



美國 FDA 於 2022 年 6 月公布「腎細胞癌輔助治療之藥品與生物製劑研發」產業指引

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2022/06/28
類別： 指引

摘要整理： 林欣佳
內容歸類： 藥物研發
關鍵字： Renal Cell Carcinoma、
Adjuvant Treatment

資料來源：[Renal Cell Carcinoma: Developing Drugs and Biologics for Adjuvant Treatment: Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 由於目前腎細胞癌與膀胱癌輔助治療(Adjuvant treatment)相關研究在試驗設計、執行和分析方面皆有不同，導致試驗結果判讀之一致性受到影響，因此美國 FDA 於 6 月同時發表腎細胞癌與膀胱癌輔助治療藥品與生物製劑研發指引。
 2. 本指引主要在於提供腎細胞癌輔助治療的藥品與生物製劑相關研發建議，內容將著重以無疾病存活期(Disease-free survival, DFS)作為主要療效指標的臨床試驗。
 3. 本指引對臨床試驗設計之建議如下：
 - (1) 收納條件
 - ◆ 由於預後不同，建議將非透明細胞(non-clear cell)亞型與透明細胞(clear-cell)亞型腎細胞癌患者分別進行研究。若收納非透明細胞(non-clear cell)亞型腎細胞癌患者，須包含肉瘤樣成分(sarcomatoid component)的腎細胞癌患者。
 - ◆ 收納接受根治性(radical)或部分腎切除術(partial nephrectomy)的患者，須排除殘留或復發性腎細胞癌患



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

者，鼓勵納入顯微鏡檢下檢體邊緣呈腫瘤陽性，無肉眼殘留病灶者，須將此點造成療效和復發風險之異質性納入考量。

- ◆ 計畫書須要求有病人的腫瘤分期、淋巴結和血管侵犯情形，以及腎切除術時取樣的淋巴結數量的明確紀錄，以確保符合收納標準。

(2) 對照組之選擇

須於研究開始前與美國 FDA 討論符合臨床常規照護之合適對照組。

(3) 影像學評估

須指定適合之影像學檢查方式和判讀 DFS 的影像學定義。病人須於整個試驗期間使用相同的方式。初始影像學檢查的時間點，須考慮影像在術後是否已達穩定性，並建議在進入試驗前 4 週內完成。因不同時程可能會影響 DFS 的評估，所有組別的影像評估時程皆相同。DFS 改善程度須大於影像評估時間間隔才可判讀，在規劃評估時程時，須考量預期 DFS 的改善程度。

(4) 疾病復發之判定

建議依據盲性中央獨立評估委員會(BICR)的評估確定疾病復發。若為研究人員評估，則須包括 BICR 複查。在安全可行的情況下，須以活體腫瘤採樣(biopsy)組織學結果，證實影像學檢查顯示疑似疾病復發之病灶是否為惡性。此外，須預先列出各部位(例如，腫瘤手術切除之範圍、淋巴結、骨轉移、內臟疾病)對疾病復發的影像學定義，包括病灶位置、大小和數量。讓研究人員和 BICR 於判讀定義上具一致性，以確保在沒有組織學確認的情況下有相同標準。



疾病復發的定義須強調局部疾病的發展，例如在沒有明顯轉移的情況下，對側腎臟或同側腎臟於部分腎切除術後遠離原始切除部位的新病變。此外，須預先定義指定復發日期之方式。

(5) 試驗分析

試驗計劃書和統計分析計畫書 (SAP) 須包含對於分析 DFS 和整體存活率 (OS) 的試驗假設和統計方法的詳細描述。須制定避免資料缺失的措施，尤其是對於 DFS。SAP 須指定具不同設限(censoring)規則的主要分析和敏感性分析，以評估遺漏觀測值(missing observation)、影像評估頻率和其他因素對結果的影響。

(6) 試驗結果之判讀

不建議依據 DFS 期中分析顯示療效無益(futility)而停止試驗，須謹慎考量在療效評估前，研究群體是否已有充分的追蹤時間。試驗結果是否支持有效性結論和有利的效益風險評估，並非僅依據 DFS 單一閾值的改善幅度，而是取決於試驗設計、試驗執行、研究群體、臨床獲益的幅度和類型，以及觀察到的毒性特徵等因素。

為支持正向的效益風險比，建議於 DFS 分析時對 OS 進行正式期中分析，並確保 OS 不受治療而有不利之影響。此外，希望可繼續追蹤以進行最終的 OS 分析。