
行业指导原则

批准非小细胞癌药物和生物制剂的 临床试验终点考虑

美国卫生与公众服务部
美国食品药品监督管理局
药品评价和研究中心（CDER）
生物制品评价和研究中心（CBER）

2015年4月
临床/医疗

批准非小细胞癌药物和生物制剂的 临床试验终点考虑

可从以下部门获得其他副本:

食品药品监督管理局

药品评价和研究中心

药品信息处, 对外信息办公室

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

电话: 855-543-3784 或 301-796-3400; 传真: 301-431-6353; Email: druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

或

食品药品监督管理局

生物制品评价和研究中心

对外信息、外联与发展办公室

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, rm. 3128

Silver Spring, MD 20993-0002

电话: 800-835-4709 或 240-402-7800; Email: ocod@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与公众服务部

食品药品监督管理局

药品评价和研究中心 (CDER)

生物制品评价和研究中心 (CBER)

2015 年 4 月

临床/医疗

目录

I.	简介	1
II.	背景	1
	A. 支持过去批准的终点.....	2
	B. 研讨会和咨询委员会讨论总结.....	6
III.	建议	7
	附录A: 肿瘤测量数据采集	10
	附录B: 在PFS分析中考虑的问题.....	11
	附录C: 主要PFS分析示例表	13
	附录D: PFS支持性分析示例表	14

批准非小细胞癌药物和生物制剂的临床试验终点行业指导原则¹

本指南代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指南不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请联系负责本指导原则的 FDA 工作人员。

I. 简介

本指导原则的目的是为申请人提供关于向美国食品药品监督管理局（FDA）提交非小细胞肺癌（NSCLC）药物临床试验终点的建议，以支持新药申请（NDA）、生物制品许可申请（BLA）或补充申请中的有效性声明。²本指导原则是“批准癌症药物和生物制品的临床试验终点”行业指导原则的伴随文件。³

本指导原则旨在阐明FDA目前对于肺癌治疗药物评价临床试验疗效终点的观点，并考虑了在公开研讨会（2013年4月15日）以及FDA肿瘤药物咨询委员会（ODAC）会议（2003年12月16日）上讨论的内容。⁴本指导原则不关注旨在预防或降低肺癌发病率药物的疗效终点。

本指导原则也未讨论临床试验设计或统计分析的一般性问题。在 ICH 行业指导原则“E9 临床试验统计原则”和“E10 对照组选择及临床试验相关问题”中说明了这些主题。本指导原则重点关注肺癌药物研究的特定药物开发和独有的试验设计问题。

一般而言，FDA 的指导原则文件没有强制性法律效力，而是描述本机构对某主题的观点，应仅作为建议，除非引用了特定的监管或法规要求。机构指导原则中使用的“应该”一词是指建议或推荐某种做法，但并非强制性要求。

II. 背景

按照美国癌症协会的估计，2013 年将有近 228,190 例肺癌新增病例。肺癌约占所有

¹本指导原则由美国食品药品监督管理局药品评价和研究中心（CDER）肿瘤学产品部门 2 与生物制品评价和研究中心（CBER）合作起草。

²除非另有说明，本指导原则中引用的所有“药物”均包括人用药物和治疗性生物制剂。

³我们会定期更新指导原则。为确保得到最新版本的指导原则，请访问 FDA 药物指导原则网页：<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

⁴副本参见：

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm117709.htm#lung> and <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/4009T1.pdf>。

新发癌症病例的 14%，而且是癌症死亡的主要原因，约占所有癌症死亡的 27%。肺癌治疗新药评价基于规范实施的对照试验进行，评价适合的试验终点，以确立临床获益和支持批准。⁵

A. 支持过去批准的终点

为获得NDA或BLA的常规批准，申请人必须提供直接证据证明有临床获益或临床获益有效指标有改善。FDA加快审批途径中⁶允许使用两类新增终点，以支持批准用于治疗严重或危及生命疾病的药物或生物制品，也可支持批准治疗获益优于现有治疗的药物或生物制品（例如证明优于现有治疗或提供全新治疗）。⁷具体来说，可基于下列情况进行加快审批：（1）对可合理预测临床获益的替代终点的影响；或（2）对不可逆发病或死亡之前可测量临床终点的影响，和对可合理预测对不可逆发病或死亡或其它临床获益影响的临床终点的影响。^{8,9}

过去，肺癌治疗临床评价试验中常使用总生存率（OS）、疾病进展时间（TTP）或无进展生存期（PFS）、客观肿瘤缓解率（ORR）3 个疗效终点（参见表 1）。也可将患者肿瘤相关症状减少用作疗效终点（参见表 1）。大多数 NSCLC 药物的批准基于 OS 的显著改善，中位生存期相对较短（不到一年），因此与使用 PFS 或 ORR 作为主要终点指标相比，使用 OS 指标的试验很少需要延长试验时间。此外，OS 测量准确，可每天观察，且能提供直接证据证明患者临床获益，因此，OS 是最佳终点。基于 OS 的显著改善获得常规批准。同样，患者肿瘤相关症状减少也可作为临床获益的直接证据，且可支持常规批准。

当 TTP 或 PFS 实测结果差异非常大时，TTP 或 PFS 可以提供足够多的临床获益证据支持药物批准。根据药物毒性、相对较短的 NSCLC 生存期（特别是复发或难治性疾病）、该阶段可用治疗、NSCLC 组织学或基因亚型以及既往治疗程度判定治疗疗效。由于上述每个因素均非常重要，通常无法规定上述因素在支持药物批准中发挥的固定作用

⁵有效性监管要求请参见“批准肿瘤药物和生物制剂的临床试验终点”行业指导原则。

⁶参见联邦食品、药品和化妆品法案章节 506(c)和 21 CFR 314 节 H 子章节以及 601 节 E 子章节。

⁷参见 Johnson, JR, G Williams, R Pazdur, 2003, Endpoints and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs, J Clin Oncol, 21:1404-1411; 及 Dagher, R, J Johnson, G Williams, P Keegan, R Pazdur, 2004, Accelerated Approval of Oncology Products: A Decade of Experience, JNCI, 96:1500-1509.

⁸关于通用终点和单独试验设计考虑要点的详细讨论请参见“批准肿瘤药物和生物制剂的临床试验终点”行业指导原则。

⁹参见“严重疾病药物和生物制剂加速审批程序”行业指导原则。

包含不具约束力的建议

的程度。

尚未证明药物对 ORR 的治疗作用能可靠预测对 NSCLC 生存期的作用。我们认为只有治疗作用明显且肿瘤缓解持久时，可证明 ORR 单独作为替代终点可合理预测临床获益。在上述情况下，ORR 只用作 NSCLC 加快审批的基础。在其他情况下，例如临床试验显示 ORR 与有充分证据证明的患者肿瘤相关症状改善（例如用于阻塞性支气管炎治疗的光动力治疗）相关，ORR 支持常规批准。

疾病进展和肿瘤缓解标准基于对放射学和临床评价的主观解释确定。主观解释可能引入偏倚，尤其是在开放试验中评价时。具体来说，原发性肺部肿瘤和局部结节病的界限通常不明确，难以通过放射学准确重复测量。因此，肿瘤测量结果的可信度取决于评估频率以及明确、客观的疾病进展和肿瘤缓解判定标准。大量肿瘤评估缺失可能会高估或低估治疗差异。

如果证明有临床意义概念或一组概念的评估明确且可靠，而且是在规范实施、安慰剂对照或双盲、随机试验中进行评价，则患者报告结果（PRO）指标肿瘤相关症状和功能可提供治疗获益的直接证据。¹⁰除了用于解释试验结果的确定方法之外，明确可靠的评估包括有证据记录了内容有效性、结构有效性、可靠性和检测变化能力的评估。¹¹规范实施的临床试验包括按照PRO评估频率预期要求确定的试验方案、最小化意外揭盲计划以及处理缺失数据的规定统计策略，尤其是处于或接近疾病进展时。

¹⁰参见“肿瘤药物咨询委员会癌症临床试验和肺癌临床试验终点”副本（2003年12月16日，pp 188-368）（<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/4009T1.pdf>）。

¹¹参见“患者报告结果指标：在医疗产品研发中使用以支持标签声明”行业指导原则。

包含不具约束力的建议

表 1: NSCLC 治疗新药批准监管经验

药物	试验设计	批准终点/批准年份
<i>一线不能手术/转移性 NSCLC</i>		
长春瑞滨单药治疗	开放性、随机、活性药物对照试验 vs. 5-FU/甲酰四氢叶酸	OS、ORR/1994
长春瑞滨联合顺铂	开放性、随机、活性药物对照试验 vs. 顺铂	OS、ORR/1994
多西他赛联合顺铂	开放性、随机、活性药物对照试验，多西他赛/顺铂 vs. 长春瑞滨/顺铂	OS、TTP、ORR/1999
吉西他滨联合顺铂	(1) 开放性、随机、活性药物对照试验 vs. 顺铂 (2) 开放性、随机、活性药物对照试验，吉西他滨+顺铂 vs. 依托泊苷+顺铂	OS/1998 TTP、ORR
贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂 ¹	开放性、随机、活性药物对照试验 vs. 紫杉醇/卡铂	OS/2006
紫杉醇联合顺铂	开放性、活性药物对照、剂量范围探索、随机、三组试验，紫杉醇（135 mg/m ² ）/顺铂 vs. 紫杉醇（250 mg/m ² ）/顺铂 vs. 依托泊苷/顺铂	TTP、ORR、OS/1998
培美曲塞联合顺铂 ^{1,2,3}	开放性、活性药物对照、随机试验；培美曲塞/顺铂 vs. 吉西他滨/顺铂	测量一个亚组患者的 OS/2008
<i>间变性淋巴瘤激酶阳性局部晚期或转移性 NSCLC</i>		
克唑替尼单药治疗 ²	单组试验	持久性 ORR/2011
<i>一线转移性 NSCLC，肿瘤中表皮生长因子受体外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 替换突变</i>		
埃罗替尼单药治疗	开放性、随机、活性药物对照试验 vs. 以铂为基础双重化疗	PFS/2013
<i>维持治疗</i>		
4 个周期以铂为基础一线化疗后疾病无进展患者中使用培美曲塞 ¹	随机、双盲、安慰剂对照试验	OS/2009
4 个周期以铂为基础一线化疗后疾病无进展患者中使用埃罗替尼	随机、双盲、安慰剂对照试验	OS/2010
<i>二线 NSCLC</i>		
多西他赛	随机、安慰剂对照试验，多西他赛 vs. 最佳支持治疗	OS、TTP、ORR/1999

包含不具约束力的建议

药物	试验设计	批准终点/批准年份
埃罗替尼	随机、安慰剂对照试验，埃罗替尼 vs. 最佳支持治疗	OS、TTP、ORR/2004
培美曲塞 ^{1,2}	随机、开放性试验 vs. 多西他赛	持久性 ORR，↓毒性/2004
<i>三线 NSCLC</i>		
埃罗替尼	随机、安慰剂对照试验，埃罗替尼 vs. 最佳支持治疗	OS、TTP、ORR/2004
吉非替尼 ^{2,4}	单组试验	持久性 ORR/2003
<i>非手术治疗候选人部分或完全阻塞支气管内肿瘤 NSCLC 和微小浸润型支气管内 NSCLC</i>		
吡吩姆钠和光动力治疗	随机、开放性、活性药物对照试验 vs. YAG 激光	疾病相关症状改善/1998

¹ 仅限于非鳞状、非小细胞肺癌。

² 加快审批。

³ 由于审批是基于一个患者亚组进行，加快审批时要求亚组确认性证据来自一项正在进行的研究。

⁴ 后续研究没有确认临床获益；2011 年 9 月撤回适应症申请。

B. 研讨会和咨询委员会讨论总结

2003年4月15日，美国临床肿瘤学会（ASCO）与FDA举行了一次关于肺癌终点的公开研讨会，参与者包括FDA、ASCO、美国国家癌症研究所、学术界、利益相关团体以及行业代表。¹²研讨会主要关注晚期和转移性NSCLC，参会人员讨论了在药品上市许可评估中使用OS、基于肿瘤评估的终点以及PRO指标的利弊。讨论发现虽然ORR是常用终点，但是不能预测治疗对OS的影响。可能不清楚TTP较小差异的临床意义，特别是在评估有毒治疗时。TTP在开放性临床试验中易发现偏倚，而且如果各试验组中随访计划不对称，则可能发生偏倚。

研讨会发言者指出，频繁评估疾病进展需要密集劳动，且费用较高。PRO指标可以构建重要的临床获益终点，尤其是在主要症状疾病中，例如NSCLC。然而，只有盲态、随机临床试验在临床试验目标人群中采用可靠有效测量工具测量治疗获益概念，且在研究患者亚组中已经证明缓解选项和回忆期的适用性和合理性时，方可根据PRO指标充分评估治疗作用。分析挑战包括敏感度但是无法解释的工具或大量缺失数据，对基于PRO数据评估试验治疗带来更多的困难。由于OS明确且容易测定，因此认为OS是最适合的终点。在规范实施的随机试验中，OS获益的实测结果可以直接归因于试验治疗。

继上述公开研讨会之后，2003年12月16日举行了ODAC会议，向委员会报告了肺癌终点研讨会的讨论内容。

- (1) 委员会投票结果为17:2，赞成下列结论：由于没有药物批准用于NSCLC辅助治疗，假定无疾病生存期可在辅助治疗背景下作为合理终点评估新治疗方法。
- (2) 截至会议日期，通常基于OS改善结果批准转移性NSCLC治疗。委员会考虑研究是否可以加入一个基于肿瘤的到事件发生时间终点（例如PFS或TTP）作为主要终点，以支持常规批准或只是支持加快审批。委员会建议，因为PFS包括死亡，基于肿瘤的PFS终点较TTP更为可取，尤其在有缺失评估时。公认测量PFS时有不确定性，例如指标提供了临床获益的间接证据，PFS差异较小时临床意义不明确，在评估中由于影像学或评估时间导致噪音和变异性，有缺失和无法评价的数据。委员会投票结果为11:8，认为在常规批准时，PFS可作为终点评估

¹²参见2013年4月15日研讨会总结：美国临床肿瘤学会/FDA肺癌终点研讨会，查阅网址为<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm117709.htm#lung>。

包含不具约束力的建议

药物在转移性疾病中的作用。

- (3) 委员会投票 15:3 认为，评价不能手术或者局部晚期疾病药物的作用时，药物对 PFS 的作用不足以支持常规批准，而应基于 OS 评价新药。考虑到加快审批基础 PFS 的差异，委员会认为基于 PFS 的治疗差异必须足够大（例如 3 个月或者以上）。委员会还认识到 PRO 终点（例如症状进展延迟）非常重要，且需要更好的工具减少偏倚和确定获益构成要素。
- (4) 委员会还讨论了使用非劣效性试验设计以及 OS 和 PFS 作为终点的挑战。只有在已确定活性对照药物的疗效，可以估计该药物对患者考察适应症的活性对照效应量，且可以提前规定活性对照效应量的保持百分比，才可考虑非劣效性假设试验。¹³应当基于历史、随机试验的荟萃分析，确定活性对照药物对主要终点的效应量。尚未完全确定活性对照效应量时，不可能提前规定活性对照效应量的保留百分比。考虑采用有非劣效性假设的临床试验时，应当评估假设内容，即随时间推移，活性对照药物治疗作用恒定。由于各项试验中医学实践、临床试验实施、肿瘤进展评估时间、所用放射学检查形式以及进展评估标准和定义随时间推移有不同变化，尤其是在不同地区实施的试验，PFS 作为主要终点难以证实恒定假设。

基于 2003 年咨询委员会会议的上述建议，我们继续推荐 OS 作为 NSCLC 临床试验的主要终点。然而，若临床试验证明 PFS 有较大改善，且药物毒性可接受，可能会获得常规批准，尤其是针对医学需求未得到满足的人群。

III. 建议

我们认为 OS 作为标准临床获益终点，应当用于在局部晚期或转移性 NSCLC 患者中确定治疗疗效。然而，基于人群和药物风险获益特征，药政机构作出决定时可以考虑其他终点。我们还认识到并非始终可以在局部晚期或转移性 NSCLC 患者中实施独立试验。

如果临床试验旨在证明通过风险比以及中位 PFS 绝对差异可测量较大程度的治疗效应，而且已证明药物风险获益特征可接受，则 PFS 可作为主要终点确定药物疗效以

¹³参见非劣效性临床试验行业指导原则草案。本指导原则终稿将代表 FDA 目前对该主题的观点。请访问 FDA 药物指导原则网页获取最新版本指导原则：
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

包含不具约束力的建议

供药物审批使用。申办方应当证明使用 PFS（作为主要疗效终点）和 PFS 效应程度可以预测 OS，或可代表药物在不同肺癌阶段时的获益风险特征及替代治疗结果。由于 PFS 评估测量时存在主观性，以及评估依赖于频率、准确、重现性和完整性的事实，观测到的效应程度应当较大而且具有统计学稳健性。如果将研究者评估的 PFS 作为主要终点用于确定疗效，则应当提供证据证明评估中无偏倚，例如在由独立评审委员会实施的随机样本审核中证明研究者评估无偏倚。

可基于 OS 进行计划中期疗效分析。然而，不鼓励在患者获益完成之前进行中期疗效分析。早期 PFS 中期疗效分析与终止边界交叉，通常夸大效应程度。由于随访不足、评估缺失、不同放射学阅读者读取结果不一致和/或研究者与独立评估者之间缺乏一致性，中期 PFS 疗效分析不太可能提供准确或可重复的治疗作用程度估计结果。根据中期 PFS 疗效结果终止试验后，可能无法证实该判断是否使试验结果无法解释。此外，认为较小程度的有统计学意义的 PFS 差异没有临床意义。期中分析可检测 PFS 或 OS 终点有害作用或无用性。

我们鼓励开发明确可靠的 PRO 测量工具，其可在目标人群中捕捉基本治疗获益概念。解释 PRO 数据时，通常需要收集联用药物（例如镇痛药、抗抑郁药、止吐药、止泻药）所有用药剂量的完整记录，其可能会混淆对 PRO 关注结果的解释，以及限制区分抗癌治疗效应与联用药物效应的能力。可以采用 PRO 工具（例如事件日志）或其他评估工具记录联用药物。我们将按照“患者报告结果指标：在医疗产品研发中使用以支持标签声明”行业指导原则中概述的原则审查所有 PRO 指标的适用性。

无论选择何种疗效终点，由于 NSCLC 是一种异质性疾病，因此对于不同分子及组织病理学亚组（例如培美曲赛，埃罗替尼）治疗的缓解不同。我们建议采用前瞻性设计临床试验来评价治疗作用差异。¹⁴

虽然本指导原则中概述的一般原则应当有助于申请人选择上市申请的终点，但是我们建议申请人在提交支持 NDA 或 BLA 上市申请的方案之前应与 FDA 开会沟通。与会人员将包括肿瘤学家、统计学家、临床药理学家、测量专家组成的多学科 FDA 团队，且常包括外部专家顾问。申请人还可以提交特殊试验方案评估请求，以获得整体研发项目各项试验的终点指标和试验方案的适用性证明，预期支持药物上市申请。¹⁵ 上市批准不仅取决于临床试验的试验设计，而且取决于 FDA 对上市申请中所有试验结果和数据的审

¹⁴参见非劣效性临床试验行业指导原则草案。本指导原则终稿将代表 FDA 目前对该主题的观点。

¹⁵参见“特殊方案评估”行业指导原则。

包含不具约束力的建议

查。若申请人计划在确定的NSCLC亚组中（例如分子亚组）前瞻性评价治疗作用，应当在早期确定这样的开发项目，并依照行业指导原则中药物和器械联合研发指导原则和美国食品和药品监督管理局工作人员“体外伴随诊断装置”指导原则进行。

附录A：肿瘤测量数据采集¹⁶

下文是针对肿瘤测量数据需要考虑的重要事项。我们建议：

- 在治疗前基线访视期间，在病例报告表（CRF）和电子数据中记录发现的目标病变。局部评估中采用基于肿瘤的终点对病变进行回顾性确认时，不能消除偏倚可能性。
- 为肿瘤病变分配特有的标记字母或数字。这种分配方法能够区分在一个解剖部位发生的多个肿瘤，并能将在基线测量的肿瘤与在随访期间测量的肿瘤匹配。
- 适合的机制可确保在随访期间关键时期可采集完整数据。CRF 应当确保在基线时评估了所有目标病变，且在基线和随访要求进行的所有检测中使用相同的影像学或者测量方法。
- CRF 描述了每次访视是否进行扫描。
- 当病变已完全缓解时记录为零。否则，无法区分病变消失与缺失值。
- 随访检测可及时发现最初部位及新疾病部位出现的新病变。对于方案规定评估及非计划访视中发现的病变，均应当在 CRF 和提交的电子数据中记录新病变的发生和位置。

¹⁶本附录中，肿瘤数据是指 SAS 运输文件中的数据，而不是影像。通常不向 NDA 或 BLA 递交影像，但 FDA 在审评期间可审查这些影像。

附录B：在PFS分析中考虑的问题

方案和统计分析计划（SAP）应当详细描述 PFS 主要分析。此分析应当详细描述终点、评价肿瘤的适当方法以及减少偏倚的程序。应当规定一或两项次要分析，以评价试验实施中预期的问题，并评价这些结果是否有稳健。应当考虑下列重要的因素。

- **进展日期定义。**在生存分析中，已知确切的死亡日期。在 PFS 分析中，确切的进展日期未知。可以使用下列两种方法定义 PFS 分析中所用的*进展记录日期(PDate)*。
 1. 宣布出现进展时首次分配的 PDate。
 - 对于基于新病变的进展，PDate 是指首次发现新病变的日期。
 - 如果已经在不同时间基于目标病变测量结果总和进行了多重评估，则 PDate 是指首次发现目标病变或放射学评估显示目标病变测量结果总和增加（预先定义）的日期。
 2. PDate 是指在所有放射学评估之后立即进行方案计划临床访视的日期（共同记录进展）。通常建议对其进行敏感性分析。
- **删失日期定义。**删失日期针对在数据截止或脱落之前没有记录进展的患者。在这些患者中，删失日期通常定义为最后一次充分评估进展状态的日期。也可使用末次评估日期。然而，在确定进展时可以评价多种放射学检测。另外，也可采用与这些放射学评估相对应的临床访视日期。
- **PFS 充分评估的定义。**在没有进展证据的患者中，PFS 删失通常取决于*末次肿瘤充分评估*的日期。构成肿瘤充分评估的仔细定义包括目标病变评估的充分性以及评估非目标病变以及寻找新病变时放射学检测的充分性。
- **部分缺失肿瘤数据分析。**当*肿瘤充分评估*访视中缺失部分数据时，分析计划应当描述进展状态的计算方法。
- **完全缺失肿瘤数据。**若评估访视中没有采集到数据，之后有时会出现死亡或评估访视显示疾病进展。在其他情况下，后续评估显示没有进展。在后一种情况中，可继续治疗或者继续监测进展。然而，这种方法根据后续事件情况对缺失数据进行不同处理，当在后续记录到进展或死亡时代表信息删失。另一种可能方法是包括后续 PFS 评估的数据，当频繁评估和只缺失一次随访访视时，可采用该方法。当有两次或者更多缺失访视时，在末次肿瘤充分评估时删失可能更为合适。

SAP 应详细描述主要和次要 PFS 分析，以评价缺失数据的潜在影响。应将脱落原因纳入程序以确定审查和进展状态。例如，主要分析中，可在末次肿瘤充分评估时删

包含不具约束力的建议

失由于无事实证明临床进展退出研究、改变癌症治疗或体能状态降低的患者。次要敏感性分析将包括这些脱落，将其作为进展事件。虽然缺失进展访视可能有问题，但不论患者缺失几次访视，均应努力随访患者的疾病进展。另一种分析可忽略这些缺失评估，并考虑在后续评估中将进展或死亡记录日期作为事件发生时间。

- **不可测量疾病进展。**如适用，应描述针对每种评估方式（例如 CT 扫描、骨骼扫描）的进展标准。
- **疑似病变。**分析时应提供评价和随访不确定病变并分配进展状况的算法。

附录 C：主要 PFS 分析示例表

可用的规定删失计划示例见下列表格。

表 C1：PFS 删失计划例 1

状态	进展或删失日期	结局
不完全或没有基线肿瘤评估	随机化	删失
计划访视之间记录进展	下列中最先出现的日期： <ul style="list-style-type: none"> 进展评估显示新病变（如果进展基于新病变）的日期或 末次进展评估日期 	进展
无进展	无记录进展的末次进展评估日期	删失
由于无事实证明进展中止治疗	无记录进展的末次进展评估日期	删失
由于毒性或其它原因中止治疗	无记录进展的末次进展日期	删失
开始新的抗癌治疗	开始新治疗之前记录无进展的末次进展评估日期	删失
首次 PD 评估前死亡	死亡日期	进展
两次充分评估访视之间死亡	死亡日期	进展
缺失 1 次以上访视后死亡或出现进展	记录无进展的末次进展评估日期	删失

表 C2：PFS 删失计划例 2

状态	进展或删失日期	结局
不完全或没有基线肿瘤评估	随机化	删失
计划访视之间记录进展	下列最先出现的日期： <ul style="list-style-type: none"> 显示新病变（如果进展基于新病变）的进展评估日期或 末次进展评估日期 	进展
无进展	无记录进展的末次进展评估日期	删失
由于无事实证明进展中止治疗	无记录进展的末次进展评估日期	删失
由于毒性或其它原因中止治疗	记录进展且所有治疗组按照方案规定继续随访的日期	进展
开始新的抗癌治疗	记录进展且所有治疗组按照方案规定继续随访的日期	进展
首次 PD 评估前死亡	死亡日期	进展
两次充分评估访视之间死亡	死亡日期	进展
缺失 1 次以上访视后死亡或出现进展	记录进展日期	进展

附录 D：PFS 支持性分析示例表

敏感性分析有助于确定 PFS 分析是否稳健。然而，这些敏感性分析是探索性分析，且支持主要分析结果，而且只根据敏感性分析可能无法确定疗效。表格中描述了不同的敏感性分析，规定如何分配进展事件日期和进展数据删失日期。下列三个表格描述了三种不同敏感性分析的示例。

表 D1 中的敏感性分析通过分配审查日期和只在计划访视日期分析的事件校正肿瘤评估随访计划中的潜在偏倚。然而，如果在接近末次访视时出现进展，则该方法可能引入偏倚。

表 D1：PFS 1（统一的进展和评估日期）

状态	进展或删失日期	结局
无基线肿瘤评估	随机化	删失
计划访视之间记录进展	下次计划访视日期	进展
无进展	充分评估末次访视日期	删失
由于无事实证明进展中止治疗	充分评估末次访视日期	删失
由于毒性或其它原因中止治疗	充分评估末次访视日期	删失
开始新的抗癌治疗	充分评估末次访视日期	删失
首次 PD 评估前死亡	死亡日期	进展
两次充分评估访视之间死亡	死亡日期	进展
缺失 1 次以上访视后死亡或出现进展	充分评估末次访视日期	删失

表 D2 中的敏感性分析使用保守方法，通过分配中止日期、变更治疗或缺失访视（作为事件）日期进行分析。

包含不具约束力的建议

表 D2: PFS 2 (认为任何变更均是进展事件)

状态	进展或删除日期	结局
无基线肿瘤评估	随机化	删失
计划访视之间记录进展	下列最先出现的日期： <ul style="list-style-type: none"> ● 显示新病变（如果进展基于新病变）的放射学评估日期或 ● 末次测量病变放射学评估日期（如果进展基于测量病变总和增加） 	进展
无进展	测量病变末次放射学评估日期	删失
由于无事实证明进展中止治疗	中止日期	进展
由于毒性或其它原因中止治疗	中止日期	进展
开始新的抗癌治疗	新抗癌治疗开始日期	进展
首次 PD 评估前死亡	死亡日期	进展
两次充分评估访视之间死亡	死亡日期	进展
缺失 1 次以上访视后死亡或进展	首次缺失访视日期	进展

表 D3 中的敏感性分析按照研究者评估结果对 PFS 进行评价。然而，如果在接近末次访视时出现进展，则该方法可能引入偏倚。

表 D3: PFS 3 (包括临床进展)

状态	进展或删除日期	结局
无基线肿瘤评估	随机化	删失
计划访视之间记录进展	下次计划访视	进展
无进展	充分疾病进展评估末次访视日期	删失
由于无事实证明进展中止治疗	计划访视（或如果在两次访视之间则为下次访视）	进展
由于毒性或其它原因中止治疗	充分疾病进展评估末次访视日期	删失
开始新的抗癌治疗且无疾病进展	充分疾病进展评估末次访视日期	删失
首次 PD 评估前死亡	死亡日期	进展
两次充分评估访视期间死亡或患者缺失 1 次评估访视后死亡	死亡日期	进展
延长失访时间（缺失≥2 次评估）后死亡	充分疾病进展评估末次访视日期	删失