



美國 FDA 於 2022 年 6 月公布「膀胱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：游家銘
內容歸類：藥物研發
關鍵字：Bladder cancer、Adjuvant Treatment、Disease-free survival、Cisplatin ineligibility

資料來源：[Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Adjuvant Treatment Guidance for Industry](#)

重點內容：本指引主要提供膀胱癌輔助治療的藥品與生物製劑相關研發建議，內容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。

1. 本指引對臨床試驗設計之建議如下：

(1) 收納條件：

- A. 包括主要為腫瘤於組織學分類具變異型態 (variant histology) 的尿路上皮癌(UC)患者、顯微鏡下邊緣陽性且無肉眼殘留病灶(microscopic positive margins without gross residual disease)，或侵襲性上泌尿道 UC 的患者。
- B. 若接受手術前輔助(neoadjuvant)治療的患者進入研究之前符合條件，應確保此類患者充分接受符合當前的照護標準 (standards of care) 的充分手術前輔助治療。未接受標準照護之手術前輔助治療的患者，其入選資格應基於膀胱切除術後的病理分期。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



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

- C. 應定義“cisplatin ineligibility”的標準(如本指引建議項目)。
 - D. 計畫書應明確要求記錄腫瘤分期、分級、範圍和膀胱切除術時，取樣的淋巴結數量，以確保符合資格。
 - E. 應排除有殘留或複發性惡性疾病的患者。
 - F. 由盲性中央獨立評估委員會(BICR)確定受試者納入時，是否符合沒有疾病 absence of disease 之條件。
- (2) 對照組之選擇：在研究開始前與 FDA 討論選擇適當的比較藥品，並符合美國的照護標準。
- (3) 影像學評估：應指定適合之影像學檢查方式，並確定 DFS 的定義。並在整個試驗期間使用相同的方式及初始影像學研究的時間，應考量術後影像學的穩定，建議在納入試驗之前 4 週內完成，因為不同時程可能會影響 DFS 的評估，所有組別的影像評估頻率應相同。DFS 改善的幅度，應大於 DFS 的影像評估時間間隔。
- (4) 疾病復發之判定：建議以 BICR 的結果作為復發判定。若由試驗主持人評估，應包含 BICR 審查。在安全可行的前提下，應以腫瘤採檢(biopsy)，證實影像學檢查顯示疑似疾病復發之病灶是否為惡性。應事先按部位(例如腫瘤範圍、淋巴結、骨轉移、內臟疾病)制定疾病復發的影像學定義，包括病灶位置、大小和數量，讓試驗主持人和 BICR 於判讀定義上具一致性，確保在沒有組織學確認的情況下，有相同標準。疾病復發時間的定義應預先指定並保持一致：當影像和採檢(biopsy)均復發時，應以較早日期作為復發日期。切除後在剩餘尿路上皮中出現的新的非肌肉浸潤性腫瘤，和所有新的肌肉浸潤性膀胱癌腫瘤應是 DFS 定義之事件。在研究開始前，與 FDA 討論將



所有其他非肌肉浸潤性腫瘤定為疾病復發的證據，並在計畫書中預先指定。試驗應明定是否對有殘餘尿路上皮的患者，進行尿細胞學檢查術後監測，如果是，則須有具體的檢測和時間間隔，應預先指定內視鏡監測之程序。

- (5) 試驗分析：試驗計畫書和統計分析計畫(SAP)應包含對於分析 DFS，和整體存活率(OS)的試驗假設及統計方法的詳細描述。尤其是對於 DFS，應制定避免資料缺失的措施。SAP 應指定具不同設限(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) 試驗結果之解讀：不建議對 DFS 進行期中分析顯示療效無益 (futility)而停止試驗。

支持批准所須的 DFS 改善幅度並無單一閾值。儘管 FDA 核准並不要求藥品顯示 OS 效益，但計畫書和 SAP 應規畫在 DFS 分析時，對 OS 進行正式中期分析。為支持有利的效益—風險評估，此分析應確保 OS 不受到後續治療的不利影響。此外，持續試驗追蹤以進行最終的 OS 分析。