

《多发性硬化治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

多发性硬化是一种免疫介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘性疾病，临床表现、疾病分型、病理生理学过程复杂多样，使多发性硬化治疗药物的临床试验设计和评价面临巨大挑战。

为规范和指导多发性硬化治疗药物的临床试验，满足多发性硬化治疗药物创新研发的需要，药品审评中心组织起草了《多发性硬化治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，旨在通过对多发性硬化不同治疗目标药物研发考虑因素以及临床试验设计关键要素的讨论，为多发性硬化治疗药物的临床研发和评价提供参考。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

经查询，目前仅欧盟发布了相关指导原则《Clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis (2015)》。此外，还查阅了《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识（2018）》、中国第一批罕见病目录释义及相关文献，调研了已上市和在研的多发性硬化治疗药物的临床试验情况。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则由药审中心化药临床二部牵头立项，起草工作自 2022 年 4 月末启动，2022 年 7 月末形成大纲，指导原则核心工作组内部定期开会讨论，于 10 月中形成初稿。2022 年 10 月 24 日-10 月 28 日征求药审中心内部相关专业意见。2022 年 10 月 31 日部门技术委员会审议通过，形成征求意见稿。

（三）征求意见稿采纳情况

药审中心内部征求意见未收到或建议。

三、起草思路

本指导原则中，疾病概述方面主要在欧盟《Clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis (2015)》的基础上，结合《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018)》、中国第一批罕见病目录释义及相关文献进行更新和完善；临床试验研发和试验设计方面的考虑主要依据欧盟《Clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis (2015)》，同时综合考量了我国疾病背景、现有治疗手段以及疾病治疗观念变迁等因素。

四、主要内容

本指导原则分为八个章节，分别为概述、临床研发的整体考虑、临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验、安全性研究、与监管机构沟通和参考文献。主要内容如下：

概述包括疾病特点及治疗现状、目的及适用范围两部分。主要介绍了多发性硬化的定义、病因、流行病学特征、分型、病理生理特征、诊断、治疗等，并提出了本指导原则的制定目的及适用范围。

临床研发的整体考虑包括治疗的目标、延缓疾病进展治疗药物研发的特殊考虑和研究人群三个部分。总结了多发性硬化主要的治疗目标，并根据复发型多发性硬化、继发进展型多发性硬化和原发进展型多发性硬化不同的疾病特点和治疗目标，重点介绍了延缓疾病进展治疗药物研发设计的总体考虑。此外，在研究人群部分，阐述了多发性硬化临床试验中研究人群选择的总体考虑以及特殊人群（儿科和老年人群）的研发考虑。

临床药理学研究分为药代动力学、药效学和药物相互作用三个部分。临床药理学研究可参考相关指导原则进行。此外，还提出了联合治疗早期临床研发阶段的考虑。

探索性临床试验部分介绍了该阶段的研发设计考虑，包括受研究人群选择、主要终点选择、生物标志物选择以及联合治疗的考虑。

确证性临床试验分为不同治疗目标药物的试验设计和用于有效性评估的方法两个部分。重点阐述了急性复发治疗和延缓疾病进展治疗的临床试验研发设计关键要素，并介绍了联合治疗的临床试验设计考虑。此外，对残疾进展评估、

复发评估、核磁共振成像评估和健康相关生活质量评估的方法进行了阐述。

安全性研究从器官特异不良事件和长期安全性两方面进行了讨论。

本指导原则适用于多发性硬化治疗化学药品和治疗用生物制品的研发，主要聚焦于延缓疾病进展的治疗药物，旨在治疗神经功能障碍并发症的药物不在本指导原则的范围之内。

五、需要说明的问题

1、考虑到改善明显稳定残留损伤的治疗非多发性硬化特异的，因此本指导原则并未体现该部分内容。