

$$
E\left[\mathbf{L}Y(t) \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \{Z - \operatorname{expit}(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L})\}\right] = 0,
$$

对所有 β都成立。由于这是一个常数函数，对 β求导可得

$$
\begin{aligned}
&E\left[\mathbf{L}Y(t) \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \left(\int_0^t D(s)ds\right) \{Z - \operatorname{expit}(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L})\}\right] \\
&-E\left[\mathbf{L}Y(t) \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \frac{\operatorname{expit}(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L})}{1 + \exp(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L})} \frac{\partial \boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'}{\partial \beta} \mathbf{L}\right] = 0.
\end{aligned}
$$

因此，

$$\frac{\partial \boldsymbol{\gamma}_t(\beta)}{\partial \beta} = \quad E\left[\mathbf{L}Y(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\frac{\operatorname{expit}\left(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L}\right)}{1+\exp\left(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L}\right)}\mathbf{L}'\right]^{-1}$$
$$\times E\left[\mathbf{L}Y(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left(\int_0^t D(s)ds\right)\left\{Z-\operatorname{expit}\left(\boldsymbol{\gamma}_t(\beta)'\mathbf{L}\right)\right\}\right].$$

C.2.2 一步估计量

$\hat{}$ β 的一个一步估计量 [25] 可按如下方式得到。假设 β_0 是 β的初始估计值。可以使用一次牛顿步更新此估计量：

$$\hat{\beta} = \hat{\beta}_0 - \sum_{i=1}^{n} U(\hat{\beta}_0, T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, \overline{D}_i(t_M))/\sum_{i=1}^{n} \dot{U}(\hat{\beta}_0, T_i, Z_i, \mathbf{L}_i, \overline{D}_i(t_M)),$$

$\hat{}$ $\hat{}$ $\hat{}$，其中 $U(\beta_0, T, Z, \mathbf{L}\, D(t_M))$ 是得分函数，在 β_0 处求值； $U(\beta_0, T, Z, \mathbf{L}\ D(t_M))$ $\hat{}$ 是得分函数关于 β 的导数，在 β_0 处求值。

C.3 双重稳健性的证明

定理 2 正文和附录 *C.2* 中讨论的 β 估计量具有双重稳健性，这意味着即使随机治疗模型（即 $\sim E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$）或风险率模型（即 $\lambda(t|Z=0, \mathbf{L})$）设定错误（但不能两者都设定错误），该估计量仍然无偏。

引理 3 在 *SNCSTM (9)* 下，

$$E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{dN(t) - \beta Y(t)D(t)dt\right\}\right] = 0,$$

with

$$E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}) = \frac{E\left[ZY(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|\mathbf{L}\right]}{E\left[Y(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|\mathbf{L}\right]}.$$

~ ~假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$ 且 $C \perp\!\!\!\perp (T, Z, D(t))|\mathbf{L}$。

证明

令 $\omega(t|\mathbf{L})$ 为一个以基线协变量 $\mathbf{L}$ 为条件的函数。由方程 (18) 可得

可得

$$\begin{aligned}
&E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\tilde{Y}(t)\omega(t|\mathbf{L})dt|\mathbf{L}\right] \\
&= E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}E\left(\tilde{Y}(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|Z, \mathbf{L}\right)\omega(t|\mathbf{L})dt|\mathbf{L}\right] \\
&= E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}E\left(I(\tilde{T}(0) \geq t)|Z, \mathbf{L}\right)\omega(t|\mathbf{L})dt|\mathbf{L}\right] \\
&= E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}|\mathbf{L}\right]E\left(I(\tilde{T}(0) \geq t)|\mathbf{L}\right)\omega(t|\mathbf{L})dt \\
&= E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}I(\tilde{T}(0) \geq t)|\mathbf{L}\right]\omega(t|\mathbf{L})dt \\
&= E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L}\right]P(\tilde{T}(0) \geq t|\mathbf{L})\omega(t|\mathbf{L})dt = 0,
\end{aligned}$$

~假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$。因此，由 (22) 可得

$$E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{d\tilde{N}(t) - \beta\tilde{Y}(t)D(t)dt\right\}|\mathbf{L}\right] = 0.$$

在 ri 的情形下 ~右删失数据，由假设 $C \perp\!\!\!\perp (T, Z, D(t))|\mathbf{L}$ 可知 —

that

$$
\begin{aligned}
&E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\{dN(t)-\beta Y(t)D(t)dt\}\right]\\
&=E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}I(C\geq t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-\beta\tilde{Y}(t)D(t)dt\right\}\right]\\
&=E\left[E(I(C\geq t)|\mathbf{L})\right.\\
&\left.\times E\left(\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-\beta\tilde{Y}(t)D(t)dt\right\}|\mathbf{L}\right)\right]\\
&=0.
\end{aligned}
$$

□

定理 2 的证明

首先，令 $\lambda^*(t|Z=0,\ \mathbf{L})$ 为 $\lambda(t|Z=0,\ \mathbf{L})$ 的一个估计量，该估计量可能存在设定错误。我们将证明，方程（23）的平均值仍为 0。方程（23）可重写为

$$
\begin{aligned}
&E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\{dN(t)-Y(t)D(t)\beta dt-Y(t)\lambda^*(t|Z=0,\mathbf{L})dt\}\right]\\
&=E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\{dN(t)-Y(t)D(t)\beta dt\}\right]\\
&-E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}Y(t)\lambda^*(t|Z=0,\mathbf{L})dt\right]\\
&=-E\left[\left\{Z-E(Z|\tilde{T}(0)\geq t,\mathbf{L})\right\}E\left(\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}Y(t)|Z,\mathbf{L}\right)\lambda^*(t|Z=0,\mathbf{L})dt\right],
\end{aligned}
$$

其中第二个等号由引理 3 得出。利用等式（19）并假设

~$Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$，这可以进一步改写为

$$
\begin{aligned}
&-E\left[\left\{Z - E(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\} E\left(I(\tilde{T}(0) \geq t)|Z, \mathbf{L}\right) P(C \geq t|\mathbf{L})\lambda^*(t|Z=0, \mathbf{L})dt\right] \\
&= -E\left[\{Z - E(Z|\mathbf{L})\} E\left(I(\tilde{T}(0) \geq t)|\mathbf{L}\right) P(C \geq t|\mathbf{L})\lambda^*(t|Z=0, \mathbf{L})dt\right] \\
&= -E\left[E\left(\{Z - E(Z|\mathbf{L})\}|\mathbf{L}\right) E\left(I(\tilde{T}(0) \geq t)|\mathbf{L}\right) P(C \geq t|\mathbf{L})\lambda^*(t|Z=0, \mathbf{L})dt\right] \\
&= 0.
\end{aligned}
$$

~ ~接下来，设 $E^*(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$ 是 $E(Z|T(0) \geq t, \mathbf{L})$ 的一个估计量，它可能存在~设定错误。由方程（18）和假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$，可得

$$
P(\tilde{T}(0) \geq t|\mathbf{L}) = E\left(\tilde{Y}(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|Z, \mathbf{L}\right).
$$

对该方程两边取对数，并对 t 求导，可得

$$
\lambda^0(t|\mathbf{L}) \quad = -\frac{d}{dt}\log E\left[\tilde{Y}(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|Z, \mathbf{L}\right].
$$

由此可得

$$
\begin{aligned}
&\lambda^0(t|\mathbf{L}) \\
&= -\frac{d}{dt}\log E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z, \mathbf{L})\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|Z, \mathbf{L}\right] \\
&= -\frac{E\left[-\tilde{f}(t|\overline{D}(t), Z, \mathbf{L})\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\} + \tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z, \mathbf{L})\frac{d}{dt}\left(\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\right)|Z, \mathbf{L}\right]}{E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t), Z, \mathbf{L})\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|Z, \mathbf{L}\right]}.
\end{aligned}
$$

因此可得

$$\lambda^0(t|\mathbf{L}) \quad = \frac{E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{\frac{\tilde{f}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})}{\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})}-D(t)\beta\right\}|Z,\mathbf{L}\right]}{E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|Z,\mathbf{L}\right]}.$$

因此,

$$\begin{aligned}&\lambda^0(t|\mathbf{L})dtE\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}|Z,\mathbf{L}\right]\\&=E\left[\tilde{S}(t|\overline{D}(t),Z,\mathbf{L})\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-\beta D(t)dt\right\}|Z,\mathbf{L}\right].\end{aligned}$$

因此，有

$$E\left[\tilde{Y}(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-\beta D(t)dt-\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})dt\right\}|Z,\mathbf{L}\right]=0,$$

其中 $\lambda(t|Z=0,\ \mathbf{L})=\lambda^0(t|\mathbf{L})$ 表示试验组中的患者继续接受实验组治疗。在右删失数据的情形下，根据假设$C \perp\!\!\!\perp (T,\ Z,\ D(t))|\mathbf{L}$ 可得

—

$$\begin{aligned}&E\left[Y(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\{dN(t)-\beta D(t)dt-\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})dt\}|Z,\mathbf{L}\right]\\&=E\left[I(C\geq t)|Z,\mathbf{L}\right]E\left[\tilde{Y}(t)\exp\left\{\beta\int_0^t D(s)ds\right\}\left\{d\tilde{N}(t)-\beta D(t)dt-\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})dt\right\}|Z,\mathbf{L}\right]\\&=0.\end{aligned}$$

因此,

$$
\begin{aligned}
&E\left[\left\{Z - E^*(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\} \exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \{dN(t) - Y(t)D(t)\beta dt - Y(t)\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})dt\}\right] \\
&= E\left[\left\{Z - E^*(Z|\tilde{T}(0) \geq t, \mathbf{L})\right\}\right. \\
&\left.\times E\left(\exp\left\{\beta \int_0^t D(s)ds\right\} \{dN(t) - Y(t)D(t)\beta dt - Y(t)\lambda(t|Z=0,\mathbf{L})dt\} \,|Z,\mathbf{L}\right)\right] \\
&= 0.
\end{aligned}
$$

□

D 对照下的反事实生存曲线

如果患者只能从对照组交叉治疗至试验组，而不能反向交叉治疗，则可按如下方式估计所有患者均接受对照治疗且不交叉治疗时的生存概率。根据假设风险比 (10) 和假设 $Z \perp\!\!\!\perp \tilde{T}(0)|\mathbf{L}$，可得

$$\begin{aligned} P(\tilde{T}(1) > t|\mathbf{L}) &= \exp\{-B(t)\}P(\tilde{T}(0) > t|\mathbf{L}) \\ &= \exp\{-B(t)\}P(\tilde{T}(0) > t|Z = 0, \mathbf{L}) \\ &= \exp\{-B(t)\}P(\tilde{T} > t|Z = 0, \mathbf{L}), \end{aligned} \tag{28}$$

其中，第三个等号成立是因为所有接受治疗的患者在整个试验期间均接受试验治疗。通过对方程 (28) 中的基线协变量 $\mathbf{L}$ 取平均，可以得到边际生存概率：

$$P(\tilde{T}(1) > t) = \exp\{-B(t)\}E\left[P(\tilde{T} > t|Z = 0, \mathbf{L})\right].$$

因此，可以对数据集中的所有患者取平均，得到边际概率：

$$\hat{P}(\tilde{T}(1) > t) = \exp\{-\hat{B}(t)\}\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\hat{P}(\tilde{T} > t|Z_i = 0, \mathbf{L}_i).$$

$\hat{}$ ˜生存概率 $P(T > t|Z_i = 0, \mathbf{L}_i)$ 可通过对观测数据拟合 Cox 比例风险模型或 Aalen加性风险模型获得。

E 数据分析

E.1 估量目标框架

HELIOS试验中的治疗策略目标估计量和假设目标估计量（见第 4 节）可根据 ICH E9(R1) 指南附录中所述的估量目标框架 [19] 定义：

- **治疗**：按照研究方案的定义，每日服用 420mg 伊布替尼或安慰剂，并接受 6 个周期的苯达莫司汀加利妥昔单抗治疗。
- **研究人群**：按照本研究的纳入排除标准所定义的整个研究人群。
- **变量**：至死亡时间。
- **伴发事件**：从对照组交叉接受实验组治疗：
  - **治疗策略估计目标**：无论是否发生交叉治疗，结局值均受到关注，与否。
  - **假设估计目标**：设想一种假设情景，即对照组患者不会开始接受试验治疗。对照组患者不会开始接受试验治疗。
- **人群层面汇总**：比较实验组与对照组生存时间的风险比。
  - **治疗策略估计目标**：试验结束时的风险比，比较所有患者均被分配至试验治疗组时的生存概率与所有患者均被分配至对照组时的生存概率。

– **假设估计目标**：试验结束时的风险比，比较所有患者在整个试验期间均接受试验治疗时的生存概率与所有患者在整个试验期间均接受对照治疗时的生存概率。

在此，我们仅考虑“从对照组交叉至试验治疗”这一伴发事件，并采用治疗策略估计目标或假设估计目标来处理。然而，在临床试验中可能会发生不同的伴发事件，例如开始使用禁用药物。根据 ICH E9(R1) 指南的附录，无需使用同一个估计目标来处理所有伴发事件。具体而言，可以针对不同的伴发事件采用不同的估计目标，以反映所关注的临床问题。

E.2 Aalen 加性风险模型

我们考虑一个半参数加性风险模型 [28]，其中包含时变截距$\delta(t)$以及恒定治疗效应 β_A:

$$\lambda(t|Z) = Y(t)\left\{\delta(t) + \beta_A Z\right\}.$$

为了估计 β，我们求解估计方程

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\mathbf{U}(Z_i, T_i; \beta_A) = 0, \tag{29}$$

with

$$\mathbf{U}(Z, T; \beta_A) = \int_0^\tau \left\{Z - E(ZY(t))/E(Y(t))\right\}\left\{dN(t) - Y(t)D(t)\beta_A dt - Y(t)\lambda(t)dt\right\}.$$

为获得检验 $\beta_A = 0$ 的 p-值，对在 $\beta_A = 0$ 中求得的得分函数 ˆ 函数 $U(Z, T; \beta_A = 0)$ 进行单样本 t 检验。使用夹心估计量估计 β_A 的方差。此外，通过搜索使得得分函数 t 检验的 p-值为 5% 的数值，求得 β_A 的 95% 置信区间。

E.3 得分方程 逆概率删失加权

令 S 表示对照治疗的交叉治疗时间，如果患者未进行交叉治疗，则定义为 ∞ 。此外，令$\mathbf{X}(t)$表示用于预测交叉治疗的纵向混杂因素向量。用于校正患者 i 删失的稳定化逆概率权重 [38]定义如下：

$$W_{\text{stab},i}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{L}, S, T) = \frac{P(S > t|\mathbf{L}, T \geq t, S \geq t, Z = 1)}{P(S > t|\mathbf{X}(t), \mathbf{L}, T \geq t, S \geq t, Z = 1)}.$$

如果仅纳入基线协变量来预测交叉治疗，则权重定义如下：

$$W_{\text{baseline},i}(t, \mathbf{L}, S, T) = \frac{1}{P(S > t|\mathbf{L}, T \geq t, S \geq t, Z = 1)}.$$

使用逆概率删失权重校正交叉治疗时，通过求解估计方程来估计 β_A

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \mathbf{U}(Z_i, T_i; \beta_A) = 0,$$

with

$$\mathbf{U}(Z, T; \beta_A) = \int_0^\tau W_i(t) \left\{Z - E(ZY(t))/E(Y(t))\right\} \left\{dN(t) - Y(t)D(t)\beta_A dt - Y(t)\lambda(t)dt\right\},$$

其中 $W_i(t)$ 等于 $W_{\text{stab},\,i}(t,\ \mathbf{X}(t),\ \mathbf{L}\ S,\ T)$ 或 $W_{\text{baseline},\,i}(t,\ \mathbf{L}\ S,\ T)$。

E.4 结果

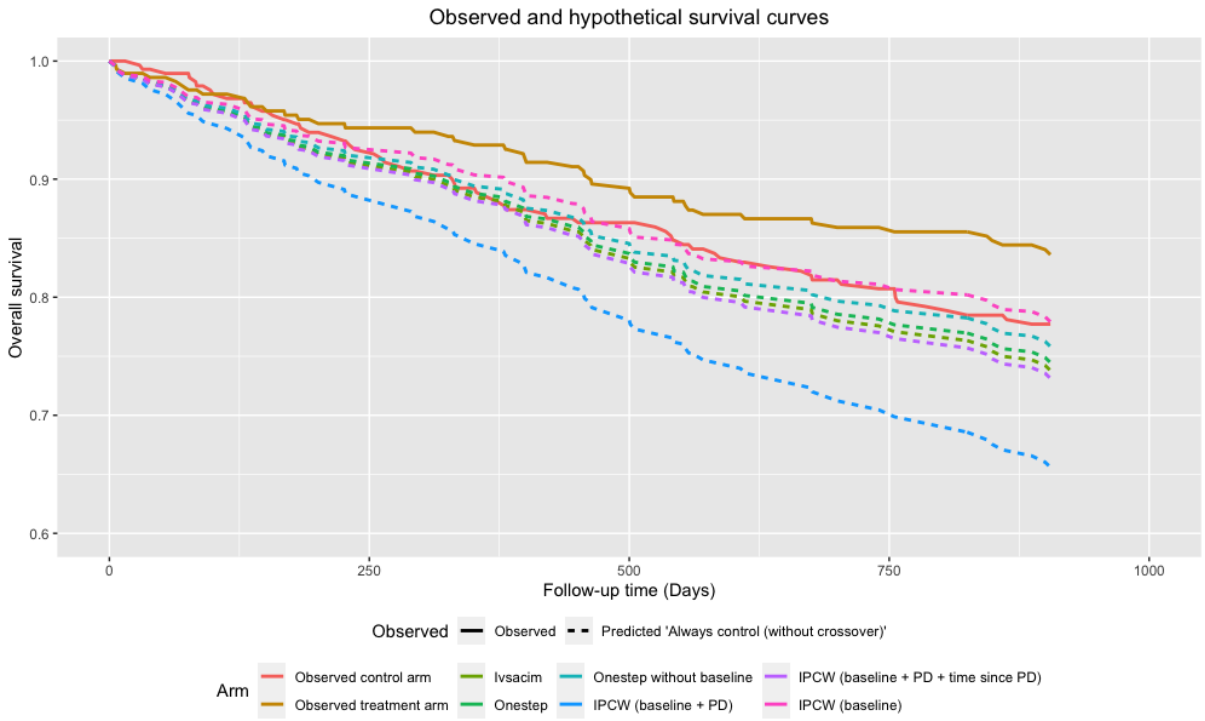
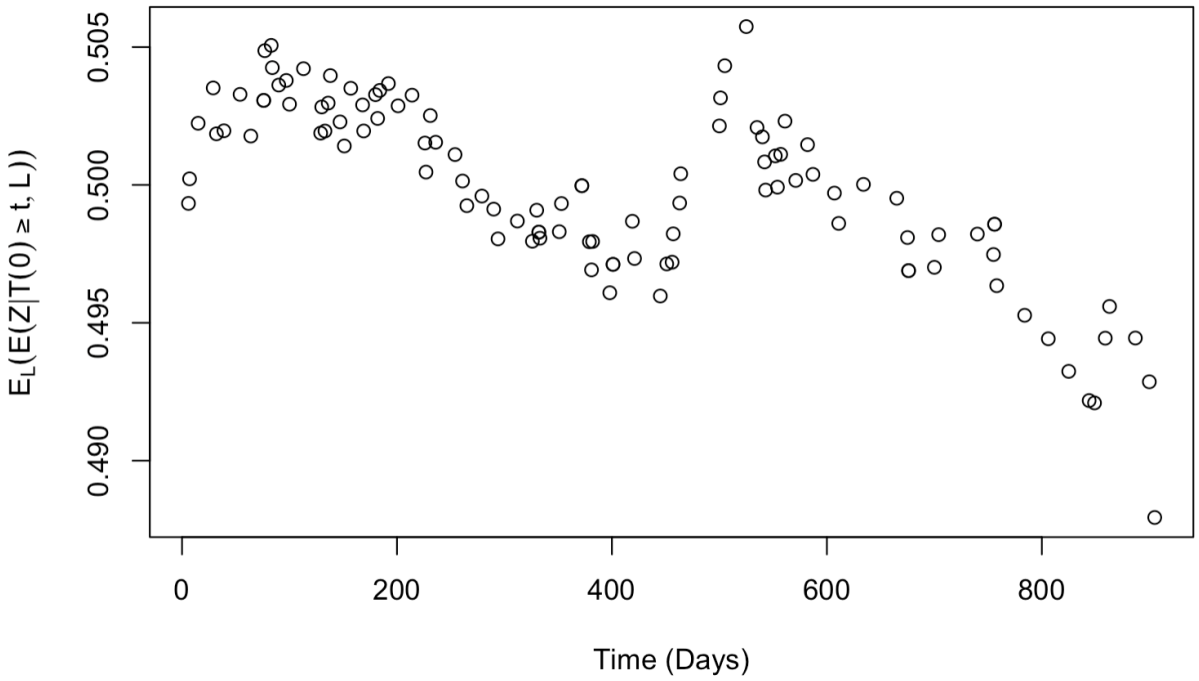


图 1：HELIOS试验中观察到的生存曲线，以及基于不同方法预测的曲线；假设所有患者在整个试验期间均接受对照。

E.4.1 假设估计目标：一步估计量

~ ~在假设 $Z \perp\!\!\!\perp T(0)|\mathbf{L}$成立的情况下，$E(Z|T(0) \geq t,\ \mathbf{L})$不依赖于 t。为验证这一点，使用一步估计量对所获得的 β 估计了ˆ ~。此处，$E_{\mathbf{L}}$ 表示对基线协变量L取平均。在图2中，可以观察到ˆ ~，在HELIOS试验中，$E_{\mathbf{L}}(E(Z|T(0) \geq t,\ \mathbf{L}))$确实在实际中不依赖于 t。



ˆ˜图 2：使用一步估计量得到的 $E_{\mathbf{L}}(E(Z|T(\mathbf{0}) \geq t, \mathbf{L}))$ 估计值随 t 变化的图，其中 β 为所得结果。

E.4.2 假设估计目标：逆概率删失加权估计量

仅使用基线协变量作为预测变量

变量	系数	SE	p-值
STRATA1（1）	-0.1544	0.1663	0.353
STRATA2（是）	0.3037	0.1968	0.123
性别（男性）	0.1609	0.1750	0.358
AGE	-0.0034	0.0086	0.694

表 1：交叉时间关于基线协变量的 Cox比例风险模型。该模型用于逆概率权重的分母。

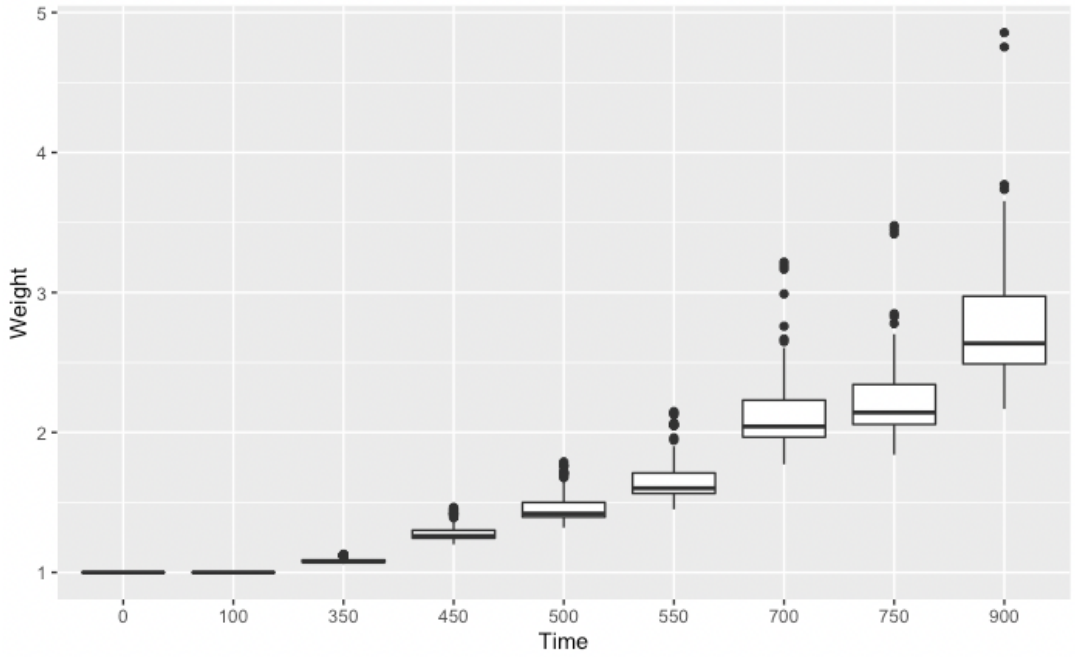


图3：仅使用基线预测变量的 IPCW 方法中，对照患者权重的直方图。（为使图表更清晰，仅显示每 50 天的权重）最小值：1.00，第 1 分位数：1.00，中位数：1.073，均值：1.33，第 3 分位数：1.48，最大值：4.97。

作为预测变量的基线协变量和 PD 指示变量

变量	系数	SE	p-值
STRATA1 (1)	-0.1539	0.1663	0.355
STRATA2（是）	0.3024	0.1968	0.124
性别（男性）	0.1600	0.1750	0.361
AGE	-0.0034	0.0086	0.693

表2：交叉时间关于基线协变量的 Cox比例风险模型。该模型用于稳定化逆概率权重的分子中。

变量	系数	SE	p-值
STRATA1（1）	0.3202	0.1776	0.0714*
STRATA2（是）	0.0560	0.2093	0.7890
性别（男）	0.0057	0.1865	0.9754
AGE	0.0129	0.0087	0.1357
PD	22.225	2.906×10^3	0.9939

表3：以基线协变量和疾病进展（PD）时变指标为预测变量的交叉时间 Cox比例风险模型。该模型用于计算稳定化逆概率权重的分母。

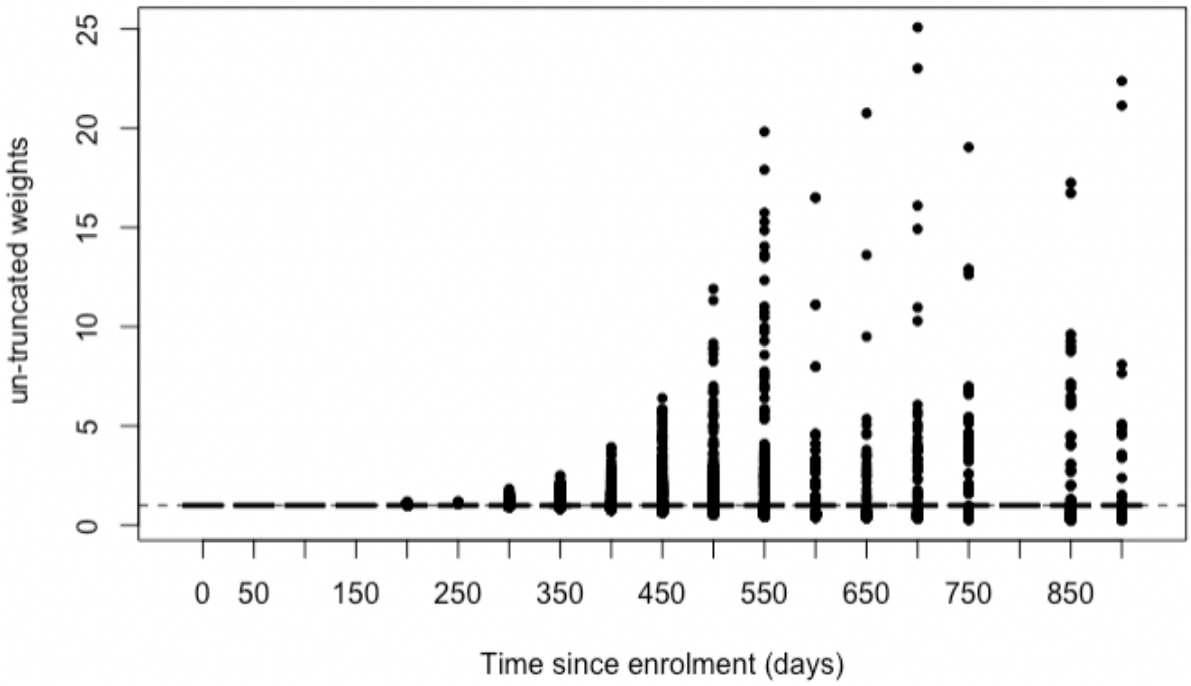


图4：在采用基线和疾病进展预测变量的IPCW方法中，用于对照患者的稳定化权重分布。（为使图表更清晰，仅显示每50天的权重）最小值：0.23，第1分位数：0.91，中位数：1.00，均值：1.02，第3分位数：1.00，最大值：25.07。

基线协变量、PD指示变量和疾病进展后的时间作为预测变量

变量	系数	SE	p 值
STRATA1 (1)	-0.1539	0.1663	0.355
STRATA2 (是)	0.3024	0.1968	0.124
性别（男性）	0.1600	0.1750	0.361
AGE	-0.0034	0.0086	0.693

表4：交叉时间关于基线协变量的Cox比例风险模型。该模型用于稳定化逆概率权重的分子。

变量	系数	SE	p-值
STRATA1 (1)	0.2025	0.1771	0.2528
STRATA2 (是)	0.1918	0.2092	0.3594
性别 (男)	0.0265	0.1828	0.8848
AGE	0.0071	0.0089	0.4270
PD	22.31	2.517×10^{3}	0.9929
疾病进展后的时间	-0.0036	0.0009	0.0001^{***}

表5：用于建模交叉时间与基线协变量、疾病进展（PD）的时变指标以及疾病进展后的时间之间关系的Cox比例风险模型。该模型用于计算稳定化逆概率权重的分母。

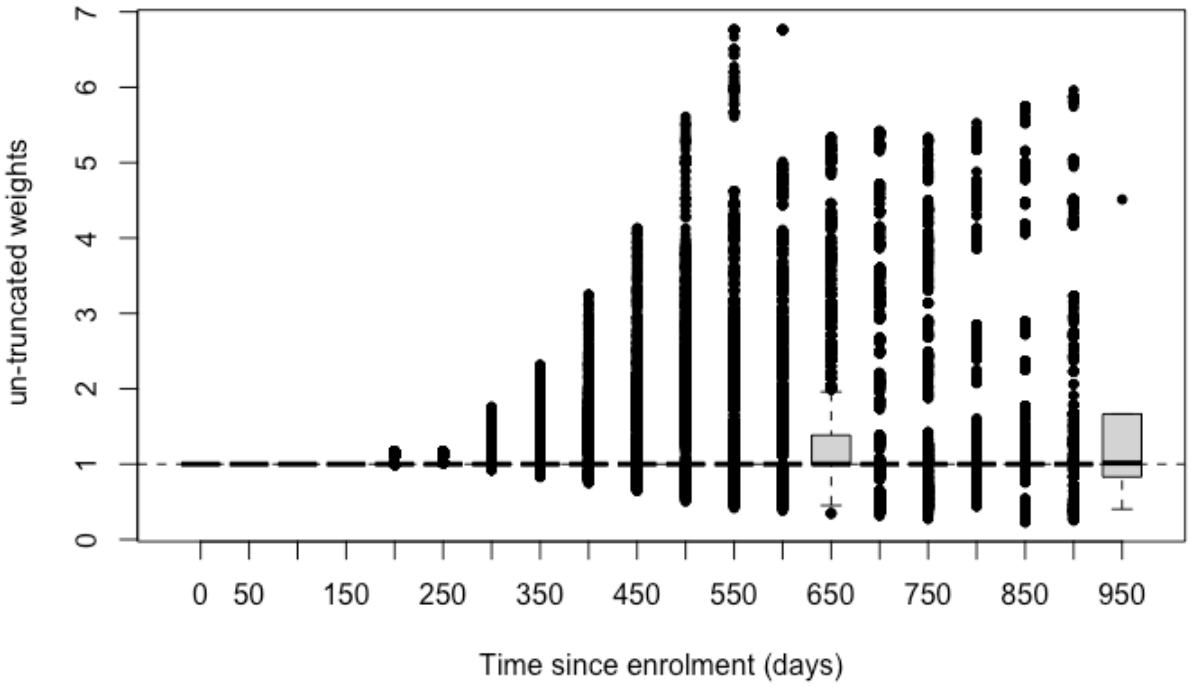


图5：IPCW方法中对照患者使用的稳定化逆概率权重的权重分布，预测变量包括基线、疾病进展指标以及疾病进展后的时间。我们未发现交互作用或非线性的证据。

（为使图表更清晰，仅显示每50天的权重）最小值：0.23，第1分位数：0.98，中位数：1.00，均值：1.41，第3分位数：1.47，最大值：6.76。