arXiv:2304.03035v1 [stat.ME] 6 Apr 2023

平台试验中的最优分配策略

MartaBofill Roig[1], Ekkehard Glimm[2], Tobias Mielke[3], 和 Martin Posch[1]
(martin.posch@meduniwien.ac.at)

[1] *Section for Medical Statistics, Center for Medical Data Science, Medical University of Vienna, Vienna*
[2] *Advanced Methodology and Data Science, Novartis Pharma AG, Basel*[3] *Statistics and Decision Sciences, Janssen-Cilag GmbH*

摘要

平台试验是一种随机临床试验，可同时比较多种干预措施，通常将其与一个共同对照组进行比较。用于检验实验性干预措施的试验组可随时间进入或退出平台。这意味着，试验中的实验性干预试验组数量可能随时间变化。确定平台试验中患者分配至治疗组和对照组的最优分配率颇具挑战，因为治疗组的变化意味着，当治疗措施进入或退出平台时，最优分配率也会随之改变。此外，最优分配取决于所采用的分析策略。本文推导了共享对照组的平台试验的最优治疗分配率，并假设采用基于回归模型的分层估计和检验程序来调整时间趋势。我们同时考虑仅使用同期对照的分析，以及也使用非同期对照的分析方法，并假设总样本量固定。需要最小化的目标函数是效应估计量的方差最大值。我们表明，最优解取决于各试验组进入试验的时间，而且通常不符合经典多试验组试验中使用的平方根 k 分配规则。我们通过一个案例研究展示最优分配，并评估其检验效能和第一类错误率，将其与采用一比一分配和平方根 k 分配的试验进行比较。

1 引言

平台试验将多个试验性治疗组与一个对照组进行比较。平台试验是多试验组多阶段试验，其额外特点是允许试验组随着时间推移进入和退出试验 [1, 2, 3, 4]。与多试验组试验一样，共享的试验基础设施可以缩短评估新干预措施所需的时间并降低成本。此外，与单独的平行组试验相比，共享对照组提高了统计效率，并且只需将较少的患者分配至对照组。然而，由于平台试验具有额外的灵活性，其设计和分析更加复杂。

设计和分析平台试验时，一个主要担忧是可能存在时间趋势，例如，由于入组的患者群体发生变化。特别是，如果各治疗组与对照组之间的分配率随时间变化，此类时间趋势可能导致治疗效应估计和假设检验产生偏倚 [5, 6, 7, 8]。为解决此类偏倚，有人提出了基于回归模型的时期调整分析 [9, 10], ，其中时期定义为分配比例保持不变的时间跨度。

使用所谓的非同期对照进行治疗组与对照组比较时，时间趋势尤其令人担忧。在此，对于某个特定的试验性治疗组，非同期对照是指在待评估治疗组进入平台试验之前被分配至对照组的患者。相比之下，同期对照是指与治疗组患者同期随机分配的对照组患者。将非同期对照纳入治疗效应估计，可以提高检验治疗组与对照组差异的检验效能，并降低估计值的方差；但如果未进行调整，也可能因时间趋势而导致估计值产生偏倚 [11, 12, 13]。在此情境下，也有人提出基于回归模型、针对时期进行调整的分析方法。如果所有治疗组的时间趋势相同，且在模型尺度上具有加性，这些方法便可调整潜在的时间趋势，从而控制第一类错误并给出无偏估计值 [14]。

在这篇论文中，我们假设采用基于回归模型的经时期调整分析，推导平台试验中的最优治疗分配率。为理解平台试验中的最优分配策略的原理，我们聚焦于一种简单情形：一个具有两个治疗组和一个共享对照组的平台试验，其中一个治疗组在试验已经进行后才加入。对于这一平台试验设计，我们旨在明确最优分配比例取决于哪些设计要素，并将最优平台试验设计与最优多治疗组试验设计进行比较。对于后者，众所周知，对于 k 试验性治疗（并且在一些额外假设下），治疗效应估计的标准误在$1:1:\ldots:1:\sqrt{k}$分配 时达到最小值。

多位作者采用不同的最优性标准和统计分析程序，探讨了在试验进行期间新增治疗组的问题。Cohen 等人 [16] 回顾了统计学方法及新增治疗组的试验示例。Choodari-Oskooei 等人 [17]重点关注新增试验组时的家族错误率。Elm 等人 [18] 评估了在不同方法下，试验期间新增试验组时两两比较的运行特性。Ren 等人 [19] 介绍了三组伞式试验中与第一类错误和检验效能相关的统计学考量。他们还讨论了在治疗组存在重叠的时期内，对照组的最优分配比；此时目标是使治疗效应估计量的方差总和最小化。然而，据我们所知，Bennett 和 Mander [20] 的文章是唯一一篇研究平台试验最优分配率的文章。他们优化分配率，以最大化发现所有优于对照组的治疗组的概率，同时假设所有治疗组的预期治疗效应相同。在他们的方法中，治疗比较基于使用同期对照的简单组间比较，并采用 z 检验。该方法将不同时期的同期数据合并（在这些时期，其他治疗组可能已加入平台或退出平台，且分配比例可能发生变化）。然而，对于存在时间趋势且分配比例随时间变化的平台试验，这种方法可能导致第一类错误率膨胀和估计值偏倚 [10]。最近，Pan 等人 [21] 探讨了在新增试验组时，为控制家族错误率而调整临界界值，以及重新估计样本量的问题；他们也与 Bennett 和 Mander [20] 类似，给出了在仅使用同期对照且不调整潜在时间趋势的情况下，使总样本量最小化以达到期望边际检验效能水平的最优分配比例。

在此，我们基于回归方法对检验程序的分配率进行优化，其中纳入“时期”效应，以解释在使用分时期治疗效应估计量时分配比例的变化，并将关注点放在边际检验效能上。我们还考虑了另一种优化标准。我们不再以拒绝与有效治疗组相对应的所有零假设的检验效能为标准，而是将回归模型所得治疗效应估计量均值的标准误中的最大值最小化。在假设治疗效应相等的情况下，这在渐近意义上等价于最大化各治疗组中的最小检验效能。这意味着（在满足某些正则性假设的条件下），在最优设计下，不同试验组的检验效能将相等。特别是对于多申办方平台试验而言，这是一个合理的特征，因为所有申办方都应在该平台中获得同等机会来证明其治疗组的疗效。此外，除了仅使用同期数据将治疗组与对照组进行比较的平台试验外，我们还考虑纳入非同期对照的试验。

本文结构如下。在第 2 节，我们介绍所考虑的平台试验设计并引入相关符号。在第 3 节，我们推导仅使用同期对照的试验的最优分配；在第 4 节，我们推导同时纳入非同期对照的试验的最优分配。在第 5 节，我们通过一项基于高胆固醇血症试验示例的模拟研究，展示不同分配规则（最优分配、等比分配以及 k 分配的平方根）的应用。最后，我们对本文进行讨论。

2 试验设计和最优性准则

考虑一项平台试验，用于评估两种试验组的疗效（$i=1,\ 2$），并与一个共同对照组（$i=0$）进行比较。该试验设计允许试验组按顺序进入和退出，因此试验最初纳入组1和对照组，组2则可在稍后的时间点进入平台试验。此外，组1的招募可能早于组2的招募结束。因此，该平台试验包括三个时期（$s=1$、2、3），这些时期根据正在招募的治疗组集合 I_s 定义。在

第1期，招募患者接受治疗1或对照组治疗（$I_1 = \{0, 1\}$）；第2期，招募患者接受两种试验治疗或对照组治疗（$I_2 = \{0, 1, 2\}$）；第3期，招募患者接受治疗2或对照组治疗（$I_3 = \{0, 2\}$）。

试验的总样本量记为 N，其被划分为三个时期，各时期的样本量分别为 N_s、 $s = 1$、2，3。我们将患者相应的比例记为 $r_s = N_s/N$。在每个时期 s，患者被分配至试验组 $i \in I_s$，分配比例为 $p_{i、s}$，满足 $\sum_{i \in I_s} p_{i、s} = 1$ 对于$s = 1$、2、3。有关试验设计的示意图，请参见图 1 。

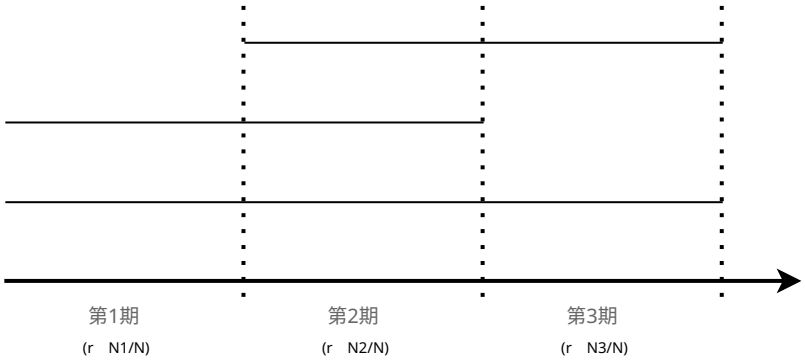


图1：包含两种有效治疗组和三个时期的平台试验。$p_{i,s}$ 表示时期 s 中患者分配至试验组 i 的分配比例（$s = 1$, 2,3）（$i = 0, 1, 2$），$r_s = N_s/N$表示时期 s中的患者比例，其中 N_s 和 N 分别是时期 s 和整个试验中的样本量。

令 y_j 表示患者 j 在治疗组 i_j（$j = 1, ..., N$, $i_j = 0, 1, 2$）上的观测值，其分布为$y_j \sim N(\mu_i, \sigma^2)$，其中假设 σ 已知，并且为简化起见，我们省略了均值中的下标 j。令 $\theta_i = \mu_i - \mu_0$ 表示治疗 i（$i = 1$, 2）的治疗效应，并考虑原假设 H_i： $\theta_i \leq 0$。

如果存在时间趋势（即治疗组中的均值随时间变化），且各时期的分配率发生变化，那么治疗组与对照组之间的简单均值差是治疗效应的有偏估计量。因此，我们使用按时期分层、能够调整潜在时间趋势的分层估计量 [22, 7, 23]。分层估计量如下所示

$$\widehat{\theta}_i \quad = \quad \sum_{s=i,i+1} w_{i,s} \cdot \hat{\theta}_{i,s} \tag{1}$$

ˆ其中 $\theta_{i,s} = \bar{y}_{i,s} - \bar{y}_{0,s}$ 是时期 s 中试验组 i 的治疗效应估计值（$i = 1$,2），其中 $\bar{y}_{i,s}$ 和 $\bar{y}_{0,s}$ 是时期 s 中试验组和对照组的样本均值，权重为

$$w_{1,s} = \frac{\frac{1}{\sigma^2_{1,s}}}{\frac{1}{\sigma^2_{1,1}} + \frac{1}{\sigma^2_{1,2}}} \quad \text{and} \quad w_{2,s} = \frac{\frac{1}{\sigma^2_{2,s}}}{\frac{1}{\sigma^2_{2,2}} + \frac{1}{\sigma^2_{2,3}}}, \tag{2}$$

其中 $\sigma^2_{i,s} = \text{Var}(\hat{\theta}_{i,s})$ 表示各时期估计值的方差，其定义为 $\sigma^2_{i,s} = \sigma^2(1/n_{i,s} + 1/n_{0,s})$。此权重选择使分层治疗效应估计量的方差最小化。因此，分层效应估计量的方差为：

$$\text{Var}(\widehat{\theta}_i) \quad = \quad \sum_{s=i,i+1} w^2_{i,s}\sigma^2_{i,s} = \frac{\sigma^2}{N} \cdot \left(r_i \frac{p_{i,i}p_{0,i}}{p_{i,i} + p_{0,i}} + r_{i+1} \frac{p_{i,i+1}p_{0,i+1}}{p_{i,i+1} + p_{0,i+1}} \right)^{-1}. \tag{3}$$

几点说明：（i）如果各时期的分配比例相等，则分层估计量等同于非分层估计量。（ii）如果上述分布假设成立，即不存在时间趋势，则方差的表达式（3）适用。然而，如上文所述，分层治疗效应

所使用的估计值在存在时间趋势时也仍然是无偏的。（iii）分层估计量（及相应的检验）对应于线性模型中的治疗效应估计量：

$$E(y_j) = \eta_1 + \theta_1 \cdot I(i_j = 1) + \theta_2 \cdot I(i_j = 2) + \tau_2 \cdot I(j \in (N_1 + 1, N_2]) \quad (4)$$
$$E(y_j) = \eta_2 + \theta_1 \cdot I(i_j = 1) + \theta_2 \cdot I(i_j = 2) + \tau_3 \cdot I(j \in (N_2 + 1, N]) \quad (5)$$

其中，第一个模型（用于检验 H_1）使用来自对照组以及治疗组 1 和 2 的第 1 和第 2 时期的观测值进行拟合；第二个模型（用于检验 H_2）则使用来自第 2 和第 3 时期的对照组以及治疗组 1 和 2 的观测值进行拟合。此处 τ_s 表示用于调整潜在时间趋势的时期效应。假设治疗效应在时间上保持恒定（不存在时间与治疗的交互作用）。

我们旨在最小化的最优性准则是各实验治疗组分层效应估计量的方差最大值。因此，在给定固定总体样本量 N 的情况下，我们旨在寻找能够使目标函数最小化的分配概率 $\mathbf{p} = (p_{0,1}, p_{1,1}, p_{0,2}, p_{1,2}, p_{2,2}, p_{0,3}, p_{2,3})$

$$\max(\mathrm{Var}(\hat{\theta}_1), \mathrm{Var}(\hat{\theta}_2)). \quad (6)$$

注意，如果两个实验组的预期效应大小相等，最小化该目标函数也将使最小个体检验效能最大化。此外，由于 N 仅是（3）中的缩放因子，最优分配不依赖于 N。

3 最优设计

We 推导出使目标函数（6）最小化的三种不同情形下的最优设计：

情况1：无约束优化。在此设定中，治疗2的进入时间（对应于 r_1）是一个由试验设计决定的设计参数，而非由外部因素规定，例如新治疗可纳入试验的时间。同样，本情形下，治疗2进入后至治疗1对应的子试验完成的时间 r_2也是一个可选择的设计参数。因此，我们对$\mathbf{p}$ 和 r_1, r_2 进行优化（r_3 则由 $r_3 = 1 - r_1 - r_2$给出）。

情形2：第1期固定样本量。我们固定 r_1，并对$\mathbf{p}$ 和 r_2进行优化。在这种情形下，组2的进入时间不参与优化。

情况3：三个时期的样本量均固定。除 r_1外，我们还固定 r_2（因此也固定 r_3）。因此，此情形对应于这样一种设计：r_1（即组2的进入时间）和组2的完成时间（由 $r_1 + r_2$给出）均预先设定，我们仅对$\mathbf{p}$ 进行优化。

在推导中，我们假设样本量为正实数，且估计量的方差（3）是样本量的可微函数。对于大样本量而言，这是一个合理的近似。推导在 Mathematica 中完成（参见补充材料C 节和 GitHub（https://github.com/MartaBofillRoig/Allocation）。在计算得到多个解的情况下，我们仅根据数值示例选择了那些得到介于 0 和 1 之间实数值的解。

此外，由于使用了分层检验统计量，时期1和3中的最优分配是等比分配，即，$p_{0,1} = p_{1,1} = p_{0,3} = p_{2,3} = 1/2$。这可以直接从方程（3）中看出：第1期的分配比率仅影响 $Var(\theta_1)$，并且由于$p_{0,1} = 1 - p_{1,1}$，因此$p_{1,1}p_{0,1}/(p_{1,1} + p_{0,1})$在$p_{1,1} = p_{0,1} = 1/2$时达到最大值。第3期的最优分配同样适用类似的论证。因此，仍需确定第2期的最优分配，并根据所考虑的情形，通过 r_s确定各时期之间的最优划分。

3.1 案例 1：不受限制的优化

在这种情况下，最优设计满足 $r_2 = 1$ (且 $r_1 = r_3 = 0$)，使得所有患者均在第2期招募。在该设计中，只有一个时期，效应估计值简化为非分层均值差。单时期设计是最优的，因为这样所有对照观测值都会被共享，并且

用于两种治疗效应估计，且采用非分层估计；在无时间趋势的模型假设下，这也会降低方差。由此形成的试验是一个经典的多臂试验，包含多个与单一对照组的比较 [15]。对于这种设计，众所周知，最优分配为 $p_{0,2} = 1/(1+\sqrt{2})$, $p_{1,2} = p_{2,2} = 1 - 1/\sqrt{2}$。

请注意，最优分配满足约束条件

$$Var(\widehat{\theta}_1) = Var(\widehat{\theta}_2). \tag{7}$$

这可通过以下论证得出：假设最优分配下的方差不相等，例如，$\widehat{\ }$ $\widehat{\ }$that $Var(\theta_1) < Var(\theta_2)$。那么，只要不等式仍然成立，就可以将一小部分样本量从治疗1转移到治疗2，进一步降低目标函数。这种调整会降低$Var(\theta_2)$，从而降低两个方差中的最大值。这与分配为最优分配的假设矛盾。

3.2 情形2：第1期固定样本量

假设第二种治疗进入平台试验的时间点已知。因此，第1期的大小 r_1是固定的，我们对（6）在 r_2 和$\mathbf{p}$中进行优化。如上所述，第1期和第3期的最优分配是等比分配。对于第2期的最优分配，我们区分以下情况：$r_1 > 1/2$，其中第1期大于总样本量的一半，因此对于所有分配， θ_2 的变异性大于 θ_1 的变异性；以及 $r_1 \leq 1/2$ 在这种情况下，在最优分配下两个估计值的方差相等。

如果 $r_1 > 1/2$，那么，对于所有分配（即使在试验组2进入后，所有观测值都分配给试验组2和^^对照组），我们有 $Var(\theta_2) > Var(\theta_1)$，因此在这种情况下，最优分配也不满足（7）。然而，由于目标函数是两个方差中的最大值，因此在这种情况下，如果所有患者 $j > N_1$ 均等地分配到治疗2和对照组，即对于 $p_{0,1} = p_{1,1} = 1/2$, $p_{0,3} = p_{2,3} = 1/2$，以及 $r_2 = 0$，目标函数达到最小值。这个最优解对应于两个连续进行的独立试验：在第一个时期，我们比较组1与对照组，不存在第二个时期；在第三个时期，我们使用剩余样本量比较组2与对照组。注意，所有仅包含两个时期且每个时期包含两个试验组的设计，即 $p_{0,2} = p_{2,2} = 1/2$, $p_{1,2} = 0$，其中 $0 \leq r_2 \leq 1 - r_1$ 和 $r_3 = 1 - r_1 - r_2$，都能使方差最小，因此也都是最优解。在这些设计中，第2和第3时期的分配比相同，并且第2时期（以及第3时期）的所有患者均等地分配到治疗2和对照组。

否则，如果 $r_1 \leq 1/2$，与情况1类似，最优设计满足效应估计量的方差相等（7）。此外，对于最优设计，我们有 $r_2 = 1 - r_1$ 以及 $r_3 = 0$。尽管这可以通过数值优化得到验证——见图3，其中绘制了相对于 r_2 两个方差中的最大值与独立试验相比的结果，并注意到最大方差降低出现在$r_1 + r_2 = 1$，但对此结果也有一种启发式论证：对于任意给定的三时期平台试验（其中r_1、r_2、$r_3 > 0$），我们可以定义一个相应的两时期平台试验，使每个试验组的样本量保持不变。具体而言，可以将第3期试验组 $i = 0$、2 中的观测值转移到第2期相应的试验组，使得 $r_3 = 0$。现在，与其将所有对照组患者分配在第2期和第3期，不如从第2期开始将其全部招募到第2期，这样，$\widehat{\ }$ $\widehat{\ }$$\theta_1$ 估计值中对照组的样本量增加，因此估计量的方差降低。此外，在这种设计下， θ_2 的方差不会$\widehat{\ }$增加，因为用于 θ_1 估计值的对照组观测值数量不变，并且由于 $r_3 = 0$，使用的是非分层估计量；在无时间趋势的模型假设下，其变异性低于分层估计量。

最优分配 $p_{0,2}$、 $p_{1,2}$ 和 $p_{2,2}$ 可通过数值方法获得，作为情况3的特殊情形，其中设置$r_2 = 1 - r_1$，如下所述。因此，最优设计是一个两时期试验，其中试验组2较晚进入，但两个试验组都在试验结束时完成。

3.3 情况3：三个时期的固定样本量

假设除了治疗2进入的时间点 r_1之外，第2期的患者人数 r_2也固定。对于第2期的最优分配，我们现在考虑三种情形。(i) 如果 $r_1 \geq 1/2$，如情形2所示，最优分配会将第1期之后的所有患者分配到治疗组2和对照组，且在两个组之间等比分配。例如，当$p_{0,1} = p_{1,1} = p_{0,2} = p_{2,2} = p_{0,3} = p_{2,3} = 1/2$

ˆ 且$p_{1,\ 2} = 0$。**(ii)** 如果 $r_1 + r_2 \leq 1/2$，那么对于所有分配，最大方差都是 θ_1 的方差，因此（如情形2所示），最优设计会将第2期的所有观测值分配到治疗1，使得$p_{0,\ 2} = p_{1,\ 2} = 1/2$，$p_{2,\ 2} = 0$。**(iii)** 另一方面，如果 $r_1 < 1/2$ 且 $r_1 + r_2 > 1/2$，按照情形2的论证可知，在最优分配下，两个治疗效应估计量的方差相等，即式（7）成立。为在此约束条件下进行优化，我们采用拉格朗日乘数法，可得解满足

$$p_{0,2} = \frac{1}{2(1-p_{2,2})} - p_{2,2} \tag{8}$$

$$\frac{r_2}{1-2r_1} = \frac{(1-p_{2,2})^3}{(2p_{2,2}-1)(p_{2,2}(p_{2,2}(p_{2,2}(2p_{2,2}(2p_{2,2}-7)+19)-15)+7)-2)} \tag{9}$$

现在，$p_{2,\ 2}$ 可通过方程（9）的数值解得到，而$p_{0,\ 2}$ 由方程（8）给出。由于分配比例之和为 1，因此也得到$p_{1,\ 2}$。注意，根据方程（9），最优解仅通过 r_1，r_2 依赖于 $r_2/(1-2r_1)$。

图2展示了不同 r_1下，第2期的最优分配概率 p_i,2, $i = 0, 1, 2$ 随 r_2 变化的情况。对照组的最优分配比 p_0,2 并非随 r_2 单调变化，而是在 $r_2 = 1 - 2r_1$ 处取得最小值，即 $r_1 = r_3$。对于这一特殊情形，我们可以推导出该优化问题的显式解。由于在此情形下，目标函数关于两个治疗组对称，因此可得 $Var(\theta_1,1) = Var(\theta_2,3)$。因此，为满足约束条件（7），还需要满足 $Var(\theta_1,2) = Var(\theta_2,2)$。然而，后者意味着第2期两个治疗组的分配比例必须相等，因此 $p_{1,2} = p_{2,2}$。此外，根据多对一设计的结果 [15], ，我们知道当分配比例为 $1:1:\sqrt{2}$ 时，方差最小，因此 $p_{0,2} = 1/(1+\sqrt{2})$ 且 $p_{1,2} = p_{2,2} = 1 - 1/\sqrt{2}$。将该解代入（9）也可验证这一点。

为了进一步展示论文中未涵盖的其他情形，我们开发了一个 Shiny应用（可通过以下网址访问：https://github.com/MartaBofillRoig/Allocation），可视化第2期各样本量对应的分配率。该应用还展示了最优方差随 r_2变化的情况。图3 展示了可在该应用中生成的图之一。下方展示了方差随 $r_2 = N_2/N$ 比例变化的情况，并与开展两个独立试验时的方差进行比较。可以观察到，随着 r_2，方差降幅会增大。

4 Opt使用非同期对照进行试验时的最优分配

假设我们还想使用非同期对照，将试验组2与对照组进行比较。为此，我们考虑由以下模型得到的治疗2治疗效应回归模型估计值

$$E(y_j) = \eta_0 + \sum_{i=1,2} \theta_i \cdot I(i_j = i) + \sum_{s=2,3} \tau_s \cdot I(j \in (N_{s-1}+1, N_s]), \tag{10}$$

我们基于第1、2和3期的所有观测数据拟合该模型。如果时间趋势对所有试验组的影响相同，且在模型尺度上呈加性，该模型就能提供无偏治疗效应估计量并控制第一类错误 [14]。对于治疗1，我们假设在治疗组1结束后评估疗效，这在平台试验中很常见。因此，我们不使用该模型的估计值，而仅使用第1和第2阶段治疗1组与对照组数据，根据（4）中定义的分层治疗效应估计量。

使用回归模型（10）纳入非同期对照意味着，组2相对于对照组的治疗效应由分层治疗效应估计量进行估计

$$\widetilde{\theta}_2 = \omega_{1,1}(\bar{y}_{1,1} - \bar{y}_{.,1}) + \omega_{1,2}(\bar{y}_{1,2} - \bar{y}_{.,2}) + \omega_{2,2}(\bar{y}_{2,2} - \bar{y}_{.,2}) + \omega_{2,3}(\bar{y}_{2,3} - \bar{y}_{.,3}), \tag{11}$$

其中，$\bar{y}_{.,\ s}$ 是每个时期的合并均值，而 $\omega_{i,\ s}$ 是权重，取决于样本量。因此，θ_2 的方差也可以表示为速率 **r** 和总样本量 N的函数。该方差为

$$\mathrm{Var}(\widetilde{\theta}_2) = \frac{\sigma^2}{N}\left(r_3 p_{2,3}(1-p_{2,3}) + r_2\left(p_{2,2}(1-p_{2,2}) - \frac{r_2 p_{1,2}^2 p_{2,2}^2}{r_1 p_{1,1}(1-p_{1,1}) + r_2 p_{1,2}(1-p_{1,2})}\right)\right)^{-1}. \tag{12}$$

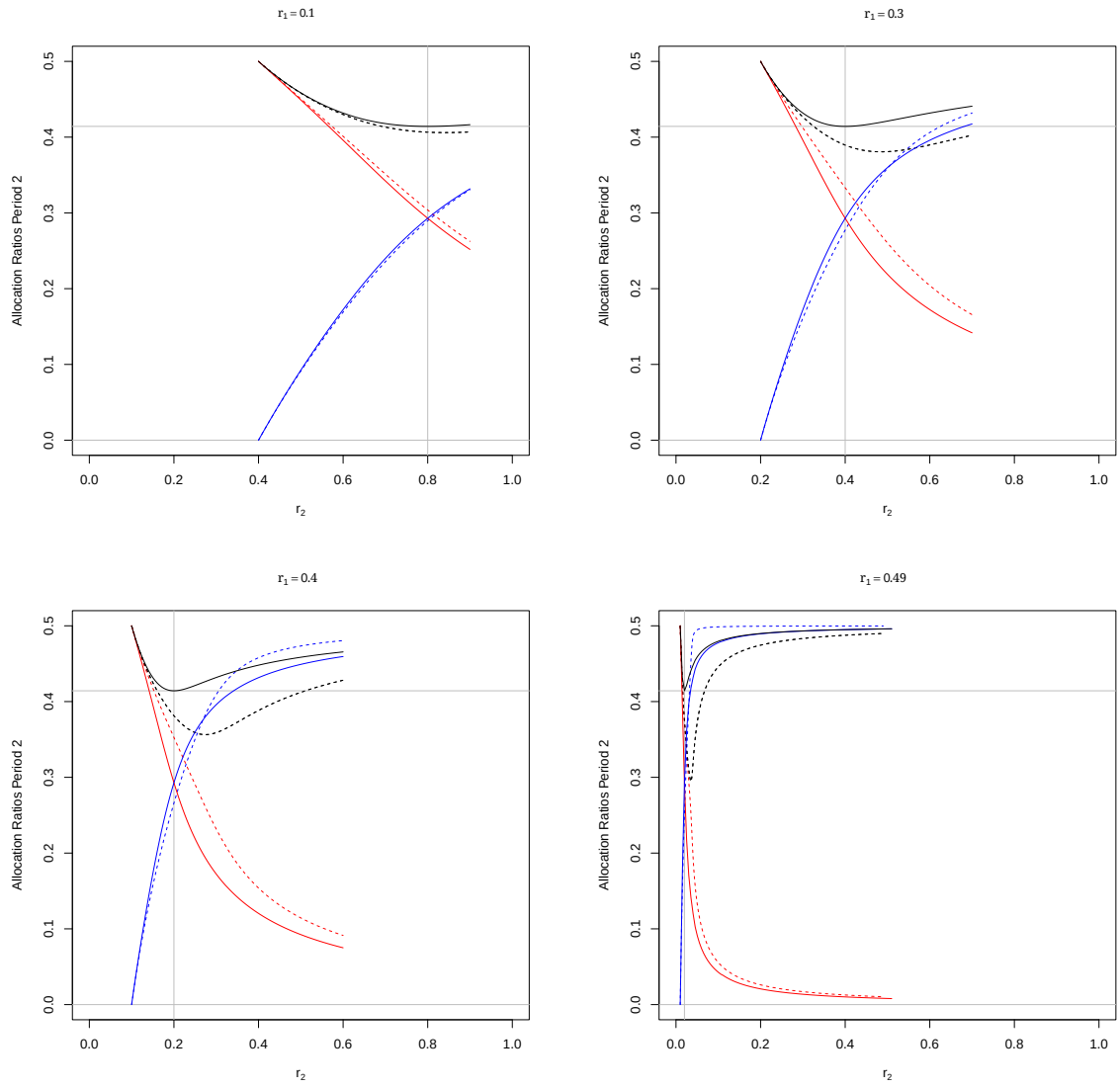
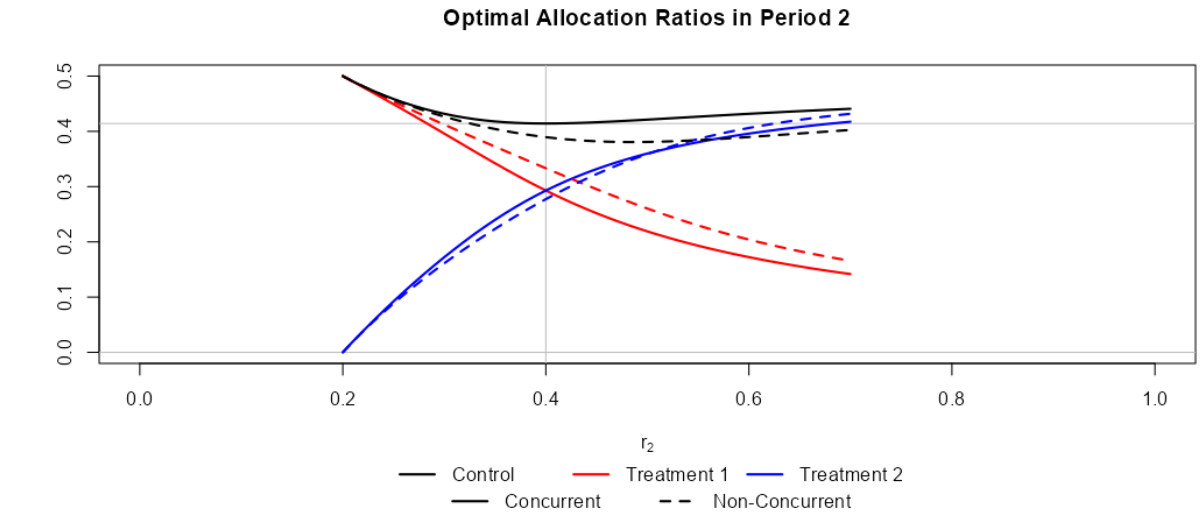


图2：第2期中最优分配概率$p_{i,\ 2}$，$i=0,\ 1,\ 2$作为 r_2和不同 r_1的函数，适用于如图1所示的三时期试验。黑线：$p_{0,\ 2}$，红线$p_{1,\ 2}$，蓝线$p_{2,\ 2}$。位于$r_2=1-2*r_1$的垂直线表示这样一种设定：治疗1和治疗2之间的等比分配是最优的。此时，对照组的最优分配比为$p_{0,\ 2}=1/(1+\sqrt{2})$（由上方灰线表示）。实线表示仅使用同期对照的试验中的最优分配（第3节），虚线表示使用同期对照和非同期对照的试验中的最优分配（第4节）。

推导过程及权重$\omega_{i,\ s}$的表达式见补充材料 A2节。对于组1，其治疗效应仅使用同期对照进行估计，因此治疗效应估计量及其方差分别由（1）和（3）给出。

$\widehat{\quad}$ $\widetilde{\quad}$与第 3 节一样，我们旨在最小化 max(Var(θ_1),Var(θ_2)) 在 $\mathbf{r}$ 中的方差最大值，并讨论无约束优化（情况1）下的最优分配、治疗2进入时间固定时的最优分配（情况2），以及治疗2进入时间和治疗1完成时间均已给定时的最优分配（情况3）。

注意，从（3）和（12）显然可知，对于所有 r_1, r_2, r_3 （因此也适用于所考虑的三种情况），第1期和第3期的最优分配均为等比分配，即 $p_{0,1}=p_{1,1}=p_{0,3}=p_{2,3}=1/2$。因此，



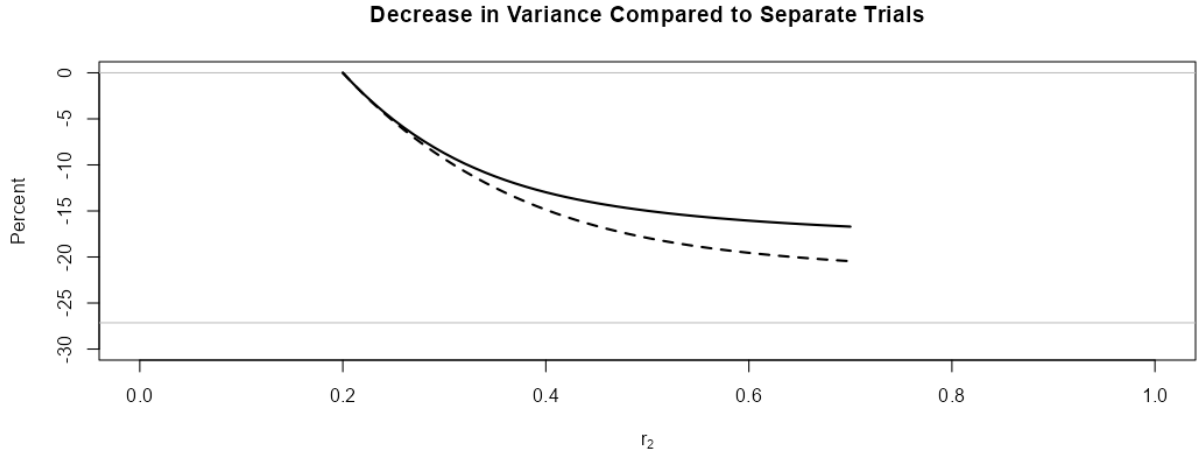


图3：第2期每个试验组的最优分配，以及与独立试验相比两种方差最大值的下降情况；试验设计仅使用同期对照（实线），以及同时使用同期对照和非同期对照（虚线）。

接下来只需确定这三种情况下第2期的最优分配比例。

4.1 案例 1：不受限制的优化

对于仅使用同期对照的设置，在组2进入平台的时间不受限制的情况下，最优分配率对应于一种多臂设计，其中所有治疗组同时开始和结束，因此不存在非同期对照。这是因为此时所有对照患者都用于对两个治疗组进行直接比较。然后，最优分配为 $1:1:\sqrt{2}$ 分配，如第 3节所述。

4.2 情形2：第1期固定样本量

假设我们旨在优化一种设计，其中试验组2进入的时间是给定的。因此，与仅使用同期对照的试验中的情形2（第3.2节）一样，我们在假设 r_1 固定的情况下进行优化。

我们考虑两种情况： $r_1 \geq 1/2$ 和 $r_1 < 1/2$。如果 $r_1 \geq 1/2$，如同期对照的情况，最优分配会将第1期之后的所有患者分配至治疗组2和对照组，并在这两个试验组间等比分配。例如，当$p_{0,\ 1} = p_{1,\ 1} = 1/2$，$p_{0,\ 3} = p_{2,\ 3} = 1/2$ 以及$p_{i,\ 2} = 0$，$i = 0,\ 1,\ 2$ 使得 $r_2 = 0$时，即可实现这一点。注意，该设计只有两个时期，且拟合模型（10）时不纳入时期效应 τ_2，因为在这种情况下没有数据可用于估计该因素。此外，非同期对照不会对治疗效应估计量作出贡献（只有权重$\omega_{2,\ 3}$ 在（11）中大于零），因为只有对照治疗同时存在于两个时期。因此，时期效应只能根据对照组数据估计；相应地，其他治疗组的估计值无法改善对照组治疗的估计值（以及治疗2的治疗效应估计值）。

为证明上述分配是最优的，注意到 $Var(\theta_2 = 0$ 和 $p_{0,3} = p_{2,3} = 1/2$ 时取最小值，前提是 r_1 保持固定；对于这种分配，方差 $Var(\theta_2)$ 不取决于第1期的分配比例。此外，由于 $r_1 \geq 1/2$，并假设第1期对照组与组1之间采用等比分配，我们有 $Var(\theta_1) \leq Var(\theta_2)$。因此，在使目标函数 $Var(\theta_2)$ 最小化的分配比下，治疗效应估计值方差的最大值就是治疗2的方差。由此可见，这一分配比也使目标函数最小化。

如果 $r_1 < 1/2$，如第3节中的情形2所示，最优设计满足 $r_2 = 1 - r_1$，因此得到一个两时期平台试验，其中治疗组1和治疗组2同时结束招募，且不存在第3期。虽然从图3中可以直接看出这一点，但也可以通过以下论证得到这一结论。首先注意，对于任意给定的三时期平台试验（其中 $r_2, r_3 > 0$），我们可以在两时期平台试验中实现每个试验组相同的样本量，只需将第3期的所有观测值转移到第2期，使得$r_3 = 0$。现在，在第1期之后，将对照组的所有观测值都安排在第2期招募，而不是将其分配到第2期和第3期，会增加用于估计 θ_1 的对照组样本量，从而降低其方差。此外，θ_2 的方差不会增加，因为治疗组2的同期对照数量不受影响，并且由于 $r_3 = 0$，此时模型（10）拟合时少用一个参数（不包含 τ_3）。

接下来需要确定由此得到的两时期平台试验在第2期的最优分配。在这种情况下，使用非同期对照估计治疗2的效应量（11）可写为

$$\widetilde{\theta}_2 \quad = \quad \hat{\theta}_{2,2} + \rho(\hat{\theta}_{1,1} - \hat{\theta}_{1,2}) \tag{13}$$

其中 $\rho = n_{0,\ 2}^{-1}/(n_{0,\ 1}^{-1} + n_{0,\ 2}^{-1} + n_{1,\ 1}^{-1} + n_{1\ 2,}^{-1})$，其方差可简化为：

$$\mathrm{Var}(\widetilde{\theta}_2) \quad = \quad \frac{\sigma^2}{N}\left(r_2 q_{2,2} - \frac{r_2^2 p_{1,2}^2 p_{2,2}^2}{r_1 q_{1,1} + r_2 q_{1,2}}\right)^{-1}, \tag{14}$$

其中 $q_{i,\ s} = p_{i,\ s}(1 - p_{i,\ s})$。

我们现在最小化max(Var(θ_1),Var(θ_2))，其中 Var(θ_1) 和 Var(θ_2) 分别由 (3) 和 (14) 定义。对于给定的 r_1 并假设 $r_3 = 0$ 最优分配下的方差相等，我们通过最小化 Var(θ_1)并令 $p_{01} = p_{11} = 1/2$，得到最优分配的显式表达式。第2期的分配比例公式为：

$$\begin{aligned} p_{22} \quad &= \quad 1 + \\ &\quad \frac{1}{4\sqrt{3}\sqrt{a(1-r_1)}}\left(\sqrt{-b} - \sqrt{4 + 8a + a^2 - 12(2+a)r_1 + 12r_1\sqrt{3}\sqrt{\frac{a^3(1-r_1)}{-b}} + 9r_1^2}\right) \\ p_{12} \quad &= \quad \left(1 - \sqrt{4r_1 p_{22}/(1-r_1) - r_1 + 4p_{22}^2/(1-r_1)^2 - 4p_{22}/(1-r_1) + 1} - r_1\right)/(2(1-r_1)), \end{aligned}$$

其中 $a = \sqrt[3]{9r_1(3(r_1-4)r_1+4) + 6\sqrt{3}\sqrt{r_1(16 - 9r_1(3(r_1-4)r_1+8))}} + 8$ 以及 $b = 6(a-4)r_1 + (a-2)^2 + 9r_1^2$。

图 4 展示了最优分配随 r_1 二者变化的情况，分别针对使用非同期对照（虚线）以及仅使用同期对照（实线）的试验。比较采用非同期对照和仅采用同期对照的最优设计在第2期的分配率可以看出，后者将更多患者分配至对照组。

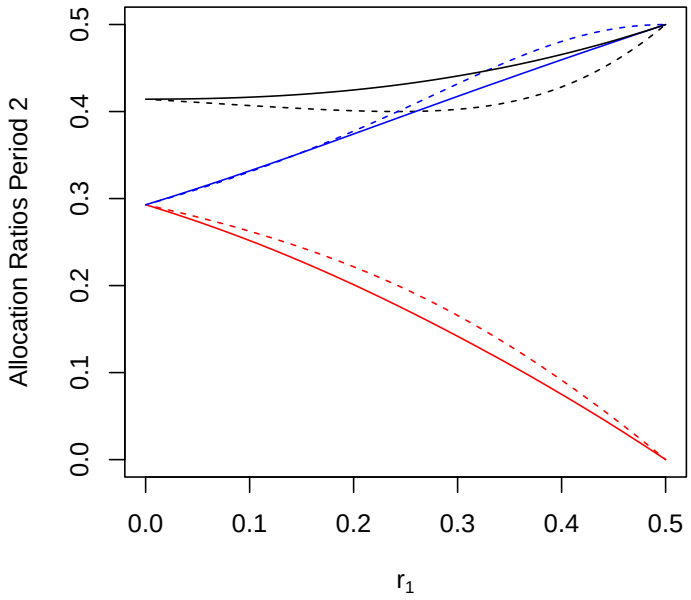


图4：第2期的最优分配概率 $r_{i,\ 2}/r_2,\ \ i\ =\ 0,\ 1$，作为 r_1 的函数，适用于包含两时期的试验（$r_3 = 0$）。黑色、红色和蓝色线条分别表示对照组、组1和组2的分配率。实线表示仅使用同期对照进行的分析，虚线表示使用同期对照和非同期对照进行的分析。

4.3 情况3：给定时期1和2的样本量

我们现在假设 $r_1 > 0$ 和 $r_2 < 1$ 是固定的（并未进行优化），对应于这样一种三时期平台试验：组2较晚进入，且组1先于组2结束（图1）。与同期对照的情况一样，我们区分3种情形：（i）若 $r_1 > 1/2$，如情形2所示，最优设计会将所有患者 $j > N_1$平均分配至治疗2和对照组，即对于 $p_{0、\ 1} = p_{1、\ 1} = p_{0、\ 2} = p_{2、}$ $_2 = p_{0、\ 3} = p_{2、\ 3} = 1/2$和 p_1，有 $_2 = 0$。（ii）与同期对照的情况一样，若 $r_1 + r_2 \leq 1/2$，则对于所有分配，最大方差都是 θ_1 的方差（纳入非同期对照只会降低 θ_2 的方差），因此最优设计会将第2期的所有观测值分配至治疗1。（iii）若 $r_1 < 1/2$ 和 $r_1 + r_2 > 1/2$，我们通过在固定 r_1 和 r_2 的条件下，对 p 中的 Var(θ_1) 求最小值，来最小化 $\widehat{\ }$ $\widetilde{\ }$ $\widehat{\ }$max(Var(θ_1), Var(θ_2))。在此情形下，最优分配下两个方差相等。由于我们无法在此情形下获得优化问题 $\widehat{\ }$ 的解析解，因此我们在方差相等的约束条件下，使用 Mathematica 函数求最小值或 r 包 nloptr [24]，采用用于非线性约束、基于梯度的优化的序列二次规划算法 [25]，对剩余自由变量 p_1,2,p_2,2 中的 Var(θ_1) 求最小值。见补充材料 C 节。第2期最优分配的数值解以虚线形式显示在图2中。正如预期，r_1 越大，采用非同期对照的设计与仅采用同期对照的设计之间的差异就越大，因为此时非同期对照组的规模更大。最优分配率的模式与仅使用同期对照的情形相似。不过，使用非同期对照时，分配至对照组的患者比例更低。此外，该比例可能低于分配至组1或组2的患者比例（而使用同期对照时不会出现这种情况）。

5 示例与模拟研究

我们通过一项针对原发性高胆固醇血症的II期安慰剂对照试验，说明平台试验中的最优分配 [26]。该试验旨在评估80 mg抗体阿托伐他汀联合SAR236553与单用阿托伐他汀相比的疗效。此外，研究还关注其他剂量和组合，尤其是考察10 mg阿托伐他汀联合SAR236553与单用阿托伐他汀相比的疗效。主要终点是计算得出的低密度脂蛋白胆固醇较基线的百分比变化。患者按1:1:1随机分配，分别接受80 mg阿托伐他汀联合SAR236553、10 mg阿托伐他汀联合SAR236553，或80 mg阿托伐他汀联合安慰剂。

我们重新审视该试验的设计，以讨论三种分配策略：等比分配（1:...:1）、 k 的平方根（1:...:$\sqrt{k}$）以及所提出的最优分配。我们假设总样本量与原试验相同，即 $N = 92$；对照组的平均反应和方差则按试验观察结果设定（即对照组均值为4.94，方差为1），并将实验治疗组的均值设为5.66、方差设为1。在多臂设计情境下，采用 k 的平方根分配可达到80%的检验效能和0.025的显著性水平。此外，我们根据组2进入试验和退出试验的时间，考虑了三种设计，即：

1. 仅包含一个时期的设计（即多臂设计），因此各时期的样本量 $N_1 = N$和 $N_2 = N_3 = 0$ 与情况1（B节3.1）相同。2. 包含两个时期的设计（组2较晚开始，但组1和组2同时结束），如情况2（B节3.2），假设第1期的样本量为 $N_1 = N/4$ ，第2期的样本量为 $N_2 = 3N/4$ 。3. 包含三个时期的设计（组2较晚开始，且在组1结束后才结束），如情况3（B节3.3），考虑两种情形： $N_1 = N_2 = N_3 = N/3$和 $N_1 = N/3$, $N_2 = 4N/9$ 以及 $N_3 = 2N/9$。

四舍五入后，例如，对于三时期设计，我们得到 $N_1 = N_3 = 31$和 $N_2 = 30$。我们仅考虑基于同期数据比较组别的分析。对于每种设计配置和分配策略，我们描述各时期和试验组的样本量。此外，我们比较每种治疗组与对照组比较的个体检验效能，并通过模拟 100000 次试验评估估计值的方差。主文稿中报告的是未假设存在时间趋势时的模拟结果。补充材料（B.3节）中给出了具有时间趋势的试验结果。

我们从标准的多臂设计（情况1）开始。在这种情况下，正如之前所讨论的，最优分配与 k 规则的根相一致（见补充材料中的表1）。在这两种设计中，将治疗组与对照组进行比较的检验效能相同，等于等比例分配和最优分配。在比较采用最优分配的设计与采用1:1分配的设计的检验效能时，我们可以看到，使用最优设计时检验效能有所提高，且置信区间（CIs）更窄（见表1）。然而，也应注意到，在本示例中，这一差异并不显著。

假设现在第二组在试验进行期间进入，但假定其与第一组同时结束。这种情况将导致两阶段设计。补充材料中的表2 展示了每个试验组和时期的样本量。我们可以观察到，采用最优分配和采用 k 规则的平方根的设计存在差异。最优策略在第二时期向第一组分配较少的患者，而向第二组分配较多的患者，同时在第一时期保持组1与对照组之间的等比分配，这与一比一分配和 k 分配的情况相同。在比较检验效能时，考虑到优化策略，结果符合预期：采用 1:1分配和 k 分配的平方根时，检验组1与对照组疗效的检验效能高于关于组2的比较检验效能（见表 1）。在最优分配策略下，两项治疗组与对照组比较的效能和效应估计值的标准误相同。由于我们最小化最大方差，可以看到最优分配下的最大检验效能较小。同样，最优设计的置信区间（CI）的（最大）宽度小于其他设计的 CI 最大宽度。

最后，考虑这样一种设计：组2在组1之后加入，且组1结束的时间固定在试验结束之前的某个时点。对于由此形成的三期试验，我们考虑两种情景。第一种情景假设时期1和3的总样本量相等。请注意，这也意味着组1和组2的总样本量相等。此时，第2期的最优分配为 k 分配的平方根。当增加第2期的样本量（使得 $r_3 < r_1$）时，这并非

表 1：各设计在不同分配策略下的检验效能。此处， r_1 和 r_2 分别表示分配至时期1和2的患者比例；“one”表示一比一分配，“opt”表示最优分配，“sqrt”表示 k 分配的平方根；“Power A_i”表示检验 A_i 与对照组相比时估计的检验效能（$i = 1$，2），“CI Width A_i”表示试验组 A_i 相对于对照组的治疗效应置信区间宽度。请注意，在单期设计以及 $N_1 = N_2 = N_3 = N/3$的三期设计中，最优分配与 k 的平方根一致。

设计	r_1	r_2	分配	检验效能 $A1$	检验效能 $A2$	CI 宽度 $A1$	CI 宽度 $A2$
1-时期	1.000	0.000	one	0.798	0.798	1.106	1.106
	1.000	0.000	opt (=sqrt)	0.805	0.805	1.100	1.100
2-时期	0.250	0.750	one	0.844	0.671	1.006	1.006
	0.250	0.750	opt	0.772	0.757	0.998	0.998
	0.250	0.750	sqrt	0.851	0.681	0.997	0.997
3 时期	0.337	0.326	one	0.720	0.722	1.026	1.151
	0.337	0.326	最优（=sqrt）	0.725	0.724	1.085	1.096
3时期	0.337	0.446	one	0.782	0.687	0.947	1.173
	0.337	0.446	opt	0.737	0.730	1.038	1.055
	0.337	0.446	sqrt	0.784	0.682	0.939	1.157

不再如此。此外，随着共享对照组的时期增加，采用最优设计时，较大的 r_2 （见表 1）。在两种 r_2选择下，最优设计的（最小）检验效能均高于采用 1:1 和平方根 k 分配策略时的最小检验效能。表2和表3列出了各分配策略所假定的每个试验组和时期的样本量。

我们还评估了不同分配策略下的第一类错误。在所有考虑的设计中，第一类错误均得到控制（见补充材料中的表5），即使存在时间趋势也是如此（见补充材料中的B节B.3）。不过，在后一种情况下，方差可能会略有偏离，因为时间趋势可能会增加治疗组的变异性。

表2：在组2较晚开始且在组1之后结束的三时期设计中，根据分配策略按试验组和时期划分的样本量分布，其中 $N_1 = N_2 = N_3 = N/3$。

	第1期	第2期	第3期
组2	0	10	16
组1	16	10	0
对照组	16	10	16

(a) 一比一

	第1期	第2期	第3期
组2	0	9	16
组1	16	9	0
对照组	16	12	16

(b) $\sqrt{k}$ 分配

	第1期	第2期	第3期
组2	0	9	16
组1	16	9	0
对照组	16	12	16

(c) 最优分配

表3：根据分配策略，在组2开始较晚且在组1之后结束的三时期设计中，每个试验组和时期的样本量分布，以及 $N_1 = N/3$, $N_2 = 2(N - N_1)/3$ 和$N_3 = (N - N_1)/3$。

	第1期	第2期	第3期
组2	0	14	10
组1	16	14	0
对照组	16	14	10

(a) 一比一

	第1期	第2期	第3期
组2	0	12	10
组1	16	12	0
对照组	16	17	10

(b) $\sqrt{k}$ allocation

	第1期	第2期	第3期
组2	0	16	10
组1	16	8	0
对照组	16	17	10

(c) 最优分配

6 讨论

我们推导出了平台试验的最优分配规则，以最小化治疗组与对照组比较中治疗效应估计量的最大方差。最高效的设计是多治疗组试验，其中所有治疗组同时开始并同时结束。然而，如果并非所有治疗组在试验开始时都可用，这种设计可能并不可行。例如，在假设某些治疗组在稍后的时间点进入试验的情况下，我们证明了在最优设计中，所有治疗组都会在平台试验结束时完成。但这通常同样不切实际。因此，我们研究了对治疗组进入和退出时间施加约束条件下的最优设计。

与早期研究不同，我们在进行优化时假设，用于比较治疗组与对照组疗效的分析已针对分类因素“时期”进行调整。这些时期由研究中没有试验组进入或退出的时间间隔界定。在这种情况下，建议采用调整后的分析，以避免时间趋势可能造成的偏倚。请注意，最优分配取决于所选的分析模型。

在本研究中，我们假设平台试验的总样本量已知。尽管总样本量在优化问题中仅是一个缩放因子，但这一假设对于此类试验可能并不现实。不过，也可以采用与优化分配率等效的策略：假设治疗效应相等，针对治疗效应估计值设定目标最低精度（对应于最大方差），并使试验总样本量最小化。为此，我们需要寻找总样本量 N，使相应最优设计的最低精度等于目标精度。由于优化后的最低精度关于 N 是单调的，因此只需进行简单的数值求根。

在临床试验中改变分配比，在应答适应性随机化的背景下一直存在争议 [27, 28]。主要担忧在于需要对潜在的时间趋势进行调整，这会导致统计效率低下。此外，对于平台试验，我们发现统计效率最高的设计是多试验组试验，其中分配比随时间保持不变。然而，如果无法让所有试验组同时开始并完成，而是有些试验组在之后才进入试验，或在平台试验结束前完成招募，那么改变分配比是最优的，即使对于那些会对时间趋势进行调整的分析方法也是如此。

在本稿中，我们在假设治疗2进入或离开平台的时间已知的情况下，对分配比进行了优化。然而，在许多现实情况下，这些时间在试验开始时可能是未知的。在由此得到的最优试验设计中，第1期的最优分配比始终为1:1随机分配，因此不依赖于 r_1 和 r_2。当治疗2进入平台且 r_2 确定治疗1应何时完成后，即可计算第2期的最优分配比。这一点对于包括非同期对照的分析以及仅包括同期对照的分析均成立。如果希望在实验治疗组之间采用等比分配，可以选择 r_2，使最优设计满足这一条件（见图2）。对于仅使用同期对照的分析，第2期的最优分配随后为$1:1:\sqrt{2}$ 分配。

我们的论文旨在加深对平台试验中最优分配原则的理解。为此，我们将重点放在包含两个试验组和一个共享对照组的试验设计上。对于包含两个以上试验组的平台试验，推导最优分配规则仍是一个开放问题，有待进一步研究。

7 补充材料

网络补充材料（包括治疗效应估计量方差的推导以及案例研究中的其他结果）随本文一并提供。用于复现结果的 Mathematica 和 R代码可在 https://github.com/MartaBofillRoig/Allocation 获取。

致谢

作者是欧盟以患者为中心的临床试验平台（EU-PEARL）的成员。EU-PEARL（欧盟以患者为中心的临床试验平台）项目已获得创新药物倡议（IMI）的资助。

2 根据编号为 853966的联合事业（JU）资助协议。该联合事业（JU）获得欧盟“地平线2020”研究与创新计划以及 EFPIA、儿童肿瘤基金会、全球结核病药物开发联盟非营利组织和 Springworks Therapeutics Inc. 的支持。本出版物反映作者的观点。对于可能对其中所含信息作出的任何使用，IMI、欧盟、EFPIA 或任何关联合作伙伴均不承担责任。

参考文献

[1] Scott M Berry、Jason T Connor 和 Roger J Lewis。《平台试验：评估多种治疗的高效策略》。Jama，313(16):1619–1620，2015。[2] Benjamin R. Saville 和 Scott M. Berry。《平台临床试验的效率：未来展望》。Clinical Trials，13(3):358–366，2016年6月。ISSN 1740-7745。doi: 10.1177/1740774515626362。URL http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1740774515626362。[3] Janet Woodcock 和 Lisa M LaVange。《用于研究多种疗法、多种疾病或两者的主方案》。New England Journal of Medicine，377(1):62–70，2017年7月。ISSN 0028-4793。doi: 10.1056/NEJMra1510062。URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28679092http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1510062。[4] Elias Laurin Meyer、Peter Mesenbrink、Cornelia Dunger-Baldauf、Hans-J¨urgen F¨ulle、Ekkehard Glimm、Yuhan Li、Martin Posch 和 Franz K¨onig。《主方案临床试验设计的演变：系统性文献综述》。Clinical Therapeutics，42(7):1330–1360，2020年7月。ISSN 01492918。doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.010。URL https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/S0149291820302447。[5] Douglas G Altman 和 J Patrick Royston。《时间的隐性影响》。Statistics in medicine，7(6): 629–637，1988。[6] Kenneth A Getz 和 Rafael A Campo。《试验观察：临床试验设计复杂性的趋势》。Nature Reviews Drug Discovery，16(5):307–308，2017。[7] Stephen Senn。《Hans van houwelingen 与总结的艺术》。Biometrical Journal，52(1):85–94，2010。[8] Steven A Julious 和 Sue-Jane Wang。《间接比较的偏倚有多大，尤其是在对照试验中跨时期进行比较时？》。Drug Information Journal，42(6):625–633，2008。[9] Christopher Jennison 和 Bruce W Turnbull。《临床试验中的群序贯方法及其应用》。CRC Press，1999。[10] Richard Simon 和 Noah Robin Simon。《使用随机化检验，在响应自适应和协变量自适应随机化中控制 I 类错误》。Statistics & Probability Letters，81(7):767–772，2011年7月。ISSN 01677152。doi: 10.1016/j.spl.2010.12.018。URL http://dx.doi.org/10.1016/j.spl.2010.12.018https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167715210003688。[11] Rajeshwari Sridhara、Olga Marchenko、Qi Jiang、Richard Pazdur、Martin Posch、Scott Berry、Marc Theoret、Yuan Li Shen、Thomas Gwise、Lorenzo Hess、Andrew Raven、Khadija Rantell、Kit Roes、Richard Simon、Mary Redman、Yuan Ji 和 Cindy Lu。《肿瘤学试验主方案中非同期共同对照的使用：美国统计学会生物制药分会公开论坛讨论报告》。Statistics in Biopharmaceutical Research，0(0):1–5，2021年7月。ISSN 1946-6315。doi: 10.1080/19466315.2021.1938204。URL https://doi.org/10.1080/19466315.2021.1938204https: // www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19466315.2021.1938204。[12] Kim May Lee、Louise C Brown、Thomas Jaki、Nigel Stallard 和 James Wason。《在进行中的临床试验中添加新试验组时的统计考量：潜在优势与注意事项》。Trials，22(1):203，2021年12月。ISSN 1745-6215。doi: 10.1186/s13063-021-05150-7。URL https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-021-05150-7。

[13] Benjamin R Saville、Donald A Berry、Nicholas S Berry、Kert Viele 和 Scott M Berry。《贝叶斯时间机器：处理多试验组平台试验中的时间漂移》。Clinical Trials，page 174077452211120，2022年8月。ISSN 1740-7745。doi: 10.1177/17407745221112013。URL http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17407745221112013。[14] Marta Bofill Roig、Pavla Krotka、Carl-Fredrik Burman、Ekkehard Glimm、Stefan M Gold、Katharina Hees、Peter Jacko、Franz Koenig、Dominic Magirr、Peter Mesenbrink 等。《在采用非同期对照组的平台试验中进行基于模型的时间趋势调整》。BMC medical research methodology，22(1): 1–16，2022。[15] Charles W Dunnett。《一种将多种治疗组与对照组进行比较的多重比较程序》。Journal of the American Statistical Association，50(272):1096–1121，1955。[16] Dena R. Cohen、Susan Todd、Walter M. Gregory 和 Julia M. Brown。《在进行中的临床试验中添加治疗组：方法学与实践综述》。Trials，16(1):179，2015年12月。ISSN 1745-6215。doi: 10.1186/s13063-015-0697-y。[17] Babak Choodari-Oskooei、Daniel J. Bratton、Melissa R. Gannon、Angela M. Meade、Matthew R. Sydes 和 Mahesh K.B. Parmar。《向随机临床试验中添加新的试验组：对错误率的影响》。Clinical Trials，17(3):273–284，2020年6月。ISSN 1740-7745。doi: 10.1177/1740774520904346。URL http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1740774520904346。[18] Jordan J. Elm、Yuko Y. Palesch、Gary G. Koch、Vanessa Hinson、Bernard Ravina 和 Wenle Zhao。《在进行中的临床试验中期添加治疗组的灵活分析方法》。Journal of Biopharmaceutical Statistics，22(4):758–772，2012年7月。ISSN 1054-3406。doi: 10.1080/10543406. 2010.528103。URL https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10543406.2010.528103。[19] Yixin Ren、Xiaoyun Li 和 Cong Chen。《允许在试验中期添加一个治疗组的 III 期伞式试验的统计考量》。Contemporary Clinical Trials，109(August):106538，2021年10月。ISSN 15517144。doi: 10.1016/j.cct.2021.106538。URL https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106538https: //linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551714421002743。[20] Maxine Bennett 和 Adrian P. Mander。《在进行中的临床试验中添加治疗组的设计》。Trials，21(1):251，2020年12月。ISSN 1745-6215。doi: 10.1186/s13063-020-4073-1。URL https: //trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-4073-1。[21] Haitao Pan、Xiaomeng Yuan 和 Jingjing Ye。《在试验期间添加新试验组的最优双时期多试验组平台设计》。The New England Journal of Statistics in Data Science，pages 1–18，2022。ISSN 2693-7166。doi: 10.51387/22-NEJSDS15。[22] Christopher Jennison 和 Bruce W. Turnbull。《临床试验中的群序贯方法及其应用》。Chapman and Hall/CRC，1999年9月。ISBN 9780367805326。doi: 10.1201/9780367805326。URL https://www.taylorfrancis.com/books/9781584888581。[23] Stephen Senn。《Meta 的多种模式》。Drug Information Journal，34(2):535–549，2000。[24] Jelmer Ypma、Steven G. Johnson 和 Aymeric Stamm。《nloptr：nlopt 的 R 接口》，2022。R 软件包版本 2.0.3。[25] Dieter Kraft。《用于序列二次规划的软件包》。Forschungsbericht- Deutsche Forschungs- und Versuchsanstalt fur Luft- und Raumfahrt，1988。[26] Eli M Roth、James M McKenney、Corinne Hanotin、Gaelle Asset 和 Evan A Stein。《原发性高胆固醇血症中阿托伐他汀单用或联合抗 PCSK9 抗体治疗》。New England Journal of Medicine，367(20):1891–1900，2012。[27] Edward L Korn 和 Boris Freidlin。《响应自适应随机化中的时间趋势：效率低下不可避免》。Clinical Trials，19(2):158–161，2022年4月。ISSN 1740-7745。doi: 10.1177/17407745211065762。URL http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17407745211065762。

[28] Michael Proschan 和 Scott Evans。不要屈服于响应自适应随机化的诱惑。《临床传染病》，71(11):3002–3004，2020。

...

《平台试验中的最优分配策略》补充材料

Marta Bofill Roig[1], Ekkehard Glimm[2], TobiasMielke[3], 和 Martin Posch*[1]1维也纳医科大学医学数据科学中心医学统计学部，维也纳2诺华制药股份公司高级方法学与数据科学部，巴塞尔3杨森-西拉格有限公司统计与决策科学部

目录

A 方差推导 2

A.1 仅使用同期对照的效应估计量的方差.2 A.2 使用同期和非同期对照的效应估计量的方差.2 A.2.1 使用同期和非同期对照的效应估计量.3 A.2.2 两时期试验.4 A.2.3 三期试验.5

B 附加模拟结果 **5**

B.1 各时期和试验组的样本量.5 B.2 原假设下的结果.6 B.3 具有时间趋势的试验结果.6

C Mathematica 文件 **7**

*martin.posch@meduniwien.ac.at

在本补充材料中，我们提供了方差估计量的计算（A节）以及有关模拟研究的其他结果（B节）。用于复现结果的Mathematica和R代码可在https://github.com/MartaBofillRoig/Allocation获取。不过，为方便读者，我们还在本文档末尾附上了Mathematica文件。

A 方差推导

采用文章第2节中的相同记号，并令 $n_{i,\ s}$，$i=0$，1，2，$s=1$，2，3 表示平台试验设计中试验组 i 在时期 s 的样本量。

A.1 仅使用同期对照的效应估计量方差

考虑以下形式的分时期治疗效应估计量

$$\widehat{\theta}_i \quad = \quad \sum_{s=i,i+1} w_{i,s} \cdot \hat{\theta}_{i,s}$$

ˆ其中 $\theta_{i,\ s} = \bar{y}_{i,\ s} - \bar{y}_{0,\ s}$ 是时期 s 试验组 i （$i=1$，2）的治疗效应估计值，其中 $\bar{y}_{i,\ s}$ 和 $\bar{y}_{0,\ s}$ 分别是实验组和对照组在时期 s 的样本均值，权重定义如下

$$w_{1,s} = \frac{\frac{1}{\sigma^2_{1,s}}}{\frac{1}{\sigma^2_{1,1}} + \frac{1}{\sigma^2_{1,2}}} \quad \text{and} \quad w_{2,s} = \frac{\frac{1}{\sigma^2_{2,s}}}{\frac{1}{\sigma^2_{2,2}} + \frac{1}{\sigma^2_{2,3}}}, \tag{1.a}$$

其中 $\sigma^2_{i,\ s} = \text{Var}(\hat{\theta}_{i,\ s})$ 表示各时期估计值的方差，且其定义为 $\sigma^2_{i,\ s} = \sigma^2(1/n_{i,\ s} + 1/n_{0,\ s})$。

然后，估计量的方差为：

$$\begin{aligned}
\text{Var}(\widehat{\theta}_i) \quad &= \quad \sum_{s=i,i+1} w^2_{i,s}\sigma^2_{i,s} = \sum_{s=i,i+1} \left(\frac{\frac{1}{\sigma^2_{i,s}}}{\frac{1}{\sigma^2_{i,i}} + \frac{1}{\sigma^2_{i,i+1}}} \right)^2 \sigma^2_{i,s} = \sum_{s=i,i+1} \frac{\frac{1}{\sigma^2_{i,s}}}{\left(\frac{1}{\sigma^2_{i,i}} + \frac{1}{\sigma^2_{i,i+1}} \right)^2} = \frac{1}{\frac{1}{\sigma^2_{i,i}} + \frac{1}{\sigma^2_{i,i+1}}} \\
&= \quad \sigma^2 \cdot \left(\frac{1}{\frac{1}{n_{i,i}} + \frac{1}{n_{0,i}}} + \frac{1}{\frac{1}{n_{i,i+1}} + \frac{1}{n_{0,i+1}}} \right)^{-1} = \sigma^2 \cdot \left(\frac{n_{i,i}n_{0,i}}{n_{i,i} + n_{0,i}} + \frac{n_{i,i+1}n_{0,i+1}}{n_{i,i+1} + n_{0,i+1}} \right)^{-1} \\
&= \quad \frac{\sigma^2}{N} \cdot \left(r_i \frac{p_{i,i}p_{0,i}}{p_{i,i} + p_{0,i}} + r_{i+1} \frac{p_{i,i+1}p_{0,i+1}}{p_{i,i+1} + p_{0,i+1}} \right)^{-1}.
\end{aligned}$$

作为 $p_{i,s} = \frac{n_i}{r_s N_s}$ 和 $r_s = \frac{N_s}{N}$.

A.2 使用同期和非同期对照的效应估计量的方差

在本节中，我们首先推导使用同期对照和非同期对照的效应估计量表达式，然后给出方差表达式。请注意，在下文中，组1的治疗效应估计量和组2一样，也同时使用同期对照和非同期对照。不过，对于组1而言，非同期对照是指在第3期被分配至对照组的患者。就本文的最优分配而言，我们只关注组2的估计量，但为完整起见，这里给出组1估计量的表达式。

在A.2.1节中，我们推导了同时利用非同期对照和同期对照时估计量及其相应方差的表达式。在A.2.2节和A.2.3节中，我们分别给出了具有两时期和三时期的平台试验这一特殊情形下的表达式。后续各节给出的表达式正是我们在手稿第4节中所使用的表达式。

A.2.1 使用同期对照和非同期对照的效果估计量

我们假设线性模型 $E(\mathbf{y}) = \boldsymbol{X}\boldsymbol{\theta}$ 其中 $\boldsymbol{\theta} = (\mu_1, \mu_2, \mu_3, \theta_1, \theta_2)'$ 是具有基线分阶段响应 μ_s 和治疗效应 θ_i的参数向量。 $\boldsymbol{X}$ 是设计矩阵，而$\mathbf{y}$ 是具有常数方差 σ^2 的独立观测值向量（不失一般性， $\sigma = 1$）。

高斯-马尔可夫（最佳线性无偏）估计量 $\boldsymbol{\theta}$ 是 $\hat{\boldsymbol{\theta}} = (\boldsymbol{X}'\boldsymbol{X})^{-1}\boldsymbol{X}'\mathbf{y}$。它是最佳线性无偏 $\tilde{}$ $\tilde{}$ $\tilde{\hat{}}$，意味着对于任何其他估计值 $\tilde{\boldsymbol{\theta}} = \boldsymbol{A}\boldsymbol{y}$，若 $E(\tilde{\boldsymbol{\theta}}) = \boldsymbol{\theta}$，则 $Cov(\tilde{\boldsymbol{\theta}}) - Cov(\hat{\boldsymbol{\theta}})$是半正定的$\hat{}$，这进而意味着 $\boldsymbol{\theta}$ 的任何分量的方差在这些无偏线性估计值中达到最小值。我们有 $Cov(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = \sigma^2(\boldsymbol{X}'\boldsymbol{X})^{-1}$。

在这里的特定情况下，设计矩阵为

$$\boldsymbol{X} = \begin{pmatrix} \mathbf{1}_{n_{0,1}} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{1}_{n_{1,1}} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{1,1}} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{0,2}} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{1,2}} & \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{1,2}} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{2,2}} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{2,2}} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{0,3}} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{2,3}} & \mathbf{0} & \mathbf{1}_{n_{2,3}} \end{pmatrix}$$

其中 $\mathbf{1}_x$ 表示由 x 个 1 组成的向量。因此,

$$\boldsymbol{X}'\boldsymbol{X} = \begin{pmatrix} N_1 & 0 & 0 & n_{1,1} & 0 \\ 0 & N_2 & 0 & n_{1,2} & n_{2,2} \\ 0 & 0 & N_3 & 0 & n_{2,3} \\ n_{11} & n_{1,2} & 0 & n_{1,1}+n_{1,2} & 0 \\ 0 & n_{2,2} & n_{2,3} & 0 & n_{2,2}+n_{2,3} \end{pmatrix}$$

其中， N_s 是每个时期的样本量，即 $N_1 = n_{0,1} + n_{1,1}$, $N_2 = n_{0,2} + n_{1,2} + n_{2,2}$, $N_3 = n_{0,3} + n_{2,3}$。这里可以使用分块矩阵求逆的技术。如果我们写成

$$\boldsymbol{A} = \begin{pmatrix} N_1 & 0 & 0 \\ 0 & N_2 & 0 \\ 0 & 0 & N_3 \end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{C} = \begin{pmatrix} n_{1,1}+n_{1,2} & 0 \\ 0 & n_{2,2}+n_{2,3} \end{pmatrix},$$

and

$$\boldsymbol{B} = \begin{pmatrix} n_{1,1} & 0 \\ n_{1,2} & n_{2,2} \\ 0 & n_{2,3} \end{pmatrix},$$

然后，通过这种方法，我们得到

$$cov(\widetilde{\theta}_1, \widetilde{\theta}_2) = \left(\boldsymbol{C} - \boldsymbol{B}'\boldsymbol{A}^{-1}\boldsymbol{B}\right)^{-1} = f^{-1} \cdot \begin{pmatrix} n_{2,2}+n_{2,3} - \frac{n_{2,2}^2}{N_2} - \frac{n_{2,3}^2}{N_3} & \frac{n_{1,2}n_{2,2}}{N_2} \\ \frac{n_{1,2}n_{2,2}}{N_2} & n_{1,1}+n_{1,2} - \frac{n_{1,1}^2}{N_1} - \frac{n_{1,2}^2}{N_2} \end{pmatrix} \quad (1.b)$$

其中 $f = \left(n_{1,1}+n_{1,2} - \underline{\frac{n_{1,1}^2}{N_1}} - \underline{\frac{n_{1,2}^2}{N_2}}\right) \cdot \left(n_{2,2}+n_{2,3} - \underline{\frac{n_{2,2}^2}{N_2}} - \underline{\frac{n_{2,3}^2}{N_3}}\right) - \left(\underline{\frac{n_{1,2}n_{2,2}}{N_2}}\right)^2$。

关于点估计值，可以简化为

$$\begin{pmatrix} \widetilde{\theta}_1 \\ \widetilde{\theta}_2 \end{pmatrix} = \left(\boldsymbol{C} - \boldsymbol{B}'\boldsymbol{A}^{-1}\boldsymbol{B}\right)^{-1} \left(-\boldsymbol{B}'\boldsymbol{A}^{-1} \vdots \boldsymbol{I}_2\right) \begin{pmatrix} N_1\bar{y}_{\cdot,1} \\ N_2\bar{y}_{\cdot,2} \\ N_3\bar{y}_{\cdot,3} \\ n_{1,1}\bar{y}_{1,1} + n_{1,2}\bar{y}_{1,2} \\ n_{2,2}\bar{y}_{2,2} + n_{1,2}\bar{y}_{2,3} \end{pmatrix} = \quad (1.c)$$

$$\left(\boldsymbol{C} - \boldsymbol{B}'\boldsymbol{A}^{-1}\boldsymbol{B}\right)^{-1} \begin{pmatrix} n_{1,1}(\bar{y}_{1,1} - \bar{y}_{\cdot,1}) + n_{1,2}(\bar{y}_{1,2} - \bar{y}_{\cdot,2}) \\ n_{2,2}(\bar{y}_{2,2} - \bar{y}_{\cdot,2}) + n_{2,3}(\bar{y}_{2,3} - \bar{y}_{\cdot,3}) \end{pmatrix}$$

其中 $\bar{y}_{i,s}$ 是每个试验组和时期的合并均值，而 $\bar{y}_{\cdot,s}$ 是每个时期的合并均值。不过请注意，$\widetilde{\theta}_i$ 通常不能表示为各阶段治疗效应对比的加权平均值，即 $\sum_{i=1}^{2}\sum_{s=1}^{3} w_{i,s}\cdot(\bar{y}_{i,s}-\bar{y}_{0,s})$。

我们仅关注治疗2的治疗效应估计量，因为非同期对照用于该试验组。现在假设 $N_s = r_s N$ 是时期 s 的样本量，且$r_{i,s} = \frac{n_{i\cdot}}{N}$ 是组 $i=0$、1、2中时期 s 的患者占所有患者的比例，使得 $r_s = \sum_{i\in I_s} r_{i,s}$ 且$\sum r_1 + r_2 + r_3 = 1$。$\mathrm{Var}(\theta_1)$ 和 $\mathrm{Var}(\theta_2)$ 是式（1.b）对角线上的元素。采用这一记号，方差可写为

$$\mathrm{Var}(\widetilde{\theta}_2) = \frac{r_1 p_{1,1}\left(1-p_{1,1}\right) + r_2 p_{1,2}\left(1-p_{1,2}\right)}{\left(r_1 p_{1,1}\left(1-p_{1,1}\right) + r_2 p_{1,2}\left(1-p_{1,2}\right)\right)\left(r_3 p_{2,3}\left(1-p_{2,3}\right) + r_2 p_{2,2}\left(1-p_{2,2}\right)\right) - r_2^2 p_{1,2}^2 p_{2,2}^2}\cdot\frac{1}{N} \quad (1.\mathrm{d})$$

其中 $p_{i,s} = \frac{r_i}{r_s}$ 是时期 s治疗组 i 中的患者比例。

$\widetilde{}$我们假设 r_1 为固定值。最小化 $\mathrm{Var}(\theta_i)$ 等价于最大化 $\mathrm{Var}(\theta_i)^{-1}$。记$q_{js} = p_{js}(1-p_{js})$，可得

$$\mathrm{Var}(\widetilde{\theta}_2)^{-1} \propto r_3 q_{23} + r_2 q_{22} - \frac{r_2^2 p_{12}^2 p_{22}^2}{r_1 q_{11} + r_2 q_{12}}. \quad (1.\mathrm{e})$$

A.2.2 两时期试验

考虑一个两时期试验，其中组2较晚进入，并与组1同时结束，如论文的图3所示。此时，使用非同期对照的治疗2的治疗效应估计量可写为

$$\widetilde{\theta}_2 \;=\; \hat{\theta}_{2,2} + \rho(\hat{\theta}_{1,1} - \hat{\theta}_{1,2})$$

其中

$$\rho \;=\; \frac{\frac{1}{n_{0,2}}}{\frac{1}{n_{0,1}}+\frac{1}{n_{0,2}}+\frac{1}{n_{1,1}}+\frac{1}{n_{1,2}}}$$

$\widetilde{}$该估计量 θ_2 的方差为

$$\begin{aligned}
\mathrm{Var}(\tilde{\theta}_2) &= \mathrm{Var}(\hat{\theta}_{2,2}) + \rho^2\mathrm{Var}(\hat{\theta}_{1,1}) + \rho^2\mathrm{Var}(\hat{\theta}_{1,2}) - 2\rho\mathrm{Cov}(\hat{\theta}_{2,2},\hat{\theta}_{1,2}) = \sigma_{2,2}^2 + \rho^2(\sigma_{1,1}^2+\sigma_{1,2}^2) - 2\rho\frac{\sigma^2}{n_{0,2}} \\
&= \sigma^2\left(\frac{1}{n_{2,2}}+\frac{1}{n_{0,2}}\right) - 2\rho\sigma^2\frac{1}{n_{0,2}} + \rho^2\sigma^2\left(\frac{1}{n_{1,1}}+\frac{1}{n_{0,1}}+\frac{1}{n_{1,2}}+\frac{1}{n_{0,2}}\right) \\
&= \sigma^2\left(\frac{1}{n_{2,2}}+\frac{1}{n_{0,2}}\right) - 2\sigma^2\cdot\frac{\left(\frac{1}{n_{0,2}}\right)^2}{\frac{1}{n_{0,1}}+\frac{1}{n_{0,2}}+\frac{1}{n_{1,1}}+\frac{1}{n_{1,2}}} + \sigma^2\cdot\frac{\left(\frac{1}{n_{0,2}}\right)^2}{\frac{1}{n_{0,1}}+\frac{1}{n_{0,2}}+\frac{1}{n_{1,1}}+\frac{1}{n_{1,2}}} \\
&= \sigma^2\left(\frac{1}{n_{2,2}}+\frac{1}{n_{0,2}} - \frac{\left(\frac{1}{n_{0,2}}\right)^2}{\frac{1}{n_{0,1}}+\frac{1}{n_{0,2}}+\frac{1}{n_{1,1}}+\frac{1}{n_{1,2}}}\right)
\end{aligned}$$

考虑到 $p_{i,s} = \frac{n_{i\cdot}}{r_s N_s}$，则：——

$$\mathrm{Var}(\tilde{\theta}_2) \;=\; \frac{\sigma^2}{N}\left(r_2 q_{2,2} - \frac{r_2^2 p_{1,2}^2 p_{2,2}^2}{r_1 q_{1,1} + r_2 q_{1,2}}\right)^{-1} \quad (1.\mathrm{f})$$

A.2.3 三期试验

现在假设有一个三时期平台试验，其中组2较晚进入，且组1在组2结束之前结束（示例请参见论文中的图1）。使用基于模型的方法比较组2与对照组时，治疗效应估计量为

$$\widetilde{\theta}_2 \quad = \quad \omega_{1,1}(\hat{y}_{1,1} - \hat{y}_{.,1}) + \omega_{1,2}(\hat{y}_{1,2} - \hat{y}_{.,2}) + \omega_{2,2}(\hat{y}_{2,2} - \hat{y}_{.,2}) + \omega_{2,3}(\hat{y}_{2,3} - \hat{y}_{.,3}) \tag{1.g}$$

其中$\hat{y}_{.,s}$是每个时期的合并均值，其中$\omega_{i,s}$由下式给出：

$$\begin{aligned}
\omega_{1,1} \quad &= \quad \Big(n_{1,1}(n_{0,1}+n_{1,1})n_{1,2}n_{2,2}(n_{0,3}+n_{2,3})\Big)\cdot\Big(n_{1,1}n_{1,2}(n_{0,2}n_{0,3}n_{2,2}+n_{0,3}n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,2}(n_{0,3}+n_{2,2})n_{2,3}) \\
&\quad +n_{0,1}(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}+n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+n_{0,3}(n_{1,1}+n_{1,2})n_{2,2})n_{2,3} \\
&\quad +n_{0,2}(n_{1,1}+n_{1,2})(n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,3}(n_{2,2}+n_{2,3})))\Big)^{-1} \\
\omega_{1,2} \quad &= \quad \Big((n_{0,1}+n_{1,1})n_{1,2}^2n_{2,2}(n_{0,3}+n_{2,3})\Big)\cdot\Big(n_{1,1}n_{1,2}(n_{0,2}n_{0,3}n_{2,2}+n_{0,3}n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,2}(n_{0,3}+n_{2,2})n_{2,3})+ \\
&\quad +n_{0,1}(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}+n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+n_{0,3}(n_{1,1}+n_{1,2})n_{2,2})n_{2,3} \\
&\quad +n_{0,2}(n_{1,1}+n_{1,2})(n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,3}(n_{2,2}+n_{2,3})))\Big)^{-1} \\
\omega_{2,2} \quad &= \quad \Big(n_{2,2}(n_{1,1}n_{1,2}(n_{0,2}+n_{2,2})+n_{0,1}(n_{1,1}n_{1,2}+n_{0,2}(n_{1,1}+n_{1,2})+(n_{1,1}+n_{1,2})n_{2,2}))(n_{0,3}+n_{2,3})\Big)\cdot \\
&\quad \cdot\Big(n_{1,1}n_{1,2}(n_{0,2}n_{0,3}n_{2,2}+n_{0,3}n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,2}(n_{0,3}+n_{2,2})n_{2,3})+ \\
&\quad +n_{0,1}(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}+n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+n_{0,3}(n_{1,1}+n_{1,2})n_{2,2})n_{2,3}+ \\
&\quad +n_{0,2}(n_{1,1}+n_{1,2})(n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,3}(n_{2,2}+n_{2,3})))\Big)^{-1} \\
\omega_{2,3} \quad &= \quad \Big((n_{1,1}n_{1,2}(n_{0,2}+n_{2,2})+n_{0,1}(n_{1,1}n_{1,2}+n_{0,2}(n_{1,1}+n_{1,2})+(n_{1,1}+n_{1,2})n_{2,2}))n_{2,3}(n_{0,3}+n_{2,3})\Big)\cdot \\
&\quad \cdot\Big(n_{1,1}n_{1,2}(n_{0,2}n_{0,3}n_{2,2}+n_{0,3}n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,2}(n_{0,3}+n_{2,2})n_{2,3})+ \\
&\quad +n_{0,1}(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+(n_{0,3}n_{1,1}n_{1,2}+n_{1,1}n_{1,2}n_{2,2}+n_{0,3}(n_{1,1}+n_{1,2})n_{2,2})n_{2,3}+ \\
&\quad +n_{0,2}(n_{1,1}+n_{1,2})(n_{2,2}n_{2,3}+n_{0,3}(n_{2,2}+n_{2,3})))\Big)^{-1}
\end{aligned}$$

$\widetilde{\theta}_2$估计量的方差见（1.d）。

B 其他模拟结果

B.1 每个时期和试验组的样本量

接下来，我们将根据每种设计配置和分配策略，描述每个时期和试验组的样本量分布。

所考虑的设计如下：

1. 仅有一个时期的设计（即多臂设计），因此各时期的样本量为 $N_1 = N$和 $N_2 = N_3 = 0$。2. 有两个时期的设计（组2较晚开始，但组1和组2同时结束），假设第1期的样本量为 $N_1 = N/4$，第2期的样本量为 $N_2 = 3N/4$。3. 有三个时期的设计（组2较晚开始，且在组1结束后才结束），其中考虑两种情况：$N_1 = N_2 = N_3 = N/3$，以及 $N_1 = N/3$ $N_2 = 2(N - N_1)/3$ 和 $N_3 = (N - N_1)/3$。

其中 $N = 92$。下表根据各项设计和分配策略，展示了各试验组在各时期的样本量。

表 1：根据多试验组试验设计（单时期设计）的分配策略，各试验组和时期的样本量分布。

	第1期	第2期	第3期
组2	31	0	0
组1	31	0	0
对照组	31	0	0

（a）一比一

	第1期	第2期	第3期
组2	27	0	0
组1	27	0	0
对照组	38	0	0

(b) $\sqrt{k}$ 分配

	第1期	第2期	第3期
组2	27	0	0
组1	27	0	0
对照组	38	0	0

（c）最优分配

表2：在两阶段设计中，组2较晚开始并与组1同时结束，且第1期样本量为 $N_1 = N/4$ 、第2期样本量为 $N_2 = 3N/4$ 时，各试验组和各时期的样本量分布（按分配策略）。

	第1期	第2期	第3期
组2	0	23	0
组1	12	23	0
对照组	12	23	0

(a) 一比一

	第1期	第2期	第3期
组2	0	20	0
组1	12	20	0
对照组	12	29	0

(b) $\sqrt{k}$ 分配

	第1期	第2期	第3期
组2	0	27	0
组1	12	12	0
对照组	12	30	0

(c) 最优分配

表3：对于组2较晚开始且在组1之后结束的三时期设计，按分配策略列出的各试验组、各时期的样本量分布，其中 $N_1 = N_2 = N_3 = N/3$。

	第1期	第2期	第3期
组2	0	10	16
组1	16	10	0
对照组	16	10	16

(a) 一比一

	第1期	第2期	第3期
组2	0	9	16
组1	16	9	0
对照组	16	12	16

(b) $\sqrt{k}$ 分配

	第1期	第2期	第3期
组2	0	9	16
组1	16	9	0
对照组	16	12	16

(c) 最优分配

表 4：根据分配策略，在组2较晚开始并在组1之后结束的三时期设计中，每个试验组和时期的样本量分布，其中 $N_1 = N/3$、 $N_2 = 2(N - N_1)/3$ 以及$N_3 = (N - N_1)/3$。

	第1期	第2期	第3期
组2	0	14	10
组1	16	14	0
对照组	16	14	10

（a）一比一

	第1期	第2期	第3期
组2	0	12	10
组1	16	12	0
对照组	16	17	10

(b) $\sqrt{k}$ 分配

	第1期	第2期	第3期
组2	0	16	10
组1	16	8	0
对照组	16	17	10

（c）最优分配

B.2 原假设下的结果

本节报告原假设下的模拟结果。在这种情况下，我们将治疗组的均值设为 4.94，与对照组相同，并将方差设为 1。表5总结了结果。我们可以观察到，在所有考虑的情景中，第一类错误均得到了控制。

B.3 具有时间趋势的试验的结果

在本节中，我们介绍具有时间趋势的试验的案例研究结果。我们考虑了上一节中介绍的设计，以及论文中的相同参数设置：总样本量为$N = 92$，对照组的均值为4.94，方差为 1；治疗组的均值为5.66，方差为 1。然而，在本次模拟中，我们考虑了阶梯式时间趋势。具体而言，数据是

表5：根据分配策略，各设计的第一类错误（T1E）率。此处， r_1 和 r_2 分别表示分配至时期1和时期2的患者比例；“one”表示1:1 分配，“opt”表示最优分配，“sqrt”表示 k 分配的平方根；“T1E A_i”表示检验A_i 与对照组（$i = 1$，2）时估计的第一类错误，“CI Width A_i”表示试验组A_i 相对于对照组的治疗效应置信区间宽度。

设计	r_1	r_2	分配	T1E $A1$	T1E $A2$	CI 宽度 $A1$	置信区间宽度 $A2$
1时期	1.000	0.000	one	0.025	0.026	1.106	1.106
	1.000	0.000	opt	0.025	0.026	1.099	1.100
	1.000	0.000	sqrt	0.025	0.025	1.100	1.100
2时期	0.250	0.750	one	0.025	0.025	1.006	1.006
	0.250	0.750	opt	0.026	0.025	0.997	0.997
	0.250	0.750	sqrt	0.025	0.025	0.997	0.997
3期	0.337	0.326	one	0.025	0.025	1.026	1.151
	0.337	0.326	opt	0.025	0.025	1.084	1.095
	0.337	0.326	sqrt	0.025	0.024	1.025	1.149
3期	0.337	0.446	one	0.025	0.025	0.947	1.173
	0.337	0.446	opt	0.025	0.026	1.038	1.055
	0.337	0.446	sqrt	0.025	0.026	0.938	1.156

根据模型生成

$$E(Y_j) = \eta_0 + \sum_{i=1,2} \theta_i \cdot I(i_j = i) + f(t_j), \tag{2.h}$$

其中， η_0 是第1期的对照响应， θ_k 是试验组 k的治疗效应， $f(\cdot)$表示时间趋势函数， t_j 是患者 j 入组试验时的日历时间，其中 $f(j) = \lambda I(j > N_1)$。这里， λ 表示时间趋势的强度，在模拟中将其设为 $\lambda = 0.25$ 。

在下表中，我们展示了每种设计和分配策略对应的检验效能和第一类错误。可以看到，这些结果同样适用于具有时间趋势的试验，并且第一类错误得到了控制。

C Mathematica 文件

现显示以下 Mathematica 笔记本文件：

- suppmat-CC.nb：仅对采用同期对照的设计进行计算。
- suppmat-NCC-case2.nb：使用非同期对照对情形2进行计算。
- suppmat-NCC-case3.nb：使用非同期对照对情况3进行计算。

Mathematica 和 R代码文件也可在 https://github.com/MartaBofillRoig/Allocation 获取。 .

表 6：采用阶梯式时间趋势时，各设计在不同分配策略下的检验效能（数据生成见 (2.h)）。其中， r_1 和 r_2 分别表示分配至时期 1 和时期 2 的患者比例；“one”表示一比一分配，“opt”表示最优分配，“sqrt”表示 k 分配的平方根；“Power A_i”表示检验 A_i 相对于对照组的检验效能（$i = 1,2$），“CI Width A_i”和“Variance A_i”分别表示试验组 A_i 相对于对照组的治疗效应的置信区间宽度和方差。

设计	r_1	r_2	分配	检验效能 $A1$	检验效能 $A2$	置信区间宽度 $A1$	CI 宽度 $A2$
1-时期	1.000	0.000	one	0.799	0.796	1.105	1.106
	1.000	0.000	opt	0.805	0.805	1.099	1.099
	1.000	0.000	sqrt	0.805	0.804	1.100	1.099
2-时期	0.250	0.750	one	0.844	0.666	1.006	1.006
	0.250	0.750	opt	0.772	0.759	0.997	0.997
	0.250	0.750	sqrt	0.852	0.683	0.997	0.997
3-时期	0.337	0.326	one	0.717	0.721	1.027	1.151
	0.337	0.326	opt	0.724	0.724	1.085	1.096
	0.337	0.326	sqrt	0.726	0.725	1.025	1.150
3-时期	0.337	0.446	one	0.782	0.687	0.947	1.173
	0.337	0.446	opt	0.737	0.727	1.038	1.055
	0.337	0.446	sqrt	0.786	0.688	0.938	1.157

表 7：对于具有阶梯式时间趋势的试验，按分配策略划分的各设计的第一类错误（T1E）率（数据生成见 (2.h)）。其中， r_1 和 r_2 分别表示分配至时期 1 和时期 2 的患者比例；“one”表示 1:1 分配，“opt”表示最优分配，“sqrt”表示 k 分配的平方根；“T1E A_i”表示检验 A_i与对照组之间的差异时估计的第一类错误（$i = 1,\ 2$）；“CI Width A_i”和“Variance A_i”分别表示试验组 A_i 相对于对照组的治疗效应的置信区间宽度和方差。

设计	r_1	r_2	分配	T1E $A1$	T1E $A2$	CI 宽度 $A1$	CI 宽度 $A2$
1-时期	1.000	0.000	one	0.025	0.024	1.105	1.105
	1.000	0.000	opt	0.025	0.025	1.100	1.100
	1.000	0.000	sqrt	0.025	0.025	1.099	1.100
2 时期	0.250	0.750	one	0.026	0.024	1.006	1.006
	0.250	0.750	opt	0.025	0.025	0.997	0.997
	0.250	0.750	sqrt	0.025	0.026	0.998	0.998
3-时期	0.337	0.326	one	0.024	0.024	1.027	1.151
	0.337	0.326	opt	0.025	0.025	1.084	1.095
	0.337	0.326	sqrt	0.025	0.024	1.026	1.150
3-时期	0.337	0.446	one	0.025	0.025	0.947	1.173
	0.337	0.446	opt	0.025	0.025	1.038	1.055
	0.337	0.446	sqrt	0.025	0.025	0.939	1.157

“平台试验中的最优分配策略”的补充材料

仅包含同期对照的设计

在此文件中，我们给出仅使用同期对照的试验的最优分配推导。下文将重点确定论文中所述情况3的最优解。

注意，情形2是情形3在考虑 r3=0 时的一个特例。通过查看稿件中的图3，可以看出，与独立试验相比，方差随 r2 增大而降低；最大方差降低出现在 r1+r2=1 时，因此适用于两时期试验。

情况3（第3节.3）

设定并简化条件

在[1]:
```
替换 = {n11 → r1 *N / 2 , n01 → r1 * N / 2 , n12 → r2 * N - n02 - n22 , n03 → r3 * N / 2,
n23 → r3 * N / 2}; 替换p = {n12 → r2 *N * p12, n22 → r2 * N * p22, n02 → r2 * N * p02, r
3 → 1 -r1 - r2};
```

定义要优化的术语。

注意：*sigma*term1^(-1)/N*是效应 1 的估计量的方差（效应 2 同理，*sigma*ter-m2^(-1)/N*）。但由于 sigma 和 N 是固定的，我们只需处理 term1 和 term2 表达式。

输入[3]:
```
项1 =
完全化简[((n11 * n01 / (n11 + n01)) + (n12 * n02 / (n12 + n02))) / N /. subst /. substp]r1 p
02 (-1 + p02 + p22) r2
```
Out[3]=
$$\frac{+4 \quad -1+p22}{}$$

在[4]:
```
term2 =
完全化简[(n22 * n02 / (n22 + n02) / N) + (n23 * n03 / (n23 + n03) / N) /. subst /. substp]
```
Out[4]=
$$\frac{1}{(1-r1-r2)+p02\ p22\ r2\ 4\ p02+p22}$$

在[5]:
```
约束 = 完全化简[术语1 -术语2]
```
Out[5]=
$$\frac{1}{4}\left(-1+2\,r1+r2+\frac{4\,p02\,(-1+p02+p22)\,r2}{-1+p22}-\frac{4\,p02\,p22\,r2}{p02+p22}\right)$$

在[6]:= **e1 = 求解[D[term2,p02] == lD[约束, p02], l]e2 = 求解[D[term2, p22] == lD[约束, p22], l]**

输出[6]= $\left\{\left\{l \to \frac{4\left(\frac{02\ 22\ 2}{(02+22)^2} - \frac{02\ 2}{02+22}\right) pp\,r\,p\,p\,pr\,p\,p\,p\,r-1+p^2}{-4\ 02\ 02+22)\ 02\ 22\ pp\,r\,p\,p\,pr\,p\,p\,p\,r-1+p^2 - 4(-1+p\,p\,r-1+p^2 - p\,p\,r(02+p\,p\,22)^2 + p\,p\,22\,r\,2}\right\}\right\}_{p02+p22}$

输出[7]= $\left\{\left\{l \to \frac{4\left(\frac{02\ 22\ 2}{(02+22)^2} - \frac{02\ 2}{02+22}\right) pp\,r\,p\,p\,pr\,p\,p\,p\,r-1+p^2}{-4\ 02\ 02(-1+02+22)\ 02\ pp\,r\,p\,p\,pr\,p\,p\,p\,r-1+p^2 + 4\,p\,p\,p\,r(-1+p^2 - p\,p\,22\,2\,r\,p\,p\,22)^2 + p\,p\,22\,r\,2}\right\}\right\}_{p02+p22}$

输入[8]: = **e3 =e1[[1]][[1]][[2]] == e2[[1]][[1]][[2]]**

Out[8]= $\frac{4\left(\frac{p02\,p22\,r2}{(p02+p22)^2} - \frac{p22\,r2}{p02+p22}\right)}{-\frac{4\,p02\,r2}{-1+p22} - \frac{4\,(-1+p02+p22)\,r2}{-1+p22} - \frac{4\,p02\,p22\,r2}{(p02+p22)^2} + \frac{4\,p22\,r2}{p02+p22}} == \frac{4\left(\frac{p02\,p22\,r2}{(p02+p22)^2} - \frac{p02\,r2}{p02+p22}\right)}{-\frac{4\,p02\,r2}{-1+p22} + \frac{4\,p02\,(-1+p02+p22)\,r2}{(-1+p22)^2} - \frac{4\,p02\,p22\,r2}{(p02+p22)^2} + \frac{4\,p02\,r2}{p02+p22}}$

输入[9]: = **sol =求解[e3, {p02}][[3]]**

Out[9]= $\left\{p02 \to \frac{-1+2\,p22-2\,p22^2}{2\,(-1+p22)}\right\}$

解对应于 p02 的最优分配（论文中的第 3.3 节）：

输入[10]: = **完全化简[sol]**

Out[10]= $\left\{p02 \to \frac{1}{2-2\,p22} - p22\right\}$

其中，p22 的最优解可通过数值求解下列方程得到：

输入[11]: = **等式2 = 假设[{r2 +r3 > 1 / 2, r2 + r3 < 1, p22 > 0, p22 < 1},**
完全化简[(term1 -term2) /. sol]]

Out[11]= $\frac{1}{4}\left(-1+2\,r1+\frac{(-2+p22\,(11+p22\,(-29+p22\,(49-4\,p22\,(13+2\,(-4+p22)\,p22)))))\,r2}{(-1+p22)^3}\right)$

在[12]: = **soleq = 假设[{p22 > 0, p22 < 1}, 完全化简[求解[(eq2 == 0), r2]]]**

Out[12]= $\left\{\left\{r2 \to \frac{(-1+p22)^3\,(-1+2\,r1)}{(-1+2\,p22)\,(-2+p22\,(7+p22\,(-15+p22\,(19+2\,p22\,(-7+2\,p22)))))}\right\}\right\}$

《平台试验中的最优分配策略》补充材料

采用同期对照和非同期对照的设计——情形2

在此文件中，我们推导了采用同期对照和非同期对照的试验的最优分配。接下来，我们着重确定论文中所述情形2的最优解。

为简化计算，在此文件中我们从另一种参数化方式开始进行优化。我们考虑：r_{i,s} = n_{i,s} /N_s，其中与之前一样，n_{i,s} 是时期 s 中试验组 i 的样本量，N_s 是时期 s 的总样本量。在文档末尾，我们按照论文中的方式，用 p_{i,s} 表示这些解。

设定条件

在[1]= **替换 = {r11 → r1 / 2, r01 → r1 / 2, r02 → (1 − r1) − r12 − r22};**

在[2]= **substp = {r12 → r2 p12, r22 → r2p22, r02 → r2 p02, r3 → 1 − r1 − r2};**

定义要优化的项。

在[3]= **项1 = 完全化简[(r11 *r01 / (r11 + r01)) + (r12 * r02 / (r12 + r02)) /. 替换]**

Out[3]= $\frac{r1}{4} + r12 + \frac{r12^2}{-1 + r1 + r22}$

在[4]: = **项2 =完全化简[**
(1 / r22 + 1 / r02 − ((1 / r02) ^ 2 / (1 / r01 + 1 / r02 + 1 / r11 + 1 / r12))) ^ (−1) /. 替换]

Out[4]= $\frac{r22\left(r1^2 + 4\,r12\,(-1 + r12 + r22) + r1\,(-1 + 4\,r12 + r22)\right)}{r1^2 + 4\,(-1 + r12)\,r12 + r1\,(-1 + 4\,r12)}$

在[5]: = **解 =求解[项1 ==项2, r12][[3]]**

Out[5]= $\left\{r12 \to \frac{1}{2}\left(1 - r1 - \sqrt{1 - r1 - 4\,r22 + 4\,r1\,r22 + 4\,r22^2}\right)\right\}$

在[6]: = **术语3 = 简化[术语1 /。 解]**

Out[6]= $\frac{r22\left(-2 + 3\,r1 + 4\,r22 - 2\sqrt{(1 - 2\,r22)^2 + r1\,(-1 + 4\,r22)}\right)}{4\,(-1 + r1 + r22)}$

在[7]: = **导数 =完全化简 [D [term3, r22]]**

Out[7]=
$$\frac{1}{4\,(-1+r1+r22)^2}\left(r22\,(-1+r1+r22)\left(4-\frac{4\,(-1+r1+2\,r22)}{\sqrt{(1-2\,r22)^2+r1\,(-1+4\,r22)}}\right)-\right.$$
$$r22\left(-2+3\,r1+4\,r22-2\,\sqrt{(1-2\,r22)^2+r1\,(-1+4\,r22)}\right)+$$
$$\left.(-1+r1+r22)\left(-2+3\,r1+4\,r22-2\,\sqrt{(1-2\,r22)^2+r1\,(-1+4\,r22)}\right)\right)$$

在[8]: = **解2 =求解 [导数 == 0, r22];**

Solve: There may be values of the parameters for which some or all solutions are not valid.

在[9]: = **sol22 = 假设 [{r1 > 0, r1 < 1 / 2}, 简化 [sol2[[3]]]]**

Out[9]=
$$\left\{r22\to 1-r1+\frac{1}{4\,\sqrt{3}}\left(\sqrt{\left(\left((-1+r1)\left(9\,r1^2+6\,r1\left(-4+\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}\right)+\left(-2+\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}\right)^2\right)\right)\Big/\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}\right)\right)-\right.$$
$$\frac{1}{2}\sqrt{\left(-\frac{22}{3}+8\,(-1+r1)^2+\frac{43\,r1}{3}-7\,r1^2-\right.}$$
$$\left.\frac{(-1+r1)\left(4-24\,r1+9\,r1^2\right)}{12\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}}-\right.$$
$$\frac{1}{12}\,(-1+r1)\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}+$$
$$\left(\sqrt{3}\,(-1+r1)^2\,r1\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/6}\right)\Big/$$
$$\left(\sqrt{\left((-1+r1)\left(9\,r1^2+6\,r1\left(-4+\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}\right)+\left(-2+\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}\right)^2\right)\right)\right)\Bigg\}$$

输入[10]: = **C 语言格式[解22[[1]][[2]]]**

Out[10]//C Form=1 - r1 + 平方根(((-1 + r
1)*(9* (1 (1 2) 检验效能 r,
0 3333333333333333)) + (-2 + (8 + 36* 1 - 108* (1 2) + 27*
2) + 6*r1*(-4 + 检验效能(8 + 36*r1 - 108*检验效能 r, . 检验效能 检验效能 r 检验效能 r, 0.3333333333333333),
2)))/检验效能(8 + 36*r1 - 108*检验效能(r1,2) + 27*检验效能(r1,3(4.*平方根(3)) - 平方根(-7.
333333333333333 + 8*检验效能(-1 + r1,2) + (43*r1)/3. - 7*检验效能((-1 + r1)*(4 - 24*r1 + 9*检验效能(r1,
2)))/(12.*检验效能(8 + 36*r1 - 108*检验效能(r1,2) + 27*检验效能(r1,3) + 6*平方根(3)*平方根(r1*(16((-1 + r
1)*检验效能(8 + 36*r1 - 108*检验效能(r1,2) + 27*检验效能(r1,3) + 6*平方根(3)*平方根(r1(平方根(3)*检验效能
(-1 + r1,2)*r1*检验效能(8 + 36*r1 - 108*检验效能(r1,2) + 27*检验效能(r1,3) +平方根((-1 + r1)*(9*检验效能(
r1,2) + 6*r1*(-4 + 检验效能(8 + 36*r1 - 108*检验效能(r1,2) + 20.3333333333333333)) + 检验效能(-2 + 检验 7
效能(8 + 36*r1 - 108*检验效能(r1,2) + 270.3333333333333333),2))))/2.

输入[11]: = **sol22 /. {r1 → 0.3, r2 → 0.7}**

输出[11]= {r22 → 0.302281}

接下来，我们通过定义术语 a 和 b 来简化解。

In[12]:= **sol22a = FullSimplify[sol22 /. {FullSimplify[**

$$\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\sqrt{3}\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}\Big]\to a\Big\}\Big]$$

Out[12]=

$$\Big\{r22\to 1-r1+\frac{1}{4\sqrt{3}}\Big(\sqrt{\Big(\Big((-1+r1)\Big(9\,r1^2+6\,r1\Big(-4+\Big(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\Big)^{1/3}\Big)+\Big(-2+\Big(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\Big)^{1/3}\Big)^2\Big)\Big)\Big/\Big(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\Big)^{1/3}\Big)\Big)-$$

$$\frac{1}{2}\sqrt{\Bigg(-\frac{22}{3}+8\,(-1+r1)^2+\frac{43\,r1}{3}-7\,r1^2-\frac{(-1+r1)\,(4+3\,r1\,(-8+3\,r1))}{12\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/3}}-\frac{1}{12}(-1+r1)\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/3}+\Big(\sqrt{3}\,(-1+r1)^2\,r1\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/6}\Big)\Big/\Big(\sqrt{\Big((-1+r1)\Big(9\,r1^2+6\,r1\Big(-4+\Big(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\Big)^{1/3}\Big)+\Big(-2+\Big(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\Big)^{1/3}\Big)^2\Big)\Big)\Big)\Bigg)}\Big\}$$

In[13]:= **FullSimplify[**

$$\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\sqrt{3}\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/3}\Big/\left(8+36\,r1-108\,r1^2+27\,r1^3+6\sqrt{3}\sqrt{r1\left(16-72\,r1+108\,r1^2-27\,r1^3\right)}\right)^{1/3}\Big]$$

出局[13]= 1

In[14]:= $\mathbf{sol22a\ /.\ \left\{\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/3}\to a\right\}}$

Out[14]= $$\left\{r22\to 1-r1+\frac{\sqrt{\frac{(-1+r1)\,\left((-2+a)^2+6\,(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)}{\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/3}}}}{4\,\sqrt{3}}-\frac{1}{2}\sqrt{\left(-\frac{22}{3}-\frac{1}{12}\,a\,(-1+r1)+8\,(-1+r1)^2+\frac{43\,r1}{3}-7\,r1^2-\frac{(-1+r1)\,(4+3\,r1\,(-8+3\,r1))}{12\,\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/3}}+\left(\sqrt{3}\,(-1+r1)^2\,r1\,\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\,\sqrt{3}\,\sqrt{r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/6}\right)\Big/\left(\sqrt{(-1+r1)\,\left((-2+a)^2+6\,(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)}\right)\right)}\right\}$$

In[15]:= $$\mathbf{r22a=1-r1+\left(\sqrt{\left(\left((-1+r1)\,\left((-2+a)^2+6\,(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)/a\right)}\right)/\left(4\times\sqrt{3}\right)-(1/2)\,\sqrt{\left(-(22/3)-(1/12)\,a\,(-1+r1)+8\,(-1+r1)^2+(43\,r1)/3-7\,r1^2-((-1+r1)\,(4+3\,r1\,(-8+3\,r1)))/(12\,a)+\left(\sqrt{3}\,(-1+r1)^2\,r1\,(a\text{^}3)^{1/6}\right)/\left(\sqrt{\left((-1+r1)\,\left((-2+a)^2+6\,(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}\right)\right)}}$$

Out[15]= $$1-r1+\frac{\sqrt{\frac{(-1+r1)\,\left((-2+a)^2+6\,(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)}{a}}}{4\,\sqrt{3}}-\frac{1}{2}\sqrt{\left(-\frac{22}{3}-\frac{1}{12}\,a\,(-1+r1)+8\,(-1+r1)^2+\frac{43\,r1}{3}-7\,r1^2+\frac{\sqrt{3}\,\left(a^3\right)^{1/6}\,(-1+r1)^2\,r1}{\sqrt{(-1+r1)\,\left((-2+a)^2+6\,(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)}}-\frac{(-1+r1)\,(4+3\,r1\,(-8+3\,r1))}{12\,a}\right)}$$

In[16]:= **C 语言格式 [r22a]**

输出[16]//C 语言格式=

```
1 - r1 + 平方根(((-1 + r1)*(幂(-2 + a,2) + 6*(-4 + a)*r1 + 9*幂(r1,2)))/a)/(4.*平方根      t
   平方根(-7.333333333333333 - (a*(-1 + r1))/12. + 8*幂(-1 + r1,2) + (43*r1)/3. - 7*幂      wer
        (    (3)*     (     (  3) 0 16666666666666666)*          1 2)* 1)/          1平方根 检验效能 检验效能 a, ,.
                2
检验效能(-1 + r, r 平方根((-1 + r .
```

输入[17]: = **完全化简 [r22a]**

Out[17]=
$$1 - r1 + \frac{\sqrt{\frac{(-1+r1)\left((-2+a)^2+6(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)}{a}}}{4\sqrt{3}} - \frac{1}{2}\sqrt{\left(-\frac{22}{3} - \frac{1}{12}a(-1+r1) + 8(-1+r1)^2 + \frac{43\,r1}{3} - 7\,r1^2 + \frac{\sqrt{3}\,\left(a^3\right)^{1/6}(-1+r1)^2\,r1}{\sqrt{(-1+r1)\left((-2+a)^2+6(-4+a)\,r1+9\,r1^2\right)}} - \frac{(-1+r1)\,(4+3\,r1\,(-8+3\,r1))}{12\,a}\right)}$$

在[18]: = **sol22ab = 完全化简 [r22a /. {(-2 +a)^2 + 6 (-4 +a) r1 + 9 r1^2 → b}]**

Out[18]=
$$\frac{1}{12}\left(12 + \sqrt{3}\,\sqrt{\frac{b\,(-1+r1)}{a}} - 12\,r1 - \sqrt{3}\,\sqrt{-\frac{(-1+r1)\left(-12\sqrt{3}\,a\left(a^3\right)^{1/6}\sqrt{b\,(-1+r1)}\,r1 + b\left(4+8a+a^2-12(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}{a\,b}}\right)$$

输入[19]: = **sol22abs = 完全化简 [幂展开 [r22a /. {(-2 +a)^2 + 6 (-4 +a) r1 + 9 r1^2 → b}]]**

Out[19]=
$$\frac{1}{12}\left(12 + \frac{\sqrt{3}\,\sqrt{b}\,\sqrt{-1+r1}}{\sqrt{a}} - 12\,r1 - \sqrt{3}\,\sqrt{-\frac{(-1+r1)\left(-12\sqrt{3}\,a^{3/2}\sqrt{-1+r1}\,r1 + \sqrt{b}\,\left(4+8a+a^2-12(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}{a\sqrt{b}}}\right)$$

输入[20]: = **C 语言格式 [sol22ab]**

输出[20]//C 语言格式=

```
(12 + Sqrt(3)*Sqrt((b*(-1 + r1))/a) - 12*r1 - Sqrt(3)*Sqrt(-(((-1 + r1)*(-12*Sqrt(3)*
        b*(4 + 8*a + Power(a,2) - 12*(2 + a)*r1 + 9*Power(r1,2))))/(a*b))))/12.
```

我们通过考虑 p22=r22/(1-r1) 来计算以 p22 表示的解，因为在这种情况下 1-r1=r2。

输入[21]: = **solp22 = 完全化简 [sol22ab / (1 - r1)]**

Out[21]=
$$\frac{-12 - \sqrt{3}\,\sqrt{\frac{b\,(-1+r1)}{a}} + 12\,r1 + \sqrt{3}\,\sqrt{-\frac{(-1+r1)\left(-12\sqrt{3}\,a\left(a^3\right)^{1/6}\sqrt{b\,(-1+r1)}\,r1 + b\left(4+8a+a^2-12(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}{a\,b}}}{12\,(-1+r1)}$$

在[22]: = **C 语言格式 [solp22]**

输出[22]//C 语言格式=

```
(-12 - 平方根 (3)* ((  1))/ (3)*  1)*(-12*  (3)*平方根 b
*(4 + 8*  +  (  2) - 12*(2 +  )* 1 + 9*  ( 1 2))))/( * ))))/(12
*(-1 + ra) + 12*r1 + 平方根平方根(-(((-1 + r平方根b a 检验效能 a, a r 检验效能 r, a b 。
```

简化解 p22

首先注意，a>0 和 b<0

在[23]:=
$$\left(8+9\,r1\,(4+3\,(-4+r1)\,r1)+6\,\sqrt{-3\,r1\,(16-9\,r1\,(8+3\,(-4+r1)\,r1))}\right)^{1/3}\ /.\ \{r1\to 0.3\}$$
输出[23]= 2.72751

输入[24]:=
$$(-2+a)^2+6\,(-4+a)\,r1+9\,r1^2\ /.\ \{r1\to 0.3,\ a\to 2.727510816380422\}$$
输出[24]= −0.951209

In[25]:=
$$\text{FullSimplify}\left[\frac{-12+12\,r1}{12\,(-1+r1)}\right]+\text{FullSimplify}\left[\frac{-\sqrt{3}\ \sqrt{b\,(-1+r1)/a}+\sqrt{3}\ \sqrt{-\frac{(-1+r1)\left(-12\sqrt{3}\,a\,(a^3)^{1/6}\sqrt{b\,(-1+r1)}\,r1+b\left(4+8\,a+a^2-12\,(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}{a\,b}}}{12\,(-1+r1)}\right]$$
Out[25]=
$$1+\frac{-\sqrt{\frac{b\,(-1+r1)}{a}}+\sqrt{-\frac{(-1+r1)\left(-12\sqrt{3}\,a\,(a^3)^{1/6}\sqrt{b\,(-1+r1)}\,r1+b\left(4+8\,a+a^2-12\,(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}{a\,b}}}{4\sqrt{3}\ (-1+r1)}$$

在[26]:=
$$\text{solp22s}=\text{假设}\left[\{a>0,\ b<0,\ r1<1,\ r1>0\},\ \text{FullSimplify}\left[1+\frac{-\sqrt{\frac{b\,(-1+r1)}{a}}+\sqrt{-\frac{(-1+r1)\left(-12\sqrt{3}\,a\,(a^3)^{1/6}\sqrt{b\,(-1+r1)}\,r1+b\left(4+8\,a+a^2-12\,(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}{a\,b}}}{4\sqrt{3}\ (-1+r1)}\right]\right]$$
Out[26]=
$$1+\frac{-\sqrt{\frac{b\,(-1+r1)}{a}}+\sqrt{-\frac{(-1+r1)\left(-12\sqrt{3}\sqrt{a^3\,b\,(-1+r1)}\,r1+b\left(4+8\,a+a^2-12\,(2+a)\,r1+9r1^2\right)\right)}{a\,b}}}{4\sqrt{3}\ (-1+r1)}$$

输入[27]:=
$$\text{solp22s2}=1+\frac{\sqrt{-b}-\sqrt{12\sqrt{3}\ \sqrt{a^3\,b\,\text{^}(-1)\ (-1+r1)}\,r1+\left(4+8\,a+a^2-12\,(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)}}{4\sqrt{3\text{个}\ (1-r1)}}$$
Out[27]=
$$1+\frac{\sqrt{-b}-\sqrt{4+8\,a+a^2-12\,(2+a)\,r1+12\sqrt{3}\ \sqrt{\frac{a^3\,(-1+r1)}{b}}\ r1+9\,r1^2}}{4\sqrt{3}\ \sqrt{a\,(1-r1)}}$$

In[28]:= C 语言格式[solp22s2]

输出[28]//C 语言格式=
```
1 + (Sqrt(-b) - Sqrt(4 + 8*a + 检验效能(a,2) - 12*(2 + a)*r1 + 12*Sqrt(3)*Sqrt((检验效能(a,3
```

In[29]:=
$$\text{solp22s}\ /.\ \{r1\to 0.3,\ a\to 2.727510816380422`,\ b\to -0.9512085425647322`\}$$
输出[29]= 0.43183

输入[30]:=
$$\text{solp22s2}\ /.\ \{r1\to 0.3,\ a\to 2.727510816380422`,\ b\to -0.9512085425647322`\}$$
输出[30]= 0.43183

输入[31]:=
$$\text{假设}[\ \{a>0,\ b<0,\ r1<1,\ r1>0\},\ \text{完全化简}[\text{solp22s}-\text{solp22}]\ ]$$
输出[31]= 1

最后，要得到解 r12（从而得到 p12），需要使用得到的 r22 的解，并将其代入 r12 的表达式（解）。

在[32]= **sol**

Out[32]= $\left\{\text{r12} \to \frac{1}{2}\left(1 - \text{r1} - \sqrt{1 - \text{r1} - 4\,\text{r22} + 4\,\text{r1}\,\text{r22} + 4\,\text{r22}^2}\right)\right\}$

输入[33]= **solp22 = 完全化简 [sol[[1]][[2]] / (1 - r1) /。 {r22 → p22 * (1 -r1)}]**

Out[33]= $\frac{-1 + \sqrt{(-1 + 4\,(-1 + \text{p22})\,\text{p22}\,(-1 + \text{r1}))\,(-1 + \text{r1})} + \text{r1}}{2\,(-1 + \text{r1})}$

在[34]= **solp22s = 完全化简 [solp22 /。**

$$\left\{\text{p22} \to 1 + \frac{\sqrt{-b\,(1 - r1)} - \sqrt{\frac{(1-r1)\left(-12\sqrt{3}\,a\,\left(a^3\right)^{1/6}\sqrt{-b\,(1-r1)}\,r1+b\left(4+8\,a+a^2-12\,(2+a)\,r1+9\,r1^2\right)\right)}{b}}}{4\sqrt{3\,a}\,(1 - r1)}\right\}\Bigg]$$

输出[34]=

$$\frac{1}{2} + \frac{1}{2\,(-1+\text{r1})}\left(\sqrt{\left((-1 + \text{r1})\left(-1 + \frac{1}{12\sqrt{3}\,a\,(-1 + \text{r1})}\left(\sqrt{b\,(-1 + \text{r1})} - \sqrt{\left(-\frac{1}{b}(-1 + \text{r1})\left(-12\sqrt{3}\,a\left(a^3\right)^{1/6}\sqrt{b\,(-1 + \text{r1})}\,\text{r1} + b\left(4 + 8\,a + a^2 - 12\,(2 + a)\,\text{r1} + 9\,\text{r1}^2\right)\right)\right)}\right)\right)\right)}\left(-12\sqrt{a}\,(-1 + \text{r1}) + \sqrt{3}\left(\sqrt{b\,(-1 + \text{r1})} - \sqrt{\left(-\frac{1}{b}(-1 + \text{r1})\left(-12\sqrt{3}\,a\left(a^3\right)^{1/6}\sqrt{b\,(-1 + \text{r1})}\,\text{r1} + b\left(4 + 8\,a + a^2 - 12\,(2 + a)\,\text{r1} + 9\,\text{r1}^2\right)\right)\right)}\right)\right)\right)\right)\right)\right)$$

“平台试验中的最优分配策略”的补充材料

同期对照和非同期对照设计 - 情况3

我们首先按照补充材料中给出的表达式定义试验组2的治疗效应（见A.2节）。为此，我们定义矩阵 A、B 和 C，并使用方程（1.b）来获得点估计值

[*] 中: = nd1 = n01 + n11 nd2 = n02 +n12 + n22 nd3 = n03 +n23 A = {{nd1、0、 0}、 {0, nd2、 0}、 {0, 0, nd3}}B = {{n11、 0}、 {n12、n22}、 {0, n23}}Cm = {{n11 +n12、 0}、 {0, n22 +n23}}Out[*]= n01 +n11

输出[*]= n02 +n12 + n22

Out[*]= n03 +n23Out[*]= {{n01 +n11,0, 0}, {0, n02 + n12 + n22, 0}, {0, 0, n03 + n23}}Out[*]= {{n11, 0}, {n12,n22}, {0, n23}}Out[*]= {{ n11 +n12, 0}, {0, n22 +n23}}

In[]:= M = 完全化简 [Inverse [Cm - Transpose [B].Inverse [A].B]]Nm = { {n11 * theta11 + n12 * theta12}, {n22 * theta22 + n23 * theta23} }Collect [完全化简 [M.Nm] [[2]], {theta11, theta12, theta22, theta23}]
w11 = (n11 (n01 + n11) n12 n22 (n03 +n23)) /(n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 +n03 (n22 +n23))))w12 = ((n01 +n11) n12^2 n22 (n03 + n23)) /(n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 +n03 (n22 +n23))))w22 =(n22 (n11 n12 (n02 + n22) + n01 (n11 n 12 + n02 (n11 + n12) + (n11 + n12) n22)) (n03 +n23)) /(n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n 03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 +n03 (n22 +n23))))w23 =((n11 n12 (n02 + n22) +n01 (n11 n12 + n02 (n11 + n12) + (n11 + n12) n22)) n23 (n03 + n23)) /(n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 + n03 (n22 +n23))))sol =M.Nm True ===完全化简 [sol[[2]] [[1]] == w11 *theta11 + w12 * theta12 +w22 * theta22 + w23 *theta23]Out[]= { { ((n01 + n11) (n03 (n02 +n12) n22 + n03 (n02 + n12) n23 + (n02 + n03 + n12) n22 n23)) /(n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n 11 + n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n 22) n23)),((n01 + n11) n12 n22 (n03 + n23)) / (n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 +n03 (n22 + n23)))) },{ ((n01 +n11) n12 n22 (n03 + n23)) / (n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n 23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 +n03 (n22 + n23)))),((n11 n12 (n02 + n22) + n01 (n11 n12 + n02 (n11 + n 12) + (n11 + n12) n22)) (n03 + n23)) /(n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n 01 (n03 n11 n12 n22 + (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n 23 + n03 (n22 + n23)))) } }

输出[]= { {n11 θ11 + n12 θ12}, {n22 θ22 +n23 θ23} }

Out[•]= { (n11 (n01 + n11) n12 n22 (n03 + n23) theta11) /(n11 n12 (n02n03n22 + n03 n22n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03n11n12 + n11 n12n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22n23 + n03 (n22 + n23)))) +((n01 +n11) n12^2 n22 (n03 + n23) theta12) /(n11 n12 (n02n03n22 + n03 n22n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03n11n12 + n11 n12n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22n23 + n03 (n22 + n23)))) +(n22 (n11 n12 (n02 +n22) + n01 (n11n12 + n02 (n11 + n12) + (n11 +n12) n22))(n03 +n23) theta22) / (n11 n12 (n02n03n22 + n03 n22n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03n11n12 + n11 n12n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 + n03 (n22 + n23)))) +((n11 n12 (n02 + n22) + n01 (n11 n12 + n02 (n11 + n12) + (n11 + n12) n22))n23 (n03 +n23) theta23) /(n11n12 (n02 n03n22 + n03n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12n22 + (n03 n11n12 + n11n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22n23 +n03 (n22 +n23)))) }Out[•]= (n11 (n01 + n11) n12 n22 (n03 + n23)) /(n11n12 (n02 n03n22 + n03n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12n22 + (n03 n11n12 + n11n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22n23 + n03 (n22 +n23)))) Out[•]= ((n01 +n11) n12^2 n22 (n03 + n23)) / (n11n12 (n02 n03n22 + n03n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12n22 + (n03 n11n12 + n11n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22n23 + n03 (n22 +n23)))) Out[•]= (n22 (n11 n12 (n02 +n22) + n01 (n11 n12 + n02 (n11 + n12) + (n11 + n12) n22)) (n03 + n23)) /(n11n12 (n02 n03n22 + n03n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12n22 + (n03 n11n12 + n11n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22n23 + n03 (n22 +n23)))) Out[•]= ((n11 n12 (n02 + n22) +n01 (n11 n12 + n02 (n11 + n12) + (n11 + n12) n22)) n23 (n03 + n23)) /(n11n12 (n02 n03n22 + n03n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12n22 + (n03 n11n12 + n11n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 + n03 (n22 +n23))))

输出[ ]= {{((n01 + n11) (n03 (n02 +n12) n22 + n03 (n02 + n12) n23 + (n02 + n03 + n12) n22 n23)(n11 theta11 + n12theta12)) / (n01 n03 (n11n12 + n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03n11n12 + n11 n12n22 + n03 (n11 + n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02n03n22 + n03 n22n23 + n02 (n03 + n22) n23)) +((n01 +n11) n12n22 (n03 + n23) (n22 theta22 + n23 theta23)) /(n11 n12 (n02n03n22 + n03 n22n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03n11n12 + n11 n12n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22n23 +n03 (n22 + n23)))),{((n01 +n11) n12n22 (n03 + n23) (n11 theta11 + n12 theta12)) /(n11 n12 (n02n03n22 + n03 n22n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12 n22 + (n03n11n12 + n11 n12n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 + n03 (n22 + n23)))) +((n11 n12 (n02 + n22) + n01 (n11 n12 + n02 (n11 + n12) + (n11 + n12) n22))(n03 + n23) (n22theta22 +n23 theta23)) /(n11n12 (n02 n03n22 + n03n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23) +n01 (n03 n11 n12n22 + (n03 n11n12 + n11n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22) n23 +n02 (n11 + n12) (n22 n23 + n03 (n22 +n23))))}}

输出[ ]= 真

方差计算

要计算处理效应 2 的方差，首先注意 Var(theta2) = Var(w11*theta11+w12*theta12+w22*theta22+w23*theta23)

在[ ]= theta11 = n01 / (n01 + n11) * (y11 – y01); theta12 = (n02 + n22) / (n02 +n12 + n22) * y12 –((n02 / (n02 + n12 + n22)) *y02 + (n22 / (n02 + n12 + n22)) * y22); theta22 = (n02 + n12) / (n02 + n12 + n22) * y22 –((n02 / (n02 + n12 + n22)) *y02 + (n12 / (n02 + n12 + n22)) * y12); theta23 = n03 / (n03 + n23) * (y23 – y03); expr = w11 * theta11 + w12 * theta12 + w22 * theta22 + w23 * theta23; Collect [完全化简 [expr], {y01, y11, y02, y12, y22, y03, y23}]; expr01 =完全化简 [(–n01 n03 n11 n12 n22 – n01 n11 n12 n22 n23) / (n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03 n11 n12 +n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23))]; expr02 =完全化简 [(–n01 n02 n03 n11 n22 – n01 n02 n03 n12 n22 –n02 n03 n11 n12 n22 – n01 n02 n11 n22 n23 –n01 n02 n12 n22 n23 – n02 n11 n12 n22 n23) / (n01 n03 (n11 n12 +n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 +n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23))]; expr03 =完全化简 [(–n01 n03 n11 n12 n23 – n02 n03 n11 n12 n23 –n03 n11 n12 n22 n23 –n01 n03 n11 (n02 + n22)n23 – n01 n03 n12 (n02 + n22) n23) / (n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 +n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23))]; expr11 =完全化简 [(n01 n03 n11 n12 n22 + n01 n11 n12 n22 n23) / (n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03 n11 n12 + n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23))]; expr12 =完全化简 [(–n01 n03 n11 n12 n22 – n01 n11 n12 n22 n23) / (n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03 n11 n12 +n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23))]; expr22 =完全化简 [(n02 n03 n11 n12 n22 + n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 + n01 n02 n12 n22 n23 + n02 n11 n12 n22 n23 + n01 n11 (n02 + n12) n22 n23) / (n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 +n01 (n03 n11 n12 +n11 n12 n22 + n03 (n11 + n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 +n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23))]; expr23 = 完全化简 [(n02 n03 n11 n12 n23 +n03 n11 n12 n22 n23 +n01 n03 (n11 n12 +n02 (n11 + n12) + (n11 + n12) n22) n23) /(n01 n03 (n11 n12 + n02 (n11 + n12)) n22 + n01 (n03 n11 n12 +n11 n12 n22 + n03 (n11 +n12) n22 + n02 (n11 + n12) (n03 + n22)) n23 + n11 n12 (n02 n03 n22 + n03 n22 n23 + n02 (n03 + n22) n23))]; 完全化简 [Collect [完全化简 [expr], {y01, y11, y02, y12, y22, y03, y23}] == expr01 * y01 +expr02 * y02 + expr03 * y03 + expr11 * y11 + expr12 * y12 + expr22 * y22 + expr23 * y23]; 方差表达式接下来为 term2s*sigma^2/N, 其中

在[ ]:= 项2f = 完全化简[表达式01^2 * y01 + 表达式02^2 * y02 + 表达式03^2 * y03 + 表达式11^2 * y11 + 表达式12^2 * y12 + 表达式22^2 *y22 + 表达式23^2 * y23 /。 {y01 → 1 / n01, y02 → 1 / n02, y03 → 1 / n03, y11 → 1 / n11, y12 → 1 / n12, y22 → 1 / n22, y23 → 1 / n23}]; 项2s =完全化简[项2f /。 {n01 → r01 * Nt, n02 → r02 * Nt, n03 → r03 *Nt, n11 → r11 * Nt, n12 → r12 * Nt, n22 → r22 *Nt, n23 → r23 * Nt}] * Nt;

定义要优化的术语

在[ ]:= substp ={r11 → r1p11, r12 → r2p12, r22 → r2p22, r02 → r2p02, r23 → r3 p23, r3 → 1 – r1 –r2};

在[ ]:= 替换 = {r11 → r1 / 2 , r01 → r1 / 2 , r23 → r3 / 2 , r03 → r3 / 2, r02 → r2 – r12 – r22 }; 项1 = 完全化简[(r11 *r01 / (r11 + r01)) + (r12 * r02 / (r12 + r02)) /. 替换 /. substp]项2 = 完全化简[(1 /term2s) /. 替换 /. substp]

r1 p12 (−1 + p12 + p22) r2Out[ ]= +4 −1 +p22Out[ ]= (r1^2 + r1 (−1 + (−4 (−1 + p12) p12 + (1 − 2 p22)^2) r2) + 4 p12r2(−1 +p12 + r2 + 4 (−1 +p22) p22r2 + p12 (−1 + 4 p22) r2)) / (−4 r1 + 16 (−1 +p12) p12 r2)

在[ ]:= substg = {r01 → r1 – r11,r03 → r3 – r23,r02 → r2 – r12 – r22 };termg1 =完全化简[(r11 * r01 / (r11 + r01)) + (r12 * r02 / (r12 + r02)) /.substg /. substp]termg2 = 完全化简[(1 /term2s) /. substg /. substp]

输出[ ]= p11 (r1 − p11 r1) + p12 (−1 + p12 + p22) / r2− 1 +p22

Out[ ]= p22 r2 (−((−1 + p11) p11 (−1 + p22) r1) + p12 (−1 + p12 + p22) r2) / ((−1 + p11) p11 r1 + (−1 + p12) p12 r2) + p23 r3 (1 + p23 r3 / (−1 + r1 + r2))

数值示例：假设时期1和3采用均衡设计进行优化

输入[ ]:= ex = {r1 → 0.1, r2 → 0.8, r3 → 0.1}; 求最小值[{(–term1) /. ex, term1 ==term2 /.ex, p12 > 0, p22 > 0},{ {p12, r2 / 3 /. ex}, {p22,r2 / 3 /. ex}}]输出[ ]= {−0.164091, {p12 → 0.303787, p22 → 0.289682}}

优化（方法1）——这里我们不假设时期1和3采用均衡设计，因此时期1和3的分配率也会进行优化。

在[ ]:= ex = {r1 → 0.4, r2 → 0.4, r3 → 0.2}; 求最小值[{(–termg1) /. ex, termg1 == termg2 /. ex, p12 > 0, p22 > 0, p11 > 0, p23 > 0, p11 < 1, p23 < 1},{ {p11, r1 / 2 /. ex}, {p12, r2 / 3 /. ex}, {p22, r2 / 3 /. ex}, {p23, r3 / 2 /. ex}}]Out[ ]= {−0.144071, {p11 → 0.5, p12 → 0.153829, p22 → 0.457912, p23 → 0.5}}

在[∘]: = 求最小值[

- { termg1 /. ex, termg1 termg2 /. ex, p12 > 0, p22 > 0, p11 > 0, p23 > 0, p11 < 1, p23 < 1},
{{p11, r1/2 /. ex}, {p12, r2/3 /. ex}, {p22, r2/3 /. ex}, {p23, r3/2 /. ex}}]

输出[∘]= {-0.144071, {p11 → 0.5, p12 → 0.153829, p22 → 0.457912, p23 → 0.5}}

输入[∘]: = termg2

Out[∘]= $\frac{p22\, r2\, (-((-1+p11)\, p11\, (-1+p22)\, r1) + p12\, (-1+p12+p22)\, r2)}{(-1+p11)\, p11\, r1 + (-1+p12)\, p12\, r2} + p23\, r3 \left(1 + \frac{p23\, r3}{-1+r1+r2}\right)$

输入[∘]: = {{p11, r1/2 /∘ ex}, {p12, r2/3 /∘ ex}, {p22, r2/3 /∘ ex}, {p23, r3/2 /∘ ex}}

输出[∘]= {{p11, 0.2}, {p12, 0.133333}, {p22, 0.133333}, {p23, 0.1}}

请注意，我们无法找到解析解，但数值解满足最优设计在时期1和3遵循均衡设计。

优化（方法2）- 假设时期1和3采用均衡设计

在[∘]: = 约束 = 项1 - 项2;

输入[∘]: = e1 = 完全化简[求解[D[term1,p12] == lD[约束, p12], l]]e2 = 完全化简[求解[D[term1,p22] == l D[约束, p22], l]]e3 =e1[[1]][[1]][[2]] == e2[[1]][[1]][[2]]

Out[∘]= $\{\{l \to ((-1+2\,p12+p22)\,(r1-4\,(-1+p12)\,p12\,r2)^2) / ((-1+2\,p12+p22)\,r1^2 - 8\,p12\,(2\,p12^2 + p12\,(-3+p22) - (-1+p22)\,(1+p22^2))\,r1\,r2 + 16\,p12^2\,(-1+p12+p22)\,(1+2\,p12^2+p22^2-p12\,(3+p22))\,r2^2)\}\}$

输出[∘]= $\{\{l \to (p12^2\,(-r1+4\,(-1+p12)\,p12\,r2)) / (-p12^2\,r1 + (-1+p22)^2\,(-1+2\,p22)\,r1 + 4\,p12\,(-1+p12+p22)\,(1+p12^2-(3+p12)\,p22+2\,p22^2)\,r2)\}\}$

Out[∘]= $((-1+2\,p12+p22)\,(r1-4\,(-1+p12)\,p12\,r2)^2) / ((-1+2\,p12+p22)\,r1^2 - 8\,p12\,(2\,p12^2 + p12\,(-3+p22) - (-1+p22)\,(1+p22^2))\,r1\,r2 + 16\,p12^2\,(-1+p12+p22)\,(1+2\,p12^2+p22^2-p12\,(3+p22))\,r2^2) == (p12^2\,(-r1+4\,(-1+p12)\,p12\,r2)) / (-p12^2\,r1 + (-1+p22)^2\,(-1+2\,p22)\,r1 + 4\,p12\,(-1+p12+p22)\,(1+p12^2-(3+p12)\,p22+2\,p22^2)\,r2)$

在[∘]: = 解2 = 求解[e3, {p12}];

输入[ ]: = **solsim = 化简[sol2[[7]]]**

Out[ ]= $$\left\{\text{p12} \to \frac{1}{24\ (-1+\text{p22})\ \text{r2}}\left(-4\left(3-6\,\text{p22}+2\,\text{p22}^2\right)\text{r2}+\left(2\times 2^{1/3}\left(1-i\sqrt{3}\right)\text{r2}\left(\left(3-9\,\text{p22}+6\,\text{p22}^2\right)\text{r1}+\left(3-12\,\text{p22}+18\,\text{p22}^2-12\,\text{p22}^3+4\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)\right)\Big/\left(-9\,\text{p22}^2\,\text{r1}\,\text{r2}^2+27\,\text{p22}^3\,\text{r1}\,\text{r2}^2-18\,\text{p22}^4\,\text{r1}\,\text{r2}^2+18\,\text{p22}^2\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^3\,\text{r2}^3+108\,\text{p22}^4\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^5\,\text{r2}^3+16\,\text{p22}^6\,\text{r2}^3+\sqrt{\left(\text{r2}^3\left(-4\left(\left(3-9\,\text{p22}+6\,\text{p22}^2\right)\text{r1}+\left(3-12\,\text{p22}+18\,\text{p22}^2-12\,\text{p22}^3+4\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^3+\text{p22}^4\,\text{r2}\left(9\left(1-3\,\text{p22}+2\,\text{p22}^2\right)\text{r1}-2\left(9-36\,\text{p22}+54\,\text{p22}^2-36\,\text{p22}^3+8\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^2\right)\right)}\right)^{1/3}+2^{2/3}\left(1+i\sqrt{3}\right)\left(-9\,\text{p22}^2\,\text{r1}\,\text{r2}^2+27\,\text{p22}^3\,\text{r1}\,\text{r2}^2-18\,\text{p22}^4\,\text{r1}\,\text{r2}^2+18\,\text{p22}^2\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^3\,\text{r2}^3+108\,\text{p22}^4\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^5\,\text{r2}^3+16\,\text{p22}^6\,\text{r2}^3+\sqrt{\left(\text{r2}^3\left(-4\left(\left(3-9\,\text{p22}+6\,\text{p22}^2\right)\text{r1}+\left(3-12\,\text{p22}+18\,\text{p22}^2-12\,\text{p22}^3+4\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^3+\text{p22}^4\,\text{r2}\left(9\left(1-3\,\text{p22}+2\,\text{p22}^2\right)\text{r1}-2\left(9-36\,\text{p22}+54\,\text{p22}^2-36\,\text{p22}^3+8\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^2\right)\right)}\right)^{1/3}\right)\right\}$$

In[ ]:= **$Assumptions = p12 > 0 && p22 > 0 && Element[p12, Reals] && Element[p22, Reals]**

Out[ ]= $\text{p12} > 0 \&\& \text{p22} > 0 \&\& \text{p12} \in \mathbb{R} \&\& \text{p22} \in \mathbb{R}$

输入[ ]: = **取实部[solsim]**

Out[ ]= $$\left\{\text{Re}\left[\text{p12} \to \frac{1}{24\ (-1+\text{p22})\ \text{r2}}\left(-4\left(3-6\,\text{p22}+2\,\text{p22}^2\right)\text{r2}+\left(2\times 2^{1/3}\left(1-i\sqrt{3}\right)\text{r2}\left(\left(3-9\,\text{p22}+6\,\text{p22}^2\right)\text{r1}+\left(3-12\,\text{p22}+18\,\text{p22}^2-12\,\text{p22}^3+4\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)\right)\Big/\left(-9\,\text{p22}^2\,\text{r1}\,\text{r2}^2+27\,\text{p22}^3\,\text{r1}\,\text{r2}^2-18\,\text{p22}^4\,\text{r1}\,\text{r2}^2+18\,\text{p22}^2\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^3\,\text{r2}^3+108\,\text{p22}^4\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^5\,\text{r2}^3+16\,\text{p22}^6\,\text{r2}^3+\sqrt{\left(\text{r2}^3\left(-4\left(\left(3-9\,\text{p22}+6\,\text{p22}^2\right)\text{r1}+\left(3-12\,\text{p22}+18\,\text{p22}^2-12\,\text{p22}^3+4\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^3+\text{p22}^4\,\text{r2}\left(9\left(1-3\,\text{p22}+2\,\text{p22}^2\right)\text{r1}-2\left(9-36\,\text{p22}+54\,\text{p22}^2-36\,\text{p22}^3+8\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^2\right)\right)}\right)^{1/3}+2^{2/3}\left(1+i\sqrt{3}\right)\left(-9\,\text{p22}^2\,\text{r1}\,\text{r2}^2+27\,\text{p22}^3\,\text{r1}\,\text{r2}^2-18\,\text{p22}^4\,\text{r1}\,\text{r2}^2+18\,\text{p22}^2\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^3\,\text{r2}^3+108\,\text{p22}^4\,\text{r2}^3-72\,\text{p22}^5\,\text{r2}^3+16\,\text{p22}^6\,\text{r2}^3+\sqrt{\left(\text{r2}^3\left(-4\left(\left(3-9\,\text{p22}+6\,\text{p22}^2\right)\text{r1}+\left(3-12\,\text{p22}+18\,\text{p22}^2-12\,\text{p22}^3+4\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^3+\text{p22}^4\,\text{r2}\left(9\left(1-3\,\text{p22}+2\,\text{p22}^2\right)\text{r1}-2\left(9-36\,\text{p22}+54\,\text{p22}^2-36\,\text{p22}^3+8\,\text{p22}^4\right)\text{r2}\right)^2\right)\right)}\right)^{1/3}\right]\right\}$$

输入[ ]: = **解2 /。 例 /。 p22 → 0.23 / 0.8**

输出[ ]= $\left\{\{\text{p12} \to -0.207107\},\{\text{p12} \to 1.20711\},\{\text{p12} \to -0.196053\},\{\text{p12} \to 0.908553\},\{\text{p12} \to 0.866963 - 5.55112\times 10^{-17}\,i\},\{\text{p12} \to -0.185879 - 2.77556\times 10^{-17}\,i\},\{\text{p12} \to 0.329662 + 1.11022\times 10^{-16}\,i\}\right\}$

输入[∘]: = **等式 = 完全化简 [项1 – 项2]**

Out[∘]=
$$\frac{1}{4}\left(r1+\frac{4\,p12\,(-1+p12+p22)\,r2}{-1+p22}+\frac{1}{r1-4\,(-1+p12)\,p12\,r2}\left(r1^2+r1\left(-1+\left(-4\,(-1+p12)\,p12+(1-2\,p22)^2\right)r2\right)+4\,p12\,r2\,(-1+p12+r2+4\,(-1+p22)\,p22\,r2+p12\,(-1+4\,p22)\,r2)\right)\right)$$

输入[∘]: = **eq3 = 完全化简 [e3]**

Out[∘]=
$$(r1-4\,(-1+p12)\,p12\,r2)\left(p12^2\Big/\left(-p12^2\,r1+(-1+p22)^2\,(-1+2\,p22)\,r1+4\,p12\,(-1+p12+p22)\left(1+p12^2-(3+p12)\,p22+2\,p22^2\right)r2\right)+((-1+2\,p12+p22)\,(r1-4\,(-1+p12)\,p12\,r2))\Big/\left((-1+2\,p12+p22)\,r1^2-8\,p12\left(2\,p12^2+p12\,(-3+p22)-(-1+p22)\left(1+p22^2\right)\right)r1\,r2+16\,p12^2\,(-1+p12+p22)\left(1+2\,p12^2+p22^2-p12\,(3+p22)\right)r2^2\right)\right)==0$$

在[∘]: = **数值求解 [{方程 == 0 /. ex, 方程3 /. ex}, {p12, p22}]**

输出[∘]=
$$\{\{p22\to-28\,924.1+18\,543.2\,i,\ p12\to-0.249998+9.81706\times10^{-7}\,i\},\{p22\to-0.0311394+0.265623\,i,\ p12\to-0.211592+0.0051594\,i\},\{p22\to-0.0311394-0.265623\,i,\ p12\to-0.211592-0.0051594\,i\},\{p22\to-0.0311394+0.265623\,i,\ p12\to-0.211592+0.0051594\,i\},\{p22\to0.457912,\ p12\to0.153829\},\{p22\to0.457912,\ p12\to0.153829\},\{p22\to0.7153+0.205041\,i,\ p12\to0.151828-0.155807\,i\},\{p22\to0.7153-0.205041\,i,\ p12\to0.151828+0.155807\,i\},\{p22\to1.84182,\ p12\to1.94225\},\{p22\to0.5,\ p12\to0.5\},\{p22\to0.5,\ p12\to0.5\},\{p22\to0.117486-0.930047\,i,\ p12\to1.17003+0.720353\,i\},\{p22\to0.117486+0.930047\,i,\ p12\to1.17003-0.720353\,i\},\{p22\to1.59697,\ p12\to-0.816608\}\}$$