

附件

多发性硬化治疗药物临床试验技术指导原则

2023 年 9 月

目 录

一、概述.....	1
(一) 疾病特点及治疗现状	1
(二) 目的及适用范围	2
二、临床研发的整体考虑	3
(一) 治疗目标	3
(二) 延缓疾病进展治疗药物研发的特殊考虑	3
1. 复发型多发性硬化	3
2. 继发进展型多发性硬化.....	5
3. 原发进展型多发性硬化.....	6
(三) 研究人群	6
1. 患者类型	6
2. 特殊人群	7
三、临床药理学研究	8
(一) 药代动力学	9
(二) 药效学	9
(三) 药物相互作用	9
四、探索性临床试验	9
五、确证性临床试验	10
(一) 不同治疗目标药物的试验设计	10
1. 急性复发的治疗	10

2. 延缓疾病进展治疗	11
3. 旨在改善明显稳定的残留损伤的药物	14
4. 联合治疗	15
(二) 用于有效性评估的方法	15
1. 残疾进展评估	15
2. 复发评估	17
3. 核磁共振成像评估	18
4. 健康相关生活质量评估	19
六、安全性评估	19
(一) 器官特异性不良事件	20
1. 神经系统不良事件	20
2. 精神不良事件	20
3. 其他	20
(二) 长期安全性	20
七、与监管机构沟通	21
八、参考文献	21

多发性硬化治疗药物临床试验技术指导原则

一、概述

(一) 疾病特点及治疗现状

多发性硬化 (Multiple Sclerosis, MS) 是一种免疫介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘性疾病, 常累及脑室周围、近皮质、视神经、脊髓、脑干和小脑, 从而造成神经功能缺损, 这种损伤往往会导致严重残疾。本病病因尚不明确, 目前认为可能是由多种因素共同作用导致。

全世界有超过 280 万人受到多发性硬化的困扰。多发性硬化的发病率和患病率与地理分布和种族相关。高发地区包括欧洲、加拿大南部、北美、新西兰和东南澳大利亚, 患病率为 60/100000~300/100000。亚洲和非洲国家发病率较低, 约为 5/100000。据报道, 我国预计至少 3 万名患者, 中国儿童多发性硬化发病率为 0.055/10 万, 成人为 0.288/10 万。

多发性硬化平均发病年龄为 30 岁, 10 岁以下和 50 岁以上患者少见。女性患病率高于男性, 女男比例约为 (1.4~2.3): 1。多急性/亚急性起病, 具有空间多发和时间多发的特点。临床表现多样, 常见症状包括视力下降、复视、肢体感觉障碍、肢体运动障碍、共济失调、膀胱或直肠功能障碍等。根据病程临床分为 3 型: 复发缓解型多发性硬化、继发进展型多发性硬化和原发进展型多发性硬化。大约 85% 的患者属于

复发缓解型多发性硬化，其特点是不可预测的神经功能障碍急性发作，也称为临床发作或复发，随后是不稳定的恢复期和临床稳定期。在十年时间内，超过 50%的复发缓解型多发性硬化患者最终会发展到合并复发或无复发的持续性恶化状态，即继发进展型多发性硬化。大约有 15%的患者从一开始就出现了神经功能持续性恶化，被称作原发进展型多发性硬化。每个临床表型的病程中，也常常通过活性/非活性，进展/非进展来评估病情。此外，临床孤立综合征和放射学孤立综合征也是多发性硬化临床诊疗中需要关注的特殊情况。

多发性硬化病理生理学过程包括发生在疾病的各个阶段的急性炎性局灶性病变、神经胶质增生、脱髓鞘、髓鞘再生受损、轴突损失和神经元损失。这些病理生理学过程的相对贡献在疾病过程中不断变化。复发被认为是急性炎性局灶性病变的临床表现，而进展被认为与脱髓鞘、髓鞘再生受损、轴突损失和神经元损失更相关。在原发进展型多发性硬化中，炎症发生于皮质且更弥漫。因此，多发性硬化的治疗主要包括急性复发的治疗、延缓疾病进展的治疗和对症治疗。

（二）目的及适用范围

本指导原则旨在为多发性硬化治疗化学药品和治疗用生物制品的研发提供指导。

本指导原则主要对多发性硬化不同治疗目标药物研发的考虑因素以及临床试验设计的关键要素进行讨论，主要聚

焦于延缓疾病进展治疗药物。

应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、临床研发的整体考虑

（一）治疗目标

在不同的临床研发计划和临床试验设计中，多发性硬化的治疗可能有不同的目标，其中主要的治疗目标包括：

1. 急性复发的治疗以缩短病程、改善症状的严重程度和预防后遗症为主要目标。

2. 延缓疾病进展治疗的目标包括：（1）预防残疾发生或延缓残疾累积；（2）预防或改善复发。

3. 改善明显稳定残留损伤的治疗。

（二）延缓疾病进展治疗药物研发的特殊考虑

不同类型多发性硬化的治疗目标不同，因此区分多发性硬化的不同临床分型很重要。虽然这些临床分型主要是描述临床病程，但是病理组织学差异及其在 MRI 中反映的差异也同时存在。

1. 复发型多发性硬化

复发型多发性硬化包括 1) 复发缓解型多发性硬化患者、2) 活动性继发进展型多发性硬化患者以及 3) 发生一次临床孤立脱髓鞘事件且 MRI 结果符合空间多发和时间多发证据的患者。

预防和/或改善复发、以及预防残疾发生或延缓由复发导致的残疾积累是复发型多发性硬化有意义的治疗目标。根据现在的科学观点，对复发的影响与残疾预防之间的相关性较差，因此不能仅基于预防复发就声称对残疾有作用。要明确对残疾的作用，需要通过大规模、长期、安慰剂/阳性药平行对照试验证明对疾病进展方面的临床疗效。研究持续时间取决于所研究的人群，并应足以显示对残疾可靠且相关的治疗作用。

随着多发性硬化诊断标准的改进，患者能更早得到诊断，并在疾病更早期阶段就可以参加临床研究。因此，与在过去几十年开展的多发性硬化研究中招募的患者相比，目前研究中所纳入的患者复发次数显著减少，以前关于如何评价对复发率影响是否具有临床意义的认识可能不再适用，申请人应证明对复发率的影响具有临床意义和统计学意义。

开发延缓疾病进展治疗新药时，需要考虑药物的预期获益-风险特征，权衡治疗对多发性硬化患者疾病活动性和生存期的预期获益与机会性感染、恶性肿瘤和其他潜在严重安全问题的预期风险。在临床数据可获得前，预期获益-风险特征

可以基于动物研究、药效学研究、药物在已获批适应症中的使用、已知作用机制药物的使用等。

既往，某些已上市药物的适应症中包括了临床孤立综合征患者。对于那些有临床孤立综合征适应症的药物，仅被限制用于基于 MRI 影像有明确多发性硬化风险的临床孤立综合征患者。现在，根据修订的多发性硬化诊断标准，这些患者将被诊断为复发缓解型多发性硬化。因此，在拟定复发缓解型多发性硬化适应症的一线治疗新药临床试验中纳入这部分患者是可接受的。

针对那些不能诊断为多发性硬化的临床孤立综合征患者或放射学孤立综合征患者进行药物研发的意义目前仍存在质疑。如果要研发此类药物，建议首先与临床专家进行讨论。

2. 继发进展型多发性硬化

继发进展型多发性硬化患者会经历残疾进展（伴随或不伴随复发），预防或延缓残疾累积是其治疗目标。由于残疾进展往往可能需要多年，因此在保障受试者安全的前提下，可能需要开展足够样本量、长期、安慰剂/阳性药平行对照试验。

为了评价药物对继发进展型多发性硬化残疾进展的有效性，建议仅针对近期无复发、无 MRI 活动提示活动性炎症，且有证据表明近期疾病进展与复发无关的继发进展型多发

性硬化患者。这是为了排除复发活动对残疾的可能影响。然而，在研究期间需要对复发活动进行评估，并在确认残疾进展时予以考虑。

3. 原发进展型多发性硬化

应进行随机、双盲、安慰剂/阳性药平行对照临床试验，以评估药物对原发进展型多发性硬化残疾进展的有效性。

（三）研究人群

1. 患者类型

试验中的患者可能是既往未接受过治疗的患者、因非疗效缺乏的原因而更换治疗的患者、具有不同程度疾病活动性的患者以及对既往治疗反应不佳的患者。应根据试验目的和研究药物预期的获益-风险特征，预先设定合适的患者人群。

如果将复发型多发性硬化作为拟定适应症，需要有足够的的数据分别对低活动性和高活动性多发性硬化患者的有效性和安全性进行评估，应得出低活动性多发性硬化患者与高活动性多发性硬化患者有效性趋势一致的结论。对于低活动性和高活动性多发性硬化确切的标准尚无共识，基于治疗后仍持续存在临床复发且 **MRI** 结果提示疾病活动性可对二者进行区分。申请人应在临床方案中明确高活动性多发性硬化的定义并说明其合理性。

在任何多发性硬化临床类型中，复发活动性、残疾严重程度（例如依据扩展残疾状态量表评分进行定义）以及高复

发率可识别的风险因子都是定义预设亚组人群的重要特征。建议根据病情轻重对患者进行分层。

由于可以合理的假设“在复发缓解型多发性硬化和继发进展型多发性硬化中，复发的潜在炎症病理生理过程相同”，因此对复发缓解型多发性硬化患者复发的有效性可能外推到对继发进展型多发性硬化患者复发的有效性。然而，由于病理生理过程不同，对残疾有效性进行外推是不合适的。

对于旨在改善稳定的神经损伤、促进髓鞘再生或者改善轴突传导性的药物，只要能够合理地排除多发性硬化病程对药物有效性评估干扰，患者人群可以更广泛。对不同亚组（如继发进展型多发性硬化、复发缓解型多发性硬化）患者进行分层，有助于评估这些亚组人群的有效性。

鼓励开发针对特定患者的治疗药物，但需要提供理由，并在适应症中明确适用人群。鼓励生物标志物研究，以期能够识别有快速疾病进展风险亚组和/或治疗获益更多的患者。

2.特殊人群

2.1 儿科人群

儿科人群的多发性硬化较成人更为罕见。儿科多发性硬化发作的临床表现和成人复发缓解型多发性硬化发作类似。然而，和成人复发缓解型多发性硬化发作相比，尤其是年幼儿童，似乎复发更频繁、认知障碍出现更早、复发后恢复更佳并且疾病进展更缓慢，与急性播散性脑脊髓炎可能很难鉴

别。

儿科 MS 患者数量很少，且儿科临床试验本身在伦理、操作等方面具有诸多特殊性，因此儿童/青少年复发缓解型多发性硬化的临床试验很难开展，但仍应尽可能获得相关数据。根据药物作用机制、预期安全性特征和目标年龄组，儿科人群数据可以通过开展儿科临床试验、把青少年多发性硬化患者纳入成人临床试验和/或通过成人临床试验的有效性外推获得。应依据药物作用机制、经成人临床试验证实的有效性生物标志物的适用性以及是否存在有效的 PK 目标暴露量，判断所选择方法的合理性。

只有充分证明药物在具有一定安全性的前提下可满足儿科临床需求时，才能在儿科人群中开展临床试验。

如拟申请儿科适应症，需要获得儿科人群的安全性数据。考虑可能要终身治疗，安全性方面还应包括对感染性疾病和疫苗接种的免疫反应、心理、认知功能、生长以及性发育方面的长期安全性数据。最好将所有患者进行登记以监测长期安全和有效性。

2.2 老年人群

在老年时期才被确诊的多发性硬化的情形罕见，多发性硬化老年患者多为年轻时确诊，也需接受药物治疗。因此应有充分的安全性数据评估老年人群用药的安全性。

三、临床药理学研究

（一）药代动力学

应结合相关指导原则开展全面的药代动力学研究。

（二）药效学

探讨潜在的作用机制需结合从相关动物模型和其他可用的非临床模型（如实验性自身免疫性脑脊髓炎）中获取的数据以及患者或健康志愿者生物指标的变化。

如果拟采用联合治疗，需要尽可能在相关模型中对假设的协同作用以及无拮抗作用进行描述和评估。

患者或健康志愿者生物指标变化和不良反应发生的相关性研究，可指导后续研究给药剂量和方案的确定，也可用来支持联合治疗的可行性。

（三）药物相互作用

与本病其他治疗药物的药效学相互作用数据很重要。在联合用药临床研究开展前，需要开展拟联合用药的人体药效相互作用研究。

药代动力学相互作用研究应结合相关指导原则开展。

四、探索性临床试验

纳入的受试者特征可能因药物的作用机制和治疗目标而异。选择高临床活动性且仅有中度残疾的患者有助于充分体现药物间的治疗差异

在复发型多发性硬化探索性临床试验中，使用 MRI 相关参数作为主要终点评估初步有效性或确定剂量是可以接受

的。对复发和其它有临床意义的结果也应评估。

根据新治疗药物的作用机制和其作用的疾病阶段，缺少 MRI 影像改变可能并不代表缺少临床活动性。在继发进展型多发性硬化或原发进展型多发性硬化中，除了支持性 MRI 数据，也可对神经功能的恶化进行评估，需要更长的临床试验周期。

建议在药物研发过程中，考虑寻找能够有效反映疾病活动性、治疗效应和长期预后的生物标志物（包括但不限于免疫活性、髓鞘再生和药物基因组学的标志物），有助于从患者选择、剂量优化、治疗失败患者的早期和晚期识别等方面提高确证性临床试验的效率。

如果计划联合治疗，应在此阶段对一般临床安全性以及是否出现多发性硬化恶化情况进行评估。

五、确证性临床试验

（一）不同治疗目标药物的试验设计

1. 急性复发的治疗

复发引起的神经损伤可能会在数周或数月内完全或部分改善。对于每一次复发，无法预测其病程和影响功能的程度。

对治疗急性复发的新药进行获益评估，需要采用随机、双盲、平行对照的临床试验。

复发的持续时间和严重程度，以及后遗症的恢复或预防

是有效性评估的指标。终点可以是复发的持续时间以及在 3 个月和 6 个月时复发恢复的程度。急性期治疗对后续病程的影响（如后续复发的频率和严重程度、残疾进展或从复发缓解型多发性硬化转变为继发进展型多发性硬化的情况等）也需要评估。

要证明试验药物对复发的持续时间、严重程度和/或恢复的影响，需基于以甲泼尼龙作为阳性对照且设置安慰剂组作为研究内部验证的临床试验。研究应考虑“及早脱离”的情况，当患者在病情未能改善或病情恶化时允许使用挽救治疗。每一次复发后应对患者进行适当时间的随访（如至少 6 个月），以确保复发后的恢复程度得到充分评估。

研究设计还可以选择相对于甲泼尼龙的优效试验设计或在基础治疗（如皮质类固醇）上与安慰剂对照的加载治疗设计。由于在临床试验中皮质类固醇的给药方案没有共识，因此方案中应对皮质类固醇的给药方案标准化。

2. 延缓疾病进展治疗

2.1 总体设计

延缓疾病进展治疗药物的确证性临床试验应该具有足够规模且有足够持续时间，以利于评估对复发和残疾的影响。旨在证明对复发能够产生具有临床意义影响的临床试验，其研究周期取决于所研究人群的活动性，如果是病情较轻的人群可能至少需要 3 年。如果要明确对残疾的作用，研究周期

可能需要持续 3 年以上，可根据具体研究设计与药审中心进行沟通。

对于多发性硬化治疗新药的研发，首选随机、双盲（如需要可采用双模拟）、对照、优效性试验确定有效性，在保障受试者安全的前提下，对照药可以选择安慰剂或延缓疾病进展治疗一线药物。只有检测灵敏度和非劣效界值能够得到确定并证明合理（例如在阳性对照药与安慰剂或延缓疾病进展治疗一线药物相比具有稳定的显著疗效的情况下），非劣效设计才可以接受。

由于一些主观决定和评估会导致相当大的偏倚风险，因此应尽可能保持双盲设计。在双盲评估无法实现的情况下，可以采用检查医生（与治疗医生不同）盲的观察者单盲设计。要采取措施（如覆盖注射部位以隐藏发红或肿胀、对检查医生进行培训等）确保单盲评估的可靠性。方案中应明确需要进行复发评估的患者标准，以避免有选择性的对患者进行复发评估。

如果药物具有抗复发的活性，那么在继发进展型多发性硬化患者中，该药物对残疾影响的评估应除外复发可能产生的相关影响。

为了表明治疗作用能够维持并获得患者长期接受治疗的相关数据，需要进行盲法或者开放标签的长期随访。

2.2 有效性评估标准

（1）主要有效性终点

应区分复发型多发性硬化复发相关的残疾累积与继发进展型多发性硬化或原发进展型多发性硬化的残疾进展。

继发进展型多发性硬化和原发进展型多发性硬化确证性临床试验的主要有效性指标应该是预防残疾发生或延缓残疾进展的临床结果。可接受的有效性终点为达到进展的时间或在预定时间内表现出进展的患者所占比例。

在复发缓解型多发性硬化或合并复发的继发进展型多发性硬化患者中，主要有效性指标可以是基于复发，年复发率（ARR）或复发时间都可以作为主要终点。基于复发的主要终点不能作为残疾进展的替代指标，这一点应在药品说明书中进行相关表述。如果主要终点是基于复发评估，那么在足够时间内对残疾进展的评估应该作为关键次要终点，并合理排除残疾恶化对评估的影响。

对疾病进展的影响是否能够长期维持也需要进行评估。多发性硬化残疾相关的进程一般很缓慢，可能需要数年（例如5年甚至更长）随访。其中，复发型多发性硬化患者的这些数据可以在获批上市后获得。

（2）次要有效性终点

- 残疾进展。在残疾不是主要终点的研究中，应该将其作为关键次要终点进行评估。
- 复发（在复发不是主要有效性指标的研究中）。推

荐的观察指标包括复发时间、年复发率、中度/重度复发的频率、在规定时间内未复发的患者比例和接受挽救治疗的患者比例。

- MRI 相关指标。例如钆增强病灶或新的/扩大的 T2 病灶、脑萎缩、可视化髓鞘等。
- 无疾病活动性，如无 MRI 活动性、无复发和无进展。
- 与残疾相关的其他测评，例如神经评定量表、认知功能障碍测评、疲劳量表、步行指数。
- 由患者和医生评估的临床整体变化印象。
- 患者报告结局。

3. 旨在改善明显稳定的残留损伤的药物

明显“稳定”的疾病症状对多发性硬化患者的生活质量有着严重的影响，例如，认知缺陷、运动和行动障碍、视力障碍、疼痛、膀胱功能障碍等。因此，认知、运动和行动、视力、疼痛或其他症状的改善可作为新药研发有效的治疗目标。针对改善上述症状开发的药物可能促进髓鞘再生和修复，或是严格意义上的对症治疗，例如基于它们的作用机制改善神经传导或认知。如果拟定这些特定的症状作为适应症，需要开展独立的随机、双盲、安慰剂平行对照试验。这些试验的终点可能包括测量特定神经系统症状、疼痛、认知功能和其他患者报告结局的经验证的量表。

认知缺陷通常被认为对患者的生活影响最大。在以对认知功能影响为目标适应症的研发中，应在评估认知功能作为主要疗效指标的同时，还应评估生活功能或生活质量的改善。由于认知是一个广泛的概念，仅考察单项表现的改善是不够的。此外，应该明确认知功能障碍是仅与多发性硬化相关的，因此需要进一步证明多发性硬化认知障碍评估方法的可靠性。

为评估对患者症状影响的临床相关性，需要提供功能性结局指标相关数据。

4. 联合治疗

当联用免疫调节剂/抑制剂时，首先应该明确单药治疗不能获得相同的疗效。例如，与单药治疗相比，联合治疗旨在获得更为有利的获益-风险平衡。

只要联合用药不会引起安全性风险（例如协同免疫抑制作用），则可考虑选择加载试验设计，通过新药单药治疗为对照，以确立联合治疗组的优效性是仅归因于新药还是归因于联合治疗。三臂试验设计可以用于考察两种药物联用的疗效优于单药治疗。应考虑免疫系统过度抑制可能导致的风险，如中枢神经系统感染、恶性肿瘤等。

（二）用于有效性评估的方法

1. 残疾进展评估

Kurtzke 扩展残疾状态量表（EDSS）是评估多发性硬化

残疾变化最常用和最知名的量表。

因为 EDSS 对于观察者内和观察者间的可靠性有限，所以应采取措施尽可能提高量表的可靠性，包括对观察者进行培训、在试验过程中由同一医生对患者进行评估、将评估时间和评估程序标准化、将神经检查方案标准化、通过测量距离评估移动能力以及对所用术语进行定义。EDSS 评分相对于基线的平均变化值不是合适的有效性指标，应该预先对进展进行定义，例如，残疾达到了特定的程度或相应程度（如 EDSS 基线评分 ≤ 5.5 时增加 1 分、基线评分 > 5.5 时增加 0.5 分）的持续恶化。

对“确认的进展”进行准确可靠的定义很重要，应该由同一医生至少间隔 6 个月的时间连续对患者进行两次检查确认。能够在大多数患者中进行两次检查，对于结果的可靠评估是至关重要的。应在统计分析计划中明确规定如何处理缺失数据和提前退出。需要进行敏感性分析以评估关于缺失数据不同假设的影响，特别是潜在信息删失。

EDSS 不能充分评估上肢功能和认知障碍，可能需要使用其他特定的方法，比如额外的神经评定量表、量化神经性能测试（如 MSFC）可以作为残疾次要评估指标。

EDSS 在多发性硬化残疾评估方面的优缺点非常明确，因此需要研发可以替代的、灵敏的量表用于残疾评估。目前由于一些量表仍在开发中，需要先经过验证，因此无法就替

代量表的可接受性给出具体建议。如果将来这些量表得到认可，建议仍使用 **EDSS** 作为临床试验的次要终点以便与其它研究进行交叉对比。

在开展临床试验前，建议申请人就拟采用的相关量表与监管机构进行沟通。

2. 复发评估

复发时间和年复发率是评估复发状态可接受的指标。建议对“无复发应答者”进行预先定义。

由于患者经常会出现由感染、发热或应激引起的假性恶化，因此复发的识别可能很困难。临床试验中应对复发进行准确定义（开始时间、结束时间、符合复发条件的最短持续时间、符合单次复发条件的两次症状之间最长间隔时间、严重程度等）。识别复发时应对治疗设盲。皮质类固醇的使用（或试验过程中出现急性复发时合并的其它治疗）应标准化。

即使已经显示对首次复发时间能够产生影响，也应证明对复发影响的维持作用。因此，只有在数据能够显示对复发影响具有维持作用的前提下，首次复发时间作为主要终点才是可以接受的。第二次或第三次复发时间可能有助于对复发影响维持作用的评估。

对于复发率，研究方案中应明确分析模型（包括关于方差的合理假设），确保 I 类错误得到控制。此外，需要基于缺失观察期内预期复发率的合理假设对提前退出的影响进

行探索。建议进行敏感性分析。

3.核磁共振成像评估

对于监测多发性硬化患者的中枢神经系统病变，**MRI** 是一种非常有用的工具。

不同的 **MRI** 相关参数与临床活动性相关，例如钆增强病灶或新的/扩大的 **T2** 病灶与复发相关。新的用于疾病监测的 **MRI** 相关参数（脑萎缩、可视化髓鞘）目前正在评估中，如果能够得到充足的关于其合理性和相关性数据，可能有助于对未来药物研发结果的评估。

MRI 相关参数与长期临床结局之间可能的相关性至关重要，已经对多项检测指标进行了研究，诸如总病变负荷（在 **T2** 加权像上）、慢性 **T1** 加权低信号（慢性“黑洞”）或与组织损失相关的多项脑萎缩指标。

在无复发继发进展型多发性硬化和原发进展型多发性硬化中，脑和脊髓萎缩的检测指标（包括灰质和白质体积）和新的 **MRI** 技术可能有用。

目前尚无法证明 **MRI** 检测指标是合理的、经过验证的临床结局替代终点，因此不能接受其在新药评价的关键临床研究中作为主要终点。在概念验证和剂量探索研究中，**MRI** 结果可以作为判断潜在临床有效性的初始指标。在关键临床研究中，**MRI** 可用于评估与临床疗效的一致性。

仅通过 **MRI** 标准筛选治疗多发性硬化的药物可能会漏

掉潜在有用的治疗。对于进展型多发性硬化可能尤其如此。

要采取措施尽可能保证 MRI 数据的高质量以及检测可靠性的最大化。应遵循有关适用技术设备和标准化程序的最新建议，并进行充分的培训。

建议采用盲态独立中心进行 MRI 阅片。

为了证明生物类似药和参照产品的临床相似性，复发型多发性硬化患者病变的 MRI 影像可能是足够的。此外，临床结局（如复发率或无复发患者的百分比）应作为次要终点支持 MRI 结果。

4.健康相关生活质量评估

关于多发性硬化患者生活质量特定量表的验证数据很少。如果要考虑评估多发性硬化患者的生活质量，应使用可靠且经过验证的量表。相关的结果可以在说明书中进行描述。

鼓励患者报告结局的研发。一些患者报告结局目前还在评价中，应在研究方案中证明其在多发性硬化中的适用性和合理性。到目前为止，可获得的数据有限，因此无法就特定量表给出具体建议。

在开展临床试验前，建议申请人就拟采用的相关量表与监管机构进行沟通。

六、安全性评估

除了常规的安全性观察，还应根据研究药物所属类别的特点，有针对性的对该类药物的潜在不良反应进行评估，例

如与干扰素使用相关的抑郁症和癫痫发生。在多发性硬化中使用或试验的药物主要通过干预免疫发挥作用，因此应特别关注严重感染、自身免疫性疾病以及与免疫监视降低相关事件的发生。具有免疫调节/抑制作用的药物联合使用可能会增加这些风险。

（一）器官特异性不良事件

1. 神经系统不良事件

应特别关注神经系统不良事件或神经系统症状加重的发生，以及可能出现的与免疫抑制相关的中枢神经系统疾病。

应系统地监测试验药物停药后的影响。在上市申请时，尽可能获得关于停药后临床活动性和/或 MRI 活动性全面的数据。这些数据可以来源于研发的早期阶段，例如从 II 期临床试验停药后开始足够长时间的随访。

2. 精神不良事件

应特别关注抑郁症/自杀和其它精神症状的发生。

3. 其他

根据药物的特点，应对感染风险、免疫相关安全性、心脏、肝脏或其它器官的特异性体征和症状进行仔细监测。

（二）长期安全性

对于慢性治疗，建议上市许可时尽可能获得足够数量患者至少 2 年的安全性数据。根据药物的安全性，可能需要开展上市后研究，继续收集安全性数据。

考虑到多发性硬化患者需要长期药物治疗，故应提供大样本且具有代表性的患者在足够长周期内的数据。因为在多发性硬化中使用或试验的药物主要以干预免疫的方式发挥作用，因此应特别关注药物促进/诱导自身免疫紊乱和肿瘤的潜能。机会感染和恶性肿瘤的风险可能需要在上市后观察。考虑到多发性硬化年轻患者居多，可以通过妊娠用药登记收集药物对妊娠/哺乳期妇女及胎儿的安全性影响。

生物制品是在多发性硬化中使用或试验的一类产品，可能会促进机体产生针对该生物制品或相关分子的抗体。因此，必须对是否产生抗药抗体以及抗药抗体对长期治疗有效性和安全性的影响进行评估。

七、与监管机构沟通

鼓励申请人在药物研发的关键阶段，基于药物特点和前期研究证据，就临床研发计划、临床试验方案设计的关键问题、本指导原则未涵盖的问题等与药品监督管理机构进行沟通交流。

八、参考文献

[1] EMA. Clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [EB/OL] (2015-03-31)

[2022-09-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.

[2] 中国免疫学会神经免疫分会，中华医学会神经病学分

会神经免疫学组.多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018版)[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2018(06):387-394.

[3] 赵玉沛,张抒扬等.中国第一批罕见病目录释义(手册版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:370-375.

[4] Tian DC et al. Incidence of multiple sclerosis in China: A nationwide hospital-based study[J]. Lancet Reg Health West Pac. 2020.