

**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**Особливості проведення клінічних досліджень лікарських
засобів для лікування хвороби Паркінсона**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ 2023

**Державне підприємство
«Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»**

Схвалено на засіданні
Науково-експертної ради
Державного експертного центру
МОЗ України
(протокол № 02 від 26.01.2023)

Особливості проведення клінічних досліджень лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ 2023

РОЗРОБЛЕНО: ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»;

УКЛАДАЧІ: **Бабенко М.М.**, канд. фарм. н.,
Лобас М.В., канд. мед. н.;
Распутняк С.С.;
Козлов М.І., канд. мед. н.
Герасимчук Т.В., канд. фарм. н.,
Янкова Л.Я.,
Цинцадзе Н.К.

Рецензент: **Слободін Т.М.**, д. мед. н., професор Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	5
Передмова	6
1. Визначення, опис хвороби Паркінсона	9
2. Загальні принципи проведення клінічних випробувань лікарських засобів	11
2.1. Фази клінічних випробувань	13
2.2. Методи, що дають змогу систематичних помилок	17
2.3. Основні вимоги до захисту досліджуваних	18
3. Особливості проведення клінічних випробувань за участю осіб із хворобою Паркінсона	20
3.1. Обґрунтування проведення КВ	20
3.2. Дизайн клінічних досліджень	22
3.3. Дозування	29
3.4. Політерапія	30
4. Оцінка критеріїв ефективності	31
4.1. Загальні зауваження	31
4.2. Методи оцінки ефективності	31
5. Відбір пацієнтів	32
5.1. Популяція дослідження	32
6. Стратегія/дизайн	33
6.1. Фармакодинаміка	33
6.2. Фармакокінетика	33
6.3. Взаємодії	34
6.4. Терапевтичні дослідження	34
6.5. Статистичний аналіз	34
7. Аспекти безпеки	35
7.1. Побічні реакції з боку нервової системи	35
7.2. Побічні реакції з боку психіки	36
7.3. Побічні реакції з боку ендокринної системи	36
7.4. Серцево-судинні явища	36
7.5. Довготривала безпека	36
Література	37

Перелік умовних скорочень

ADL	– Activities of daily living (<i>Показник повсякденної активності</i>)
CRO (КДО)	– Contract Research Organization (<i>Контрактна дослідницька організація</i>)
DLB	– Dementia with Lewy Bodies (<i>Деменція з тільцями Леві</i>)
GCP	– Good Clinical Practice (<i>Належна клінічна практика</i>)
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (<i>Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини</i>)
PD (XII)	– Parkinson's Disease (<i>Хвороба Паркінсона</i>)
PDD	– Parkinson's Disease Dementia (<i>Деменція при хворобі Паркінсона</i>)
UPDRS	– United Parkinson's Disease Rating Scale (<i>Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона</i>)
ГКС	– Глюкокортикостероїди
ЄС	– Європейський союз
КВ (КД)	– Клінічне випробування (<i>Клінічне дослідження</i>)
ЛЗ	– Лікарський засіб
МПВ	– Місце проведення випробування
НПЗЗ	– Нестероїдні протизапальні засоби
РКД	– Рандомізовані контрольовані дослідження
ЦНС	– Центральна нервова система

ПЕРЕДМОВА

Методичні рекомендації присвячено надзвичайно актуальній проблемі – хворобі Паркінсона (ХП). Рекомендації базуються на сучасній доказовій базі, за основу були взяті останні перегляди загальноприйнятих міжнародних стандартів проведення клінічних випробувань лікарських засобів для лікування ХП (Настанова з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона (ЕМА/СНМР/330418/2012 rev.2)), національний досвід, а також дослідження вітчизняних вчених.

Ці методичні рекомендації створено з метою покращення планування, розробки і організації клінічних випробувань (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) для лікування хворих на ХП. Вони призначені для допомоги заявникам та дослідникам у інтерпретації конкретних проблем, пов'язаних з препаратами, які застосовують при ХП.

Методичні рекомендації слід розглядати разом з Директивою 2001/83/ЕС Європейського парламенту і Ради ЄС від 6 листопада 2001 року (*DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use*) зі змінами, керівництвами ЄС та ІСН, особливо приділяючи увагу таким як:

- Дослідження на підтримку особливих груп населення: геріатрія (*The ICH guidance E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics provides recommendations on special considerations that apply in the design and conduct of clinical trials of medicines that are likely to have significant use in the elderly.*);
- Ступінь експозиції популяції для оцінки клінічної безпеки препаратів, призначених для тривалого лікування станів, що не загрожують життю (*ICH E1 Clinical safety for drugs used in long-term treatment*);
- Загальні міркування щодо клінічних випробувань (*ICH-E8 (R1) on general considerations for clinical studies*);
- Настанова з клінічних випробувань у невеликих популяціях (*Guideline on Clinical Trials in Small Populations/ СНМР/EWP/83561/2005*);
- Статистичні принципи клінічних випробувань (*ICH-E9 statistical principles for clinical trials*);
- Вибір контрольної групи в клінічних випробуваннях (*ICH E10 Choice of control group in clinical trials*);

- Примітка до настанови з дослідження взаємодій лікарських засобів (*Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions/ CHMP/EWP/560/95*);
- Дослідження фармакокінетики у людини (*Pharmacokinetic Studies in Man Directive 75/318/EEC as amended/ Eudralex volume 3 Зсс3а*);
- Клінічні випробування форм пролонгованої дії з особливим акцентом на форми пролонгованої дії (*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1*);
- Інформація про ефективність дози для підтримки реєстрації продукту (*ICH E4 Note for Guidance on dose response information to support drug registration (CPMP/ICH/378/95)*);
- Настанова щодо лікарських засобів для лікування хвороби Альцгеймера та інших деменцій (*Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias (CPMP/EWP/553/95, Rev. 1)*).

Клінічне випробування (КВ) – єдиний науково обґрунтований метод оцінки ефективності та безпеки застосування нових ЛЗ, генеричних ЛЗ, а також різних схем лікування. Завдяки можливості брати участь у міжнародних КВ підвищилась ефективність лікування надзвичайно тяжких захворювань в Україні. Крім того, участь в міжнародних КВ сприяє зростанню професійної кваліфікації лікарів, долучає їх до сучасних міжнародних стандартів діагностики, моніторингу перебігу хвороби та стандартів фармакотерапії.

В Україні проводяться різні фази КВ і, зважаючи на існуючу соціально-економічну ситуацію, для багатьох пацієнтів участь у КВ часто є єдиним шансом, що дає змогу долучатись до інноваційних (високовартісних) методів лікування.

Обов'язковою умовою участі у КВ є підписання добровільної інформованої згоди пацієнта, що містить детальну інформацію про цілі та завдання дослідження, досліджуваній ЛЗ, можливі ризики під час дослідження та механізми дії ЛЗ. Пацієнт усвідомлено погоджується на участь у КВ та отримує можливість безкоштовно пройти сучасні інструментальні та лабораторні обстеження, контролювати протягом тривалого часу стан свого здоров'я, отримувати безкоштовну консультативну допомогу фахівців відповідного профілю і, найголовніше, отримати курс лікування інноваційними препаратами, створеними провідними світовими фармацевтичними виробниками. Крім того, кожен учасник отримує страховий захист на період участі в дослідженні та має право вийти із нього в будь-який момент його проведення. В багатьох

дослідженнях пацієнти з ХП додатково отримують безкоштовне лікування препаратами базисної/супутньої терапії.

За КВ ведеться постійний контроль щодо дотримання принципів Належної клінічної практики (Good Clinical Practice (GCP)), як з боку спонсора/представників спонсора (моніторинг, аудит), так і з боку Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (клінічний аудит).

Традиційно для ЛЗ, що призначаються для лікування ХП, визначено різні показання залежно від стадії захворювання. Переважно такі призначення мають за мету поліпшення симптомів при ХП. Обґрунтований план клінічної розробки створюється відповідно до цих показань. Підтвердження ефективності та безпеки ґрунтується на рандомізованих подвійно сліпих, плацебо-контрольованих та активно контрольованих дослідженнях в паралельних групах.

Нещодавно досягнутий прогрес у фундаментальній науці та молекулярній біології нейродегенеративних захворювань, включаючи ХП, викликав інтерес до хворобомодифікуючих факторів, що впливають на природний перебіг захворювання. Збільшується кількість випробувань, в яких оцінюють препарати, направлені на затримку прогресування захворювання, проте жоден дизайн дослідження не можна однозначно рекомендувати. Для підтвердження впливу досліджуваного ЛЗ на перебіг захворювання передбачається двоетапна процедура: по-перше, слід довести вплив ЛЗ на затримку прогресування захворювання, по-друге, слід встановити його дію на патологічний процес, який лежить в основі хвороби.

1. ВИЗНАЧЕННЯ, ОПИС ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Хвороба Паркінсона (ХП) є поширеним нейродегенеративним захворюванням, що нейропатологічно характеризується дегенерацією гетерогенних популяцій нервових клітин (переважно дофамінергічних нейронів) із залученням різних систем нейротрансмітерів і різних відділів нервової системи. Процес дегенерації починається в нюховому ядрі і ядрах нижнього стовбура мозку та поширюється на верхні структури. Дегенерація пігментованих нейронів у компактній частині чорної речовини пояснює більшість характерних рухових симптомів. Наявність еозинофільних цитоплазматичних включень (тілець Леві) в решті клітин пігментованих ядер та інших ділянок мозку має важливе значення для нейропатологічної діагностики. Проте тільця Леві не є специфічними лише для ХП. Тільця Леві зустрічаються також і при хворобі Альцгеймера та у літніх людей.

Захворюваність на ХП оцінюється в 4,5–16/100 000 осіб/рік. ХП рідко зустрічається у осіб віком до 50 років. Показники захворюваності збільшуються з віком від 5/100 000 у віковій групі 45–49 років до 90/100 000 у віковій групі понад 75 років. Оцінки поширеності коливаються у межах 18–328/100000. Загальна поширеність ХП у пацієнтів віком від 65 років становить 1,6 %. Поширеність зростає з віком: від 0,6 % у віковій групі 65–69 років до 3,5 % у віковій групі 85–89 років.

Клінічний діагноз ХП вимагає наявності брадикінезії та принаймні одного з наступних симптомів: тремор у стані спокою та ригідність м'язів (основні симптоми), а також порушення постурального рефлексу, так звана постуральна нестабільність, що приєднується згодом. Діагностика ХП вимагає виключення інших причин паркінсонізму та паркінсонічного синдрому, таких як прогресуючий над'ядерний параліч, множинна системна атрофія, медикаментозний паркінсонізм та постенцефалітичний паркінсонізм. Помилки в діагностиці, особливо на ранній стадії ХП, трапляються часто. Однак приблизно у 75 % випадків встановленого діагнозу ХП є вірним, якщо присутні 2 з 3 основних симптомів, а інші неврологічні ознаки/симптоми відсутні. Крім того, для виключення інших причин розвитку паркінсонізму може бути корисною магнітно-резонансна томографія. У 15–25 % випадків клінічний діагноз ХП не можна підтвердити гістопатологічно. Роль біомаркерів для діагностики ХП наразі не визначена.

Інші ознаки та симптоми, що можуть бути наявними або розвиватися під час прогресування захворювання, включають вегетативні порушення (сіалорея, себорей, закрепи, порушення сечовипускання, статеві дисфункції, ортостатична гіпотензія, гіпергідроз), порушення сну і нюху або відчуття температури.

Симптоми депресії та когнітивна дисфункція розвиваються у пацієнтів з ХП майже у 45 % та 35 % відповідно. Немає чітких клінічних ознак, які б відрізняли депресивний симптом при ХП від депресії. Що стосується когнітивної дисфункції, то клінічні та нейропатологічні ознаки багато в чому збігаються з іншими когнітивними розладами. Деменція при хворобі Паркінсона (PDD) тісно пов'язана з деменцією з тільцями Леві (DLB), але може багато в чому бути схожою з хворобою Альцгеймера. Більшість нейропатологічних досліджень у пацієнтів з PDD демонструють супутнє існування значної кількості амілоїдних бляшок як і при хворобі Альцгеймера. Клінічно когнітивні порушення при PDD і хворобі Альцгеймера можуть ставати схожими у міру прогресування захворювання, хоча на ранніх стадіях спектр когнітивних порушень може бути різним. Питання стосовно того, чи деменція з тільцями Леві та PDD є різними захворюваннями, не з'ясовано.

ХП прогресує повільно. Важку інвалідність або смерть можна очікувати у 25 % пацієнтів протягом 5 років, у 65 % пацієнтів протягом 10 років і у 80 % пацієнтів протягом 15 років від початку захворювання.

В ідеалі лікування повинно зупинити подальшу нейродегенерацію та затримати прогресування захворювання. Однак механізми, що відповідають за втрату дофамінергічних клітин при ХП, невідомі. Наразі не існує фармакотерапії, яка б показала суттєву затримку прогресування захворювання.

Сучасне фармакологічне втручання при ХП є симптоматичним. Поліпшення порушеної дофамінергічної нейротрансмісії є основою фармакотерапії. Залежно від клінічних проявів на ранніх стадіях ХП пацієнти можуть починати лікування з агоністів дофамінових рецепторів або попередника дофаміну – леводопи у комбінації з периферичним інгібітором дофадикарбоксилази (L-Дора+).

Загалом пацієнтам з початковою стадією ХП призначають агоністи дофаміну. Якщо симптоми недостатньо контролюються, під час захворювання додають L-Дора+. До певного часу, більшість пацієнтів отримують як L-Дора+, так і агоністи дофаміну.

У міру розвитку захворювання виникають рухові ускладнення. Часто їх називають руховими ускладненнями, спричиненими L-Дора+. Однак механізми,

що призводять до цих рухових ускладнень, до кінця не вивчені. Найімовірніше, ефект L-Dopa+ змінюється внаслідок втрати дофамінергічних клітин через прогресуючий нейродегенеративний процес, оскільки немає доказів того, що L-Dopa+ сама по собі має шкідливий вплив на прогресування захворювання.

Факторами, що обмежують дозу L-Dopa+, є поява мимовільних рухів (дискінезія, дистонія, хорія-атетоз), побічні ефекти з боку психіки (наприклад галюцинації, марення, психоз) та вегетативної нервової системи (наприклад ортостатична гіпотензія). Агоністи дофаміну діють безпосередньо на рецептори дофаміну. Однак у порівнянні з L-Dopa+ агоністи дофаміну є відносно менш ефективними, а також асоціюються з більшою частотою психіатричних та вегетативних побічних ефектів.

Інші категорії ліків, такі як інгібітори моноаміноксидази, інгібітори катехоламін-О-метилтрансферази, антихолінергічні засоби та модулятори глутамату, можуть являти собою альтернативу або, частіше, ад'ювантну терапію до L-Dopa+ та агоністів дофаміну.

Немедикаментозні втручання включають стимуляцію глибоких структур мозку та нейронних трансплантатів. Стимуляція глибоких структур головного мозку обмежена ретельно відібраними групами пацієнтів. Нейрональні трансплантати в основному мають статус дослідницьких.

2. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Клінічне випробування (КВ) – це систематичне вивчення ЛЗ на людях (пацієнтах, здорових добровольцях) з метою виявлення або підтвердження його фармакологічної дії, визначення будь-яких побічних реакцій на досліджуваний препарат, а також вивчення його всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення з організму з метою оцінки його ефективності та безпечності. КВ повинні передувати експериментальні дослідження нового ЛЗ на тваринах. Результати, отримані в доклінічних дослідженнях, мають велике значення для попередньої оцінки характеру та ймовірності розвитку побічних реакцій у людини, а також розрахунку діапазону доз, які будуть тестуватися в умовах клініки.

Кожен ЛЗ має бути належним чином розроблений, досліджений та зареєстрований. Основним стандартом планування, організації та проведення КВ за участю людей, а також оформлення і подання результатів цих випробувань є

Належна клінічна практика – Good Clinical Practice (GCP) - керівництво ЕМА/СНМР/ІСН/135/1995(Е6 (R2) «Guideline for Good Clinical Practice».

У 1996 р. Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів були прийняті єдині стандарти щодо проведення КВ у країнах ЄС, США, Японії – ІСН GCP. Правила GCP – це система положень, відповідно до яких плануються та проводяться КВ, а також аналізуються їхні результати. Дотримання правил GCP дає змогу отримувати достовірні наукові дані про ефективність та безпечність ЛЗ, а також інформацію про дотримання прав учасників КВ (*Належна клінічна практика (Good Clinical Practice – GCP) – Стандарт планування, проведення, виконання, моніторингу, аудиту і документального оформлення клінічних випробувань, а також обробки та подання їхніх результатів. Він є гарантією вірогідності й точності отриманих даних і наведених результатів, захищеності прав і здоров'я суб'єктів дослідження, а також дотримання конфіденційності щодо них – п.1.24 ІСН GCP*).

В Україні вимоги до організації та проведення КВ визначаються «Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (далі – Порядок) і «Типовим положенням про комісії з питань етики» (далі – Типове положення), затвердженими наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 (zareєстровані в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026), зі змінами. Ці документи розроблено на основі Закону України «Про лікарські засоби», 1996, ІСН GCP та Директиви Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС.

Відповідно до Порядку КВ ЛЗ можуть проводитися в лікувально-профілактичних закладах (далі – ЛПЗ), які визначаються центральним органом виконавчої влади (далі – ЦОВВ), за наявності рішення ЦОВВ про проведення випробування, що приймається на підставі позитивного висновку експертизи матеріалів щодо проведення КВ, який надається Державним підприємством «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (далі – Центр), позитивного рішення комісії з питань етики при ЛПЗ (далі – ЛЕК) та укладення договору про страхування життя і здоров'я пацієнта (добровольця) у порядку, передбаченому законодавством.

Усі КВ проводяться відповідно до міжнародних етичних принципів із забезпеченням захисту прав, безпеки та благополуччя досліджуваних.

Згідно з правилами ІСН GCP, КВ будь-якого ЛЗ має проводитися відповідно до протоколу (програми), який розробляється з урахуванням фази дослідження.

У ньому має міститися детальний опис всіх аспектів КВ: наукове обґрунтування, його цілі і завдання, методологія і статистичний план, етичні положення, організаційні питання, інструкції для дослідників. Відповідальність за розробку протоколу несе спонсор КВ (*Спонсор (Sponsor) – це фізична особа, компанія, установа чи організація, що приймає рішення про початок КВ і несе відповідальність за його організацію, контроль і/чи фінансування – п.1.53 ICHGCP*).

Вибір дослідників та ЛПЗ покладається на спонсора. (*Дослідник (Investigator) – фізична особа, яка несе відповідальність за проведення КВ в медичному закладі. Якщо випробування проводиться колективом співробітників медичного закладу, відповідальним дослідником є керівник колективу – п.1.34 ICH GCP*).

Усі особи, які долучаються до проведення КВ, повинні мати належну освіту, професійну підготовку й досвід для виконання функцій та обов'язків, пов'язаних з КВ.

Організація дослідження передбачає регулярний контроль з боку спонсора (моніторинг, аудит) та офіційних інстанцій (інспекція/клінічний аудит в Україні) за збором даних, виконанням всіх процедур, передбачених протоколом. Дослідник зобов'язаний забезпечити доступність для моніторингу та аудиту з боку організатора КВ та інспекції/клінічного аудиту з боку державних органів до всієї документації, місця проведення випробування (далі – МПВ), обладнання та лабораторних служб.

Кожне КВ ЛЗ повинно бути внесене до переліку КВ, що публікується на офіційному сайті ЦОВВ, до включення першого досліджуваного. Внесення КВ до переліку має (носити) інформаційний характер та не повинно перешкоджати його проведенню.

2.1. Фази клінічних випробувань

Відповідно до міжнародних принципів КВ нових ЛЗ проводять поетапно у чотири фази. Обсяг і тривалість кожної фази залежать від цілей та завдань дослідження, тому кожна з них має свої особливості. Важливо розуміти, що провести чіткі межі між цими фазами вдається не завжди. Різні фази також не завжди виконуються в суворій послідовності, так I фаза КВ може тривати, коли вже почалася III.

Дослідження, що проводяться одночасно в декількох центрах за єдиним протоколом, називаються багатоцентровими. Розробка і здійснення

багатоцентрових КВ вимагає значно більш детального планування. Багатоцентрові дослідження сприяють ефективному накопиченню даних, отриманих у більшого числа пацієнтів. При плануванні подібних досліджень, а також при аналізі отриманих даних велике значення мають адекватно підібрані статистичні методи.

I фаза

Дослідження I фази – це перші випробування нового ЛЗ за участю людини, метою яких є отримання попередніх даних про безпечність та переносимість досліджуваного препарату, встановлення фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей, а також у деяких випадках отримання попередніх даних про ефективність нового ЛЗ. Одним з основних завдань I фази є встановлення діапазону доз, в межах якого препарат досить добре переноситься при одноразовому або повторному введенні, та створення раціональної основи для вибору доз і схем лікування для вивчення у II фазі досліджень. У дослідженнях I фази можуть брати участь як здорові добровольці, так і пацієнти (20–80 осіб). Початкові дослідження за участю людини повинні забезпечуватися надійними даними з безпеки, отриманими в доклінічних дослідженнях, і визначенням діапазону доз, які будуть вивчатися за участю людини.

У дослідженнях I фази досить важливим і складним є питання про встановлення початкової дози та режиму застосування досліджуваного препарату. Дослідження на тваринах дають змогу отримати попередні дані про дозування досліджуваного ЛЗ. Але дози і схеми лікування, спочатку запропоновані для людей, нерідко вимагають значного коригування через відмінності у всмоктуванні, розподілі, метаболізмі та екскреції у різних видів ссавців і людини. Якщо початкова одноразова доза видається безпечною для людини, дослідження можна продовжувати з прогресивним збільшенням дози. Якщо це можливо, проводять оцінку небажаних ефектів, обумовлених підвищенням дози (ескалація дози), що дасть змогу отримати уявлення про прийнятні межі дозування і використовувати ці дані при плануванні I фази досліджень. У цих дослідженнях необхідно визначити максимальну переносиму і мінімальну ефективну дози.

Фармакокінетичні дослідження проводять з метою отримання інформації про всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення досліджуваного ЛЗ та його метаболітів. Фармакокінетичну інформацію слід отримати по кожному

дозуванні, по кожній лікарській формі ЛЗ, при кожному способі його застосування. Основні фармакокінетичні параметри: період напіввиведення ЛЗ, об'єм розподілу, площа під кривою «концентрація–час» (площа під кривою, час концентрації), загальний кліренс і ниркова екскреція ЛЗ.

У процесі досліджень I фази необхідно отримати дані про вплив досліджуваного ЛЗ на різні фізіологічні показники. Клінічні та лабораторні дані, отримані в процесі дослідження, повинні ретельно контролюватися для виявлення небажаних реакцій. До переліку лабораторних досліджень, як правило, повинні входити: повний клінічний аналіз крові; визначення показників згортання; визначення концентрації електролітів; визначення біохімічних показників, що відображають функції печінки і нирок, і клінічний аналіз сечі. Доцільність інших досліджень визначається тим, які результати були отримані в експериментальних дослідженнях на тваринах, і від клінічного досвіду застосування інших ЛЗ подібної хімічної будови.

II фаза

Метою досліджень II фази є доведення терапевтичної ефективності і короткострокової безпечності нового ЛЗ. При проведенні II фази триває вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки досліджуваного препарату, визначення оптимальних терапевтичних доз, режиму дозування, дозозалежності ефекту. Як правило, дослідження в цій фазі проводять як рандомізовані, контрольовані з використанням простого або подвійного сліпого методу. Зазвичай в дослідженнях II фази беруть участь від 200 до 600 пацієнтів.

Іноді II фазу розбивають на фази А і Б.

Фаза II А

Являє собою пробні КВ («пілотні»), метою яких є демонстрація ефективності та оцінка короткострокової безпечності досліджуваного ЛЗ у суворо відібраної групи пацієнтів. Результати, отримані в цій фазі, дають змогу найбільш оптимально спланувати більш масштабні і вартісні дослідження.

Фаза II Б

Поглиблене вивчення фармакодинаміки препарату в залежності від використаних доз і режиму лікування, визначення ефективності та безпеки (безпечності) ЛЗ.

При розробці раціональних доз і схем застосування досліджуваного препарату бажано встановити широту його терапевтичної дії, діапазон між мінімальною і максимальною безпечною терапевтичними дозами.

Крім того, дослідження ПА і ПБ фази можуть включати пробне тестування методів визначення показників якості життя з метою оцінки їхньої достовірності, здатності враховувати змінні показники та чутливості до змін.

Велике значення має підбір досліджуваних для проведення II фази досліджень. Оптимально пацієнти, які беруть участь у фазі II КВ, не повинні мати серйозних супутніх захворювань і повинні отримувати мінімум інших ЛЗ або взагалі не отримувати їх. У дослідження II фази можна включати як стаціонарних, так і амбулаторних хворих, які отримують лікування в поліклінічних відділеннях з розширеними можливостями або вдома.

III фаза

III фаза досліджень – це розширені контрольовані КВ, головною метою яких є підтвердження ефективності та оцінка безпеки ЛЗ в умовах, максимально наближених до клінічної практики. Дослідження, що проводяться в III фазі, як правило, охоплюють велику кількість хворих (від декількох сотень до декількох тисяч) з різними супутніми захворюваннями. Досліджувані пацієнти повинні бути типовими для звичайної клінічної практики.

Дослідження цієї фази дають змогу більш точно визначити показання і протипоказання для досліджуваного ЛЗ, спосіб застосування, дозування, вивчити взаємодію з іншими ЛЗ, вплив віку пацієнта та супутніх захворювань. У III фазі вивчають фармакокінетику і фармакодинаміку досліджуваних препаратів у дітей, пацієнтів з порушеннями функції печінки і нирок, жінок в період вагітності і лактації, а також у пацієнтів, які одночасно застосовують медикаменти, що впливають на всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення досліджуваного ЛЗ або вступили з ним у взаємодію. У процесі досліджень слід оцінити взаємодії досліджуваного ЛЗ з іншими препаратами, а також вплив прийому їжі на фармакокінетику ЛЗ, що застосовуються перорально.

КВ у III фазі надають великі можливості для моніторингу безпеки ЛЗ, оскільки вони охоплюють відносно великі популяції з різними демографічними характеристиками, а також для виявлення лікарських взаємодій.

IV фаза

Дослідження IV фази, так звані постмаркетингові дослідження, проводять після реєстрації препарату і надходження його на ринок.

Основною метою подібних досліджень є визначення терапевтичної значимості ЛЗ і стратегії його подальшого застосування, порівняння отриманих результатів з даними про застосування аналогічних ЛЗ. Ці дослідження можуть слугувати також для вивчення віддалених ефектів, результатів тривалого застосування у різних груп пацієнтів, а також для отримання додаткової інформації про спектр і частоту побічних реакцій.

Постмаркетингові дослідження, що проводяться з метою розширення показань, нових методів застосування, нових комбінацій, розглядаються як випробування нових ЛЗ.

2.2. Методи, що дають змогу уникнути систематичних помилок

Однією з проблем порівняльних КВ є нерівномірний розподіл додаткових факторів (стать, вік пацієнта, супутні захворювання, тощо) в групах лікування, що не дає можливості оцінити результати дослідження. Для того, щоб достовірно звести до мінімуму систематичну помилку та упередженість, при проведенні КВ використовують методи рандомізації та «сліпого» дослідження.

Рандомізація – метод випадкового розподілу до груп лікування включених у випробування пацієнтів. Методи рандомізації варіюються від найпростіших (наприклад, використання таблиці випадкових чисел) до дуже складних (з використанням комп'ютерних програм). До більш складних методів належить «стратифікована рандомізація», коли в межах великих підгруп хворих, що відрізняються за будь-яким прогностично істотним показником (вік, наявність супутнього захворювання, особливості анамнезу), рандомізація проводиться окремо.

«Сліпий» метод – метод, при якому одній або кільком сторонам (лікар, пацієнт), які беруть участь в КВ, невідомо, який з досліджуваних препаратів призначений досліджуваному. Простий «сліпий» метод характеризується тим, що або досліднику, або пацієнту, або особі, якій доручено оцінювати результати лікування, невідома інформація щодо досліджуваного ЛЗ, яким проведено лікування, до завершення оцінювання результатів КВ. Подвійно «сліпий» метод передбачає, що і досліднику, і пацієнту, і особі, яка оцінює результати лікування,

невідомі інформація щодо досліджуваного препарату, яким проведено лікування, до завершення оцінювання результатів дослідження.

2.3. Основні вимоги до захисту досліджуваних

Клінічні випробування ЛЗ повинні проводитися відповідно до етичних принципів Гельсінської Декларації та чинного законодавства країни, в якій проводиться дослідження. В Україні етичні та правові аспекти КВ ЛЗ знайшли відображення в Законі України «Про лікарські засоби» (1996), Порядку та Типовому положенні.

Відповідно до цих документів КВ може бути розпочато тільки після схвалення протоколу КВ і поправок до нього ЛЕК. Пацієнтам (здоровим добровольцям), що є потенційними учасниками випробування, повинна бути надана усна та письмова інформація про досліджуваний препарат (ЛЗ) і характер КВ. Всі пацієнти, що включаються в КВ, до початку випробування повинні підписати форму інформованої згоди (далі – ІЗ). При включенні в КВ неповнолітніх згоду необхідно отримувати у обох батьків. Моніторинг захисту прав досліджуваних здійснюють ЛЕК, що працюють при ЛПЗ, в яких проводяться дослідження.

Захист досліджуваних забезпечується шляхом оцінки співвідношення ризик / користь як перед проведенням КВ, так і під час його проведення шляхом нагляду з боку Центру та ЛЕК.

Забезпечується особливий захист пацієнтів, які неспроможні дати ІЗ на участь у КВ. Такі пацієнти не включаються в дослідження, якщо його можна провести за участю осіб, які спроможні особисто надати ІЗ.

Пацієнти, які неспроможні дати ІЗ, включаються в КВ тільки тоді, коли є підстави очікувати, що застосування досліджуваного ЛЗ принесе безпосередню користь пацієнту і вона буде перевищувати ризик.

У разі коли до КВ залучаються пацієнти, які в силу свого клінічного стану неспроможні особисто дати інформовану згоду, необхідно отримати ІЗ у законного представника, а у разі його відсутності – у близьких родичів.

До початку КВ дослідник зобов'язаний інформувати пацієнта про цілі та завдання дослідження, процедури, з ним пов'язані, можливий ризик, очікуваний позитивний ефект, альтернативні способи лікування. Досліджуваному також повідомляють про добровільність його участі в КВ та про те, що він може вийти з дослідження в будь-який час без пояснення причин і без наслідків для якості

його подальшого медичного обслуговування. Гарантується також конфіденційність всіх даних, пов'язаних з конкретним учасником дослідження. Дослідник має надати досліджуваному або його законному представнику достатню кількість часу для прийняття рішення про участь у випробуванні, а також вичерпно відповісти на всі питання щодо проведення дослідження. Під час отримання ІЗ на участь у дослідженні лікар повинен бути максимально коректним, щоб уникнути примусу, особливо якщо ймовірний учасник залежить від нього. Необхідно, щоб в усній або письмовій інформації про КВ не містилося висловлювань, які змушують досліджуваного (або його законного представника) відмовитися від своїх прав, передбачених законом, або звільняють дослідника від відповідальності за допущену недбалість. Рекомендується, щоб надані дані про КВ не містили спеціальних термінів та були зрозумілі пацієнтові (здоровому добровольцю) або його законному представнику.

До початку участі в КВ пацієнт і дослідник підписують та власноручно датують два примірники ІЗ, один з яких залишається досліджуваному, а інший передається досліднику.

Дослідження препаратів, що використовуються в критичних медичних ситуаціях та реанімаційній практиці, неможливі без участі в них пацієнтів, які самі не можуть підписати форму ІЗ. У таких випадках згоду на участь у випробуванні також може бути отримано від їхніх родичів або офіційно призначених опікунів. Якщо потенційний учасник хоча б частково здатний сприймати та аналізувати інформацію про майбутнє КВ, ІЗ повинна бути йому надана і він повинен сам на додаток до згоди свого законного представника підписати та датувати її форму.

Опис процедури інформування суб'єктів випробування та спосіб отримання від них письмової згоди, а також причини, за якими пацієнт може бути включений у випробування без письмової згоди, повинні бути детально описані в протоколі КВ.

Дослідник / медичний заклад повинен вести адекватні та точні первинні документи та записи щодо КВ, що включають усі відповідні дані спостережень кожного досліджуваного в МПВ.

Первинні дані мають бути зрозумілими, розбірливими, оригінальними, достовірними та повними. Зміни в первинних даних повинні прослідковуватись, вони не повинні приховувати початковий запис та бути такими, щоб у разі необхідності їх можна було пояснити (наприклад в разі аудиту випробування).

Досліджуваний (законний представник / близький родич) у разі порушення прав досліджуваного під час проведення КВ може звернутися до спонсора, Центру, ЛЕК, ЦОВВ або до суду в установленому законодавством порядку.

Інтереси досліджуваних (пацієнтів/ здорових добровольців) завжди переважають над інтересами науки і суспільства.

Дослідник повинен проводити КВ відповідно до протоколу клінічного випробування. Дослідник може відхилитися від протоколу КВ без попереднього затвердження Центром лише у разі необхідності усунення небезпеки, що безпосередньо загрожує досліджуваним. Таке відхилення від протоколу КВ дослідник зобов'язаний задокументувати.

Опис допущеного відхилення, його причини та (у разі потреби) пропозиції щодо внесення поправок до протоколу КВ повинні бути надані спонсору, ЛЕК, регуляторному уповноваженому органу. Вимоги до дослідника та місця проведення КВ визначено у Порядку.

3. ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗА УЧАСТЮ ОСІБ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА

3.1. Обґрунтування проведення КВ

Первинним етапом фармацевтичної розробки є вибір діючої речовини. Цей вибір необхідно обґрунтувати з використанням експериментальних даних та/або даних наукової літератури.

Основа розробки нового ЛЗ – визначення цільового профілю препарату, що включає вибір лікарської форми і шляху введення; сили дії; характеристик вивільнення діючої речовини і основних фармакокінетичних характеристик.

В ході доклінічної розробки ретельно аналізується діюча речовина (речовини), її фізико-хімічні та біологічні властивості: розчинність, вміст вологи, розмір часток, властивості кристалів, біологічна активність, біодоступність, стабільність (ICH-Q1), а також допоміжні речовини: концентрація, характеристики, які впливають на стабільність, біодоступність, сумісність між собою, безпеку тощо; здійснюється підбір пакувального матеріалу і розробка пакувально-закупорювальної системи (і пристрою доставки, якщо застосовується), які розробляються експериментально.

Основні керівництва ЄС, які регламентують розробку нових препаратів:

- *ICH Q8 /CT-H 42-3.0:2011 Фармацевтична розробка.*
- *ICH Q9/CT-H 42-4.2:2011 Система управління ризиками.*
- *ICH Q10/CT-H 42-4.3:2011 Фармацевтична система якості.*
- *ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Розробка і Виробництво діючих речовин (хімічного / біологічного походження).*
 - *Загальні питання клінічних досліджень (ICH E8, CPMP/ICH/291/95).*
 - *Керівництво з належної клінічної практики (ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95).*
 - *Статистичні принципи клінічних досліджень (ICH E9, CPMP/ICH/363/96).*
 - *Структура і зміст звітів про клінічні дослідження (ICH E3, CPMP/ICH/137/95).*
 - *Керівництво CHMP для користувачів централізованої процедури для відтворених / гібридних заяв (ЕМЕА/CHMP/225411/2006).*
 - *Фармакокінетичні дослідження у людини (Eudralex, Том 3, ЗСЗ3а).*
 - *Пероральні і трансдермальні лікарські форми з модифікованим вивільненням: розділи I і II (CPMP/QWP/604/96[1], CPMP/EWP/280/96).*
 - *Комбіновані лікарські препарати (CPMP/EWP/240/95 Rev 1).*
 - *CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals;*
 - *CPMP/QWP/054/98 Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/98).*
 - *CPMP/BWP/328/97 Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products – Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96).*
 - *3AQ9a Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products.*
 - *CPMP/CVMP/QWP/115/95 Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products.*
 - *3AQ9a и CPMP/CVMP/QWP/115/95 були переглянуті і об'єднані в Настанову CHMP/QWP/396951/06 Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products.*

3.2. Дизайн клінічних досліджень

Складність проведення КВ ЛЗ при ХП пояснюється тривалим і повільно прогресуючим перебігом захворювання, варіабельністю та неоднорідністю симптомів і ознак, циклічними епізодами тяжкості симптомів/ознак протягом дня, пов'язаними з годинами прийому ліків та політерапією. Крім того, неточний діагноз, супутні хвороби та супутнє лікування ускладнюють неоднорідність популяції пацієнтів.

Дизайн КВ при ХП залежить від цілей дослідження. Можна виділити такі цілі дослідження:

- Полегшення симптомів на ранній стадії ХП до початку лікування L-Dopa+.
- Полегшення симптомів у пацієнтів з ХП на L-Dopa+, а саме:
 - пацієнти на L-Dopa+ з недостатнім контролем рухових симптомів;
 - пацієнти на L-Dopa+ з руховими флюктуаціями;
 - пацієнти із серйозними, непередбачуваними та швидко змінюваними руховими флюктуаціями.
- Терапія, спрямована на корекцію прогресування захворювання, пізніх рухових ускладнень.
- Лікування, спрямоване на відтермінування леводопа-викликаних рухових флюктуацій.
- Лікування, спрямоване на уповільнення прогресування захворювання.
- Заміщення втрати нейронів.

Можливо, що деякі цілі можуть перекривати одна одну в популяції хворих з ХП. Тому такі цілі є орієнтиром, однак можливі і інші обґрунтовані напрямки.

Крім того, існують деякі зауваження щодо досліджень PDD та депресії, пов'язаної з ХП.

Полегшення симптомів на ранній стадії хвороби Паркінсона до початку лікування L-Dopa+

Для встановлення ефективності, підтримки ефективності та безпеки рекомендуються подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження тривалістю

щонайменше 6 місяців (за винятком періоду титрування, коли допускається адаптація дози досліджуваного препарату).

Основна змінна ефективності повинна бути зосереджена на поліпшенні основних симптомів, тобто - рухових проявів.

Для пацієнтів *de novo* (пацієнти з нещодавно діагностованою ХП) план клінічної розробки повинен включати рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження в трьох рукавах (групах). Рухові симптоми загалом дуже різноманітні, і варіабельність рухових проявів при ХП не є винятком. Це більш помітно на ранній стадії ХП, коли симптоми слабо виражені. Таким чином, включення групи плацебо дає змогу розрізнити справжній ефект лікування і спонтанні зміни у проявах рухових симптомів на ранній стадії ХП. Група позитивного контролю має на меті продемонструвати аналогічний або кращий баланс користі та ризику досліджуваного препарату в порівнянні з визнаним стандартним ЛЗ на ранній стадії ХП. Вибір препарату порівняння та використовуваної дози має бути обґрунтованим. Пацієнтам, які, можливо, отримували дофамінергічну терапію протягом короткого періоду, буде необхідним період вимивання

Полегшення симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона на L-Dopa+

Пацієнтам з тією чи іншою формою прогресуючої ХП досліджуваний препарат може бути призначений як додатковий засіб до L-Dopa+. Такі пацієнти можуть страждати від недостатнього контролю рухових симптомів, незважаючи на лікування L-Dopa+, або можуть страждати від рухових коливань (флюктуацій), залежно або незалежно від дози.

Пацієнтам з тією чи іншою формою прогресуючої ХП досліджуваний препарат може бути призначений як додатковий засіб до L-Dopa+. У таких пацієнтів можливий недостатній контроль рухових симптомів, незважаючи на лікування L-Dopa+, або можуть бути рухові флюктуації, залежно або незалежно від дози.

Пацієнти на L-Dopa+ з недостатнім контролем рухових симптомів

У пацієнтів на L-Dopa+ з недостатнім контролем рухових симптомів поточну терапію L-Dopa+ слід оптимізувати перед додаванням досліджуваного препарату/плацебо. Після додавання досліджуваного препарату доза L-Dopa+

повинна залишатися стабільною. Однак буде неможливо відрізнити ефект досліджуваного препарату від підвищення ефективності внаслідок оптимізації режиму дозування L-Дора+. Тому рекомендується дослідження трьох груп: плацебо, досліджуваного та стандартного лікування – тривалістю три місяці.

Кінцевою точкою має бути покращення основних симптомів, а саме рухових проявів та повсякденної діяльності (див. розділ 4.2. Методи оцінки ефективності).

Пацієнти на L-Дора+ з руховими флюктуаціями

Загальноприйнято проводити розмежування між залежними і незалежними від дози руховими флюктуаціями, якщо говорити про пізні рухові ускладнення, спричинені L-Дора+, та руховими флюктуаціями на «термінальній стадії» ХП. Явище пароксизмального «включення/виключення», феномен «застигання», дискінезія у фазі «включення», зазвичай вважаються симптомами, менш пов'язаними з часом введення дози, а отже, менш передбачуваними.

Зазначені відмінності є дещо довільними, оскільки вони не є ні окремими сутностями (наприклад, однаковий тип рухових коливань може відбуватися в усіх категоріях), ні взаємовиключними. Однак вони мають прагматичне значення, оскільки вказують на можливі варіанти лікування (наприклад, зміна режиму дозування). І про це слід пам'ятати при ознайомленні з інформацією, наведеною нижче.

Прогнозовані рухові флюктуації пов'язані з часом дозування, наприклад, дискінезії пікової дози, після зниження дози та двофазні дискінезії. Відстрочена дія – це подовження часу, необхідного для появи ефекту протипаркінсонічного препарату.

Вплив на передбачувані рухові флюктуації слід довести шляхом порівняння ефекту нового режиму лікування зі стандартним режимом лікування. Термін «режим лікування» використовується тут для охоплення різних форм того самого препарату, а також різних пристроїв для доставки тих самих діючих речовин.

Наприклад, L-Дора+ з повільним вивільненням слід порівняти з препаратом L-Дора+ з негайним вивільненням. Необхідно встановити переваги нового режиму лікування порівняно зі стандартним режимом лікування. Рекомендована тривалість дослідження 3 місяці. Так само є аргументи на користь того, що безперервна стимуляція замість пульсуючої стимуляції дофамінових

рецепторів призводить до менших або навіть затримки рухових ускладнень на пізній стадії, незалежно від того, чи вони є дозозалежними/дозонезалежними. Таке ствердження потребує доведення в дослідженнях порівняльної переваги (*comparative superiority studies*).

Метою терапії менш прогнозованих рухових флюктуацій (наприклад, пароксизмальний феномен «включення/виключення», «застигання») є зменшення тривалості та/або інтенсивності періодів «виключення». Отже, основною змінною ефективності має бути зменшення кількості, тривалості та/або інтенсивності періодів «виключення». Також має бути зрозуміло, наскільки збільшується період «включення» з дискінезією та період «включення» без дискінезії. Отримання змінної респондента, наприклад, зменшення у пацієнта кількості періодів «виключення» X та подовження періодів «включення/виключення» X, може бути корисним.

Крім того, повинна бути відома відносна ефективність та безпека порівняно зі стандартним препаратом щодо полегшення симптомів на запущеній стадії ХП. Тому план клінічної розробки повинен включати рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження в трьох руках: з групою досліджуваного препарату, групою стандартного препарату та групою плацебо – усі на додаток до L-Dopa+. Тривалість дослідження має становити не менше 3 місяців без урахування фази титрування.

За будь-яких умов застосування L-Dopa+ та інших відповідних ліків має бути постійним під час дослідження. Зменшення дози L-Dopa+ як первинної змінної ефективності не є доцільним, але має бути зафіксовано для валідації в дизайні дослідження, щоб забезпечити впевненість у тому, що ефекти лікування не зумовлені зниженням дози L-Dopa+. Однак у пацієнтів з ХП можуть одночасно бути як дозозалежні, так і дозонезалежні рухові флюктуації. У таких випадках постійний прийом відповідних супутніх препаратів може бути неможливим. Однак ефективність щодо незалежних від дози рухових флюктуацій може бути заявлена лише у разі, якщо такий ефект не впливає негативно на дозозалежні рухові флюктуації або на час «виключення».

Пацієнти з серйозними непередбачуваними та швидко змінюваними руховими флюктуаціями

На пізній стадії ХП у пацієнтів можливі серйозні і надзвичайно непередбачувані рухові флюктуації, які можуть швидко змінюватися протягом дня.

Була показана ефективність пристроїв для безперервної доставки L-Dopa+ або агоніста дофаміну підшкірно, внутрішньовенно або за допомогою дуоденального катетера.

Для підтвердження ефективності необхідні рандомізовані сліпі порівняльні дослідження, які показують зменшення рухових флюктуацій. Необхідно продемонструвати кращу ефективність, ніж плацебо, в додаткових умовах або в порівнянні з режимом лікування зі звичайним способом введення. Можуть бути розглянуті альтернативні дизайни досліджень (наприклад, n з 1 KB) з посиланням на настанову з KB на малих популяціях.

З точки зору безпеки кількість пацієнтів і час спостереження повинні бути достатніми для проведення такої оцінки. Неможливо дати детальні рекомендації, оскільки це також залежить від використовуваної речовини та пристрою.

*Терапія, спрямована на корекцію прогресування захворювання,
відтермінування пізніх рухових ускладнень*

Коли досліджуваний препарат спрямований на відтермінування пізніх рухових ускладнень, дослідження мають бути довгостроковими подвійно сліпими плацебо-контрольованими додатковими дослідженнями, в яких досліджуваний препарат або плацебо додають до L-Dopa+. Тривалість дослідження повинна бути достатньою, щоб показати ефект. Зважаючи на очікуваний період часового вікна, в якому розвиваються пізні рухові ускладнення, дослідження може тривати роками. Первинною змінною ефективності має бути час до пізніх рухових ускладнень, як зазначено в протоколі. Знижувати дози L-Dopa+ як первинну змінну ефективності не рекомендується. Однак врахування зниження дози L-Dopa+ може бути необхідним під час оцінки інших змінних ефективності.

Можуть бути розроблені нові дизайни досліджень щодо відстрочення пізніх рухових ускладнень, але їх слід обґрунтувати.

*Хворобомодифікуюча терапія: лікування, направлене на уповільнення
прогресування захворювання*

Збільшується кількість випробувань, які оцінюють препарати, що націлені на затримку прогресування захворювання. В ідеалі хворобомодифікуючий ефект має бути відокремлений від симптоматичного ефекту. Однак не існує універсального дизайну дослідження, який можна було б рекомендувати.

Загалом основні дослідження мають бути рандомізованими, плацебо-контрольованими та довгостроковими. Основною кінцевою точкою може бути час до цієї кінцевої події або частка суб'єктів, які досягли цієї контрольної точки. Подія, що представляє інтерес та тривалість дослідження залежать від досліджуваної популяції з ХП:

- **Рання нелікована ХП (пацієнти de novo):** мета – уповільнити прогресування рухових симптомів шляхом оцінки змін за уніфікованою шкалою оцінки ХП (UPDRS) або часу до призначення L-Dopa+ / DA-агоністів. Пропонована тривалість випробування має бути достатньо довгою, ймовірно, до 24 місяців.

Зміна UPDRS може бути оцінена за допомогою аналізу нахилу (*slope analysis*) (лінії регресії). Екстраполяція цього нахилу за межами періоду спостереження потребує лінійного прогресування оцінок. Це припущення має бути обґрунтованим і може відрізнятись в залежності від включеної популяції та тривалості спостереження. Отже, клінічне значення різниці у нахилі може бути складно оцінити. Крім того, швидкість прогресування в групі плацебо залежить від обраної популяції. З огляду на ці застереження щодо аналізу нахилів може бути більш доречним альтернативний аналіз, якщо він виправданий.

Додаткові застереження стосуються використання часу для L-Dopa+, що вимагає високо стандартизованих оцінок.

- **Стабільна лікована ХП:** мета – уповільнити подальше погіршення рухових порушень, прогресування інвалідності, попередити рухові ускладнення та попередити немоторні ускладнення. На вивчення може бути потрібно від 2 до 5 років. Ключовими результатами оцінки на цьому етапі може бути поява так званих аксіальних симптомів, наприклад «застигання» ходи, втрата рівноваги або III стадія за шкалою Хен і Яра.

- **При запусненій ХП** профілактика інвалідності стає ключовою терапевтичною метою. Клінічні кінцеві точки також різноманітні та включають вегетативну недостатність, падіння, когнітивні симптоми і, можливо, «час до» деменції та «час до» розміщення в будинок престарілих. КД для цієї популяції можуть розтягнутися на 5 років.

Біомаркери, що вимірюють церебральне поглинання дофаміну (SPECT-β-CIT) або щільність дофамінових рецепторів (PET-F-dopa), не можуть вважатися

достатньо сурогатними біомаркерами. Хоча не встановлено, що дані біомаркери нігростріатної функції корелюють зі значущими вимірюваними та стійкими змінами клінічної функції. Рекомендується одночасна оцінка клінічних результатів і біомаркерів з метою оцінити, чи є вони обидва причинно-наслідковими зв'язками, та оцінити потенційну прогностичну цінність біомаркера для клінічного результату. Слід зазначити, що сучасні методи візуалізації не дозволяють прогнозувати симптоми, що не пов'язані з дофамінергічними факторами.

Якщо спостерігається затримка прогресування захворювання, це ще не означає, що новий препарат впливає на захворювання. Необхідна демонстрація впливу на основну ланку патогенезу захворювання, наприклад, з використанням біохімічних маркерів або за допомогою методів нейровізуалізації.

Тому для підтвердження того, що ЛЗ впливає на захворювання, передбачається двоетапна процедура. Слід показати, по-перше, затримку клінічних показників прогресування захворювання, по-друге, вплив на основний патофізіологічний процес, який корелює зі значущими та стійкими змінами клінічної функції.

Заміщення втрати нейронів

Клітинна терапія при захворюваннях ЦНС обмежується експериментальним етапом. При ХП є багато невизначеностей, які ще потрібно вирішити, наприклад, джерело тканин, відбір пацієнтів, необхідна кількість клітин, потреба в імунодепресантах та/або факторах росту, найбільш успішні хірургічні процедури, необхідність та доцільність удаваної операції (симуляція) тощо.

Хоча детальних рекомендацій не можна дати, слід продемонструвати, що трансплантовані нейрони виживають і функціонують. Тому виживаність трансплантата, як показує, наприклад, ПЕТ-візуалізація, повинна підтримуватися довгостроковим поліпшенням рухової функції.

Лікування когнітивної дисфункції при хворобі Паркінсона

Деменція при ХП (PDD) та деменція з тільцями Леві (DLB) об'єднуються в категорію деменцій, що визначаються розповсюдженням тілець Леві в мозку. З огляду на клінічні особливості та тимчасову послідовність ключових симптомів

ставиться діагноз PDD або DLB. На ранніх стадіях когнітивний дефіцит PDD характеризується порушенням виконавчих функцій, уваги та робочої пам'яті, а захворювання підтверджується наявністю основних рухових симптомів паркінсонізму. На відміну від цього, головною ознакою хвороби Альцгеймера є прогресуюча втрата пам'яті з самого початку захворювання.

Нещодавно були запропоновані практичні критерії для пацієнтів з PDD, однак дані щодо чутливості та специфічності не встановлені. Сучасний діагностичний підхід вимагає наявності основних рухових симптомів паркінсонізму принаймні протягом одного року до появи симптомів деменції.

Критерії McKeith et al. стали стандартом для досліджень деменції з тільцями Леві (DLB), що демонструють дуже високу специфічність, але низьку чутливість. Основні клінічні ознаки DLB включають швидкі коливання когнітивних функцій, повторювані зорові галюцинації і спонтанні та коливаючі ознаки паркінсонізму. Вони також підтверджуються високою чутливістю до екстрапірамідних побічних ефектів нейролептиків і розладом поведінки під час сну у фазу швидких рухів очима. Стосовно специфічної заяви про ефективність при PDD, ефективність має бути показана щодо когнітивних функцій та показників повсякденної активності (ADL). Посиланням є настанова з хвороби Альцгеймера.

Лікування депресивних симптомів при хворобі Паркінсона

Оскільки все ще триває обговорення питання щодо можливості відокремити депресію при ХП від серйозних депресивних епізодів, надання рекомендацій не вважається можливим. Як наслідок, на сьогодні немає конкретного показання до лікування депресії при ХП як окремої нозології нозологічної одиниці.

3.3. Дозування

Новий препарат від ХП прийнято титрувати до досягнення оптимального ефекту або до досягнення максимальної переносимої дози чи максимальної дозволеної дози, незалежно від того, що настане раніше до переходу пацієнта на прийом підтримуючої дози. Під час підтримуючого періоду пацієнти повинні дотримуватися індивідуально визначеного оптимального рівня дози. Тому критерії оптимального ефекту та непереносимості мають бути чітко та ретельно

визначені в протоколі дослідження. Не рекомендується залишати визначення оптимальної відповіді на розсуд окремого дослідника. Також слід ретельно визначити критерії початку підтримуючого періоду.

Титрування доз для окремих пацієнтів згідно з відповіддю, визначеною окремим дослідником, може призвести до загальних розпливчастих рекомендацій щодо дозування. План клінічної розробки повинен містити чітко розроблені дослідження для визначення дози, щоб виправдати дозування, що використовується в підтвердних клінічних дослідженнях, і рекомендації щодо дози в SPC (summary of product characteristics). Ці дослідження з визначення доз повинні включати рандомізовані групи, де пацієнтам препарат титрується до фіксованих доз, які зберігаються протягом наступного періоду прийому підтримуючої дози. Для порівняння також можна включити групу з гнучкою дозою.

3.4. Політерапія

Пацієнти з ХП зазвичай використовують більш ніж один препарат проти ХП, і адаптація дози під час захворювання або КВ є звичайним явищем. Ефект досліджуваного препарату при ХП слід чітко відрізнити від ефекту, обумовленого одночасною адаптацією доз супутніх протипаркінсонічних препаратів. Це можна зробити, залишивши ці препарати незмінними протягом КВ або використовуючи групу плацебо в порівняльних дослідженнях. Одночасне застосування препаратів проти ХП має бути стабільним протягом щонайменше 4 тижнів до включення в дослідження. Крім того, слід мати на увазі, що деякі препарати проти ХП (наприклад інгібітори MAO-Б) зберігають свою активність протягом тривалого часу після припинення їх прийому. Якщо прийом такого препарату припинити до початку дослідження, період вимивання повинен бути достатнім.

Однак через додаткові побічні явища може виявитися неможливим продовження прийому супутнього препарату під час дослідження.

Для досліджень, в яких пацієнти отримували політерапію, протокол КВ повинен містити детальний розділ про те, як слід поводитися з пацієнтами, які отримують одночасно супутні препарати. Крім того, план аналізу повинен визначати, як можна відокремити величину ефекту досліджуваного препарату від ефекту внаслідок змін у супутній терапії тих пацієнтів, у яких було змінено супутню протипаркінсонічну терапію.

4. ОЦІНКА КРИТЕРІЇВ ЕФЕКТИВНОСТІ

4.1. Загальні зауваження

Основні змінні ефективності повинні максимально відповідати меті дослідження, як описано в розділі 3.2.

Крім того, ефективність має бути визначена термінами, які можна клінічно інтерпретувати. Тому рекомендується оцінювати ефективність з точки зору успіху або невдачі (наприклад, ступінь зменшення симптомів порівняно з вихідним рівнем у пацієнта). Заявник має визначити відповідальну за лікування особу та обґрунтувати клінічне значення цього визначення. Успіх і невдача також мають бути визначені з точки зору часу до події залежно від мети дослідження (див. розділ 3.2.).

Оцінки ефектів лікування з 95 % довірчими інтервалами слід обговорювати з урахуванням їхньої клінічної значущості.

Апріорі вибір кінцевих точок та клінічна значущість очікуваних ефектів (наприклад, різниця у пропорції респондентів) мають бути обговорені в протоколі з посиланням на інші порівняльні дані або відповідні публікації.

Вторинні змінні ефективності, такі як задача на виконання завдань за певний час, є додатковими доказами ефективності.

4.2. Методи оцінки ефективності

Валідність, чутливість, надійність використовуваних шкал оцінки мають бути обґрунтовані. Фаховість внутрішнього та зовнішнього оцінювача повинна бути відома або додатково оцінена.

Наприклад, для оцінки рухової функції при ХП прийняті та валідовані шкали UPDRS II (повсякденна активність) і UPDRS III (рухове обстеження). Крім того, їх використання полегшить порівняння досліджень. Однак UPDRS II і UPDRS III мають і свої переваги, і свої недоліки. Зокрема, для оцінки дискінезій UPDRS IV не підходить, а UPDRS II не прийнятна без додаткової оцінки дискінезій. Слід мати на увазі, що шкали, альтернативні UPDRS, якщо вони підтверджені та обґрунтовані, можуть бути більш прийнятними залежно від конкретного досліджуваного захворювання.

Коли «час виключення» або «час включення» є основною змінною ефективності, слід встановити робоче визначення того, що буде вважатися

періодом «виключення» і «включення». Також має бути зрозуміло, наскільки збільшується час «включення» з дискінезією та час «включення» без дискінезії. Пацієнтів з дискінезією, які переходять з «виключення» на «включення», слід запитати, вважають вони це покращенням чи ні.

Для оцінки рухового функціонування важливе стандартизоване визначення часу оцінки ефективності з урахуванням циклічних епізодів тяжкості симптомів/ознак протягом дня, пов'язаних з часом прийому ліків та циркадними ритмами. Крім того, бали симптомів за певний час слід оцінювати окремо для періодів «включення» і періодів «виключення», якщо це можливо.

Для оцінки як рухової функції, так і часу «включення», «виключення» з/без дискінезій, необхідне оцінювання пацієнтом за допомогою щоденника. Рекомендується вести щоденники пацієнта, де враховуються типи дискінезій («виключення/включення») протягом попередньо визначених періодів у попередньо визначені дні під час дослідження.

Використання непрямих змінних ефективності як первинної змінної ефективності в ключових дослідженнях, таких як поліпшення загального клінічного враження, якості життя або збереження L-Dopa+, не рекомендується, за винятком випадків, коли було доведено зв'язок між цими змінними та покращенням основних симптомів або рухових коливань, або інвалідністю.

5. ВІДБІР ПАЦІЄНТІВ

5.1. Популяція дослідження

Діагностичні критерії, що використовуються, повинні бути зазначені в протоколі та обґрунтовані спонсором. Критерії включення та виключення мають бути такими, щоб популяція була чітко визначена та відповідала цілям дослідження.

Зазначені критерії повинні виключати пацієнтів з високою підозрою на інші паркінсонічні синдроми. Зокрема, на ранніх стадіях ХП може виникнути діагностична невизначеність щодо того, чи дійсно у пацієнта ХП чи у нього паркінсонічний синдром іншого походження. У деяких випадках тест на L-Dopa+ може бути корисним принаймні для розрізнення тих, хто відповідає на L-Dopa+, і тих, хто не відповідає. Тільки пацієнти з чіткою відповіддю на L-Dopa+ повинні брати участь у дослідженні, хоча все ж існує ризик включення пацієнта із синдромом паркінсонізму, а не з ХП. Рекомендується збільшити кількість

залучених пацієнтів, щоб врахувати часто виникаючі діагностичні помилки, особливо на ранніх стадіях ХП.

Для визначення ступеня тяжкості ХП можна використовувати шкалу Hoehn & Yahr, але також можуть бути доречні інші шкали.

Залежно від мети дослідження слід ретельно визначити критерії включення щодо тяжкості захворювання, тяжкості функціональних порушень/інвалідності, тяжкості рухових флюктуацій.

За можливості рекомендується стратифікація відповідно до застосування супутніх протипаркінсонічних препаратів при рандомізації.

6. СТРАТЕГІЯ/ДИЗАЙН

6.1. Фармакодинаміка

Не існує специфічних фармакодинамічних моделей для вивчення протипаркінсонічних препаратів у людини. Отже, докази, які можуть бути надані з фармакодинамічних досліджень, є неточними.

Апоморфіновий тест і тест L-Dopa+ як фармакодинамічна модель для вимірювання чутливості до одноразових доз досліджуваного препарату у пацієнтів із розвинутою ХП вважаються занадто нечутливими.

Оскільки очікується фармакологічний вплив на пізнавальні функції та/або пам'ять та/або психологічні функції та/або час реакції, їх слід вивчити.

6.2. Фармакокінетика

Слід детально описати фармакокінетику препарату, щоб охарактеризувати абсорбцію, біодоступність та шлях(и) виведення (включаючи залучені метаболіти та ферменти). Йдеться про конкретні настанови з фармакокінетики.

6.3. Взаємодії

Необхідно вивчити фармакокінетичні взаємодії між досліджуваним ЛЗ та протипаркінсонічними ЛЗ, які, як очікується, будуть застосовуватися одночасно з досліджуваним препаратом у клінічній практиці, якщо немає чітких механістичних доказів того, що не можна очікувати взаємодії. Необхідно керуватись настановою із взаємодії. Також слід вивчити всі фармакодинамічні

взаємодії між досліджуваним ЛЗ та будь-яким протипаркінсонічним препаратом, який передбачається вводити одночасно з досліджуваним препаратом у клінічній практиці. Також слід дослідити потенційну фармакодинамічну взаємодію з алкоголем та препаратами, що діють на ЦНС. У разі необхідності слід провести дослідження фармакокінетики досліджуваного препарату у пацієнтів з печінковою та/або нирковою недостатністю.

6.4. Терапевтичні дослідження

Початкові терапевтичні дослідження

Метою цієї фази дослідження є отримання початкової інформації про безпеку, встановити попередні докази активності, відповідних діапазонів терапевтичних доз та частоти дозування. Дослідження діапазону доз слід проводити у контрольованій, титрованій та/або фіксованій дозі, використовуючи принаймні 3 дози, щоб встановити нижню межу клінічно ефективного діапазону доз, а також оптимальну дозу. Може виявитися корисним визначення рівнів у плазмі.

Основні терапевтичні дослідження

Основні дизайни досліджень обговорювались у розділі 3.

Рекомендовані три рукави досліджень мають бути достатньо великими, щоб дати змогу порівняти ефективність активних компараторів, тобто заявник повинен обґрунтувати рівень точності.

Попереднє та супутнє застосування протипаркінсонічних препаратів має бути детально задокументовано. Ліки, що впливають на досліджуваний препарат, мають бути виведені з організму (період вимивання). Адаптації при одночасному застосуванні протипаркінсонічних препаратів під час дослідження також мають бути детально задокументовані.

6.5. Статистичний аналіз

Необхідно використовувати статистичні принципи ICH E9 для КВ. При ХП аналіз ефективності повинен оцінювати ефект у період підтримки, коли пацієнти стабілізуються на фіксованій дозі досліджуваного препарату.

Полегшення симптомів у пацієнтів із вперше діагностованою ХП, можливо, пов'язане з тим, що у дослідженнях пацієнти отримували дофамінергічне лікування протягом короткого періоду часу. Очікується, що в цих дослідженнях буде проведено окремий аналіз пацієнтів, які раніше не мали/мали дофамінергічну терапію, щоб оцінити можливі фармакодинамічні ефекти.

При первинному аналізі слід враховувати як фактори стратифікації, які зазвичай використовуються для рандомізації, так і застосування супутніх протипаркінсонічних препаратів на початку дослідження. Результати слід інтерпретувати з огляду на зміни у супутньому застосуванні під час дослідження (див. розділи 3.2. Дизайн клінічних досліджень та 3.4. Політерапія).

7. АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ

Необхідно використовувати керівництво *ICH E1 Clinical safety for drugs used in long-term treatment*.

Виявлені побічні явища мають бути охарактеризовані відповідно до тривалості лікування, дозування, часу відновлення, віку та інших відповідних змінних. Клінічні спостереження мають бути доповнені відповідними лабораторними дослідженнями та ЕКГ.

Усі побічні явища, що виникли під час КВ, мають бути повністю задокументовані з окремим аналізом серйозних побічних явищ, які призвели до вибуття та смерті пацієнтів під час лікування.

Необхідно надавати будь-яку доступну інформацію щодо клінічних особливостей та терапевтичних заходів при можливості випадкового передозування або навмисному самоотруєнні.

Особливі зусилля слід докласти для оцінки потенційних побічних ефектів, характерних для досліджуваного класу ЛЗ, залежно від дії на різні рецепторні ділянки. Наприклад, якщо досліджується агоніст дофаміну з групи ерголіну, слід докласти особливих зусиль для виявлення таких побічних явищ, пов'язаних з цими препаратами, як фіброз.

7.1. Побічні явища з боку нервової системи

Особливу увагу слід приділяти виникненню або загостренню неврологічних побічних ефектів. Також слід систематично контролювати ефект відміни досліджуваного препарату.

7.2. Побічні явища з боку психіки

Особливу увагу слід приділяти виникненню галюцинацій, депресії, психозу та зниженню когнітивних функцій, залежно від класу та взаємодії з різними рецепторними ефектами. Конкретні твердження в цьому відношенні мають ґрунтуватися на конкретних дослідженнях.

7.3. Побічні явища з боку ендокринної системи

Рекомендується дослідження нейроендокринологічних змінних (наприклад, пролактину).

7.4. Серцево-судинні явища

Необхідно дослідити вплив ЛЗ на серцево-судинну систему, виникнення ортостатичної гіпотензії.

7.5. Довготривала безпека

Загальний клінічний досвід, як правило, повинен включати дані великої та репрезентативної групи пацієнтів (див. Керівництво ЄС щодо впливу на популяцію).

На сьогодні дослідження впливу на захворюваність та смертність перед виходом ЛЗ на ринок не потрібні. Однак вплив на смертність та захворюваність слід контролювати на довгостроковій основі. Це можна зробити у постмаркетингових дослідженнях.

Література

Наказ МОЗ України № 1169 від 26 вересня 2017 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика 42-7.0:2008» URL: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/>.

Наказ МОЗ України № 690 від 23 вересня 2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» URL: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/>.

В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова, Т. Єфімцева, Л. Ковтун та інші. Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 1169 від 26.09.2017). Київ – 2017. – 92с.

Мальцев В.І., Єфімцева Т.К., Белоусов Ю.Б. Клинические испытания лекарств, 2-ое изд., перераб. и доп. - Киев: издательско-производственное предприятие «Морион», 2006.

В.Т. Чумак, А.Н. Морозов, Т.К. Єфімцева, В.В. Николаева, Е.Н. Руднева, А.А. Михеев, В.А. Жмуро, П.Н. Бабич, И.А. Борзенко, О. Голубева, С.С. Распутняк и др. ICHGCP об исследователе. Комментарии специалистов. Киев: издательско-производственное предприятие «Морион», 2008 – 184с.

Наказ МОЗ України № 944 від 14 грудня 2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» URL: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/>.

Клінічні дослідження. Терміни та визначення. Довідник. – Харків: Золоті сторінки, 2016 – 340с. За заг. редакцією В.М. Коваленка, І.А. Зупанця.

Albin RL, Frey KA. Initial agonist treatment of Parkinson disease: a critique, *Neurology*. 2003 Feb 11;60(3):390-4.

Bohnen NI et al. Cortical Cholinergic Function Is More Severely Affected in Parkinsonian Dementia than in Alzheimer disease, *Arch. Neurol*. 2003:1745-1748.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease; *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.

Cesaro P .The design of clinical trials for cell transplantation into the central nervous system. *NeuroRx*. 2004 Oct;1(4):492-9.

Clarke CE, Guttman M., Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's Diseases. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1767-9.

Clarke CE. A "cure" for Parkinson's Diseases: can neuroprotection be proven with current trial designs? *Mov Disord*. 2004 May;19(5):491-8.

Dijk MC van, Breteler MMB. Parkinson's Diseases p175-191; In *Principle of Neuroepidemiology*, Eds T. Batchelor, M.E. Cudkowicz, Butterworth-Heinemann (Boston).

Diseases: conceptual limits of animal models and clinical trials., *Trends Pharmacol Sci*. 2004 May;25(5):249-53.

Elm JJ, Goetz CG, Ravina B, Shannon K, Wooten GF, Tanner CM, Palesch YY, Huang P, Guimaraes P, Kamp C, Tilley BC, Kieburtz K; NET-PD Investigators. A responsive outcome for Parkinson's Diseases neuroprotection futility studies, *Ann Neurol*. 2005 Feb;57(2):197-203.

EMA/CHMP/EWP Workshop: Slowing the Progression of Neurodegenerative Diseases: Medicinal Products (MP) Clinical Development London, 2 October 2006.

Emre M. Dementia associated with Parkinson's Diseases, *Lancet Neurology* 2003; 2: 229–37. Richtlijn Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie (Guidance diagnosis and pharmacotherapy of dementia), Dutch Society for clinical geriatrics, 2005.

Harding AJ et al. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia, *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001 Oct;102(4):355-63.

Hilker R et al. Dementia in Parkinson disease Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways, *NEUROLOGY* 2005;65:1716–1722.

Hostink M et al. Early (uncomplicated) Parkinson's Disease p224-244 In: *European Handbook of Neurological management*, Hughes R, Brainin M, Gilhus NE (eds). Blackwell publishing. 2006 Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement disorder Society European Section (MDS-ES).

Hostink M et al. Late (complicated) Parkinson's Disease p245-265 In: *European Handbook of Neurological management*, Hughes R, Brainin M, Gilhus NE (eds). Blackwell publishing, 2006 Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement disorder Society European Section (MDS-ES).

Kieburtz K. Designing neuroprotection trials in Parkinson's Diseases. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3: S100-7.

Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's Diseases. The 053 Study Group. *Neurology*. 1999 Jul 22;53(2):364-70. Erratum in: *Neurology* 1999 Sep 22;53(5):1162.

Lau LML de et al. Prognosis of Parkinson Disease, Risk of Dementia and Mortality: The Rotterdam Study, *Arch Neurol*. 2005;62:1265-1269.

Love S. Neuropathological Investigation of Dementia: A guide for neurologists; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 (Suppl V): v8-v14.

Marek K, Jennings D, Seibyl J. Dopamine agonists and Parkinson's Diseases progression: what can we learn from neuroimaging studies. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3: S160-6; discussion S166-9 Meissner W, Hill MP, Tison F, Gross CE, Bezard E., Neuroprotective strategies for Parkinson's.

McKeith et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium, *Neurology* 2005;65:1863-1872.

Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's Diseases., *Ann Neurol*. 2003 Sep;54(3):403-14.

Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Oct 18;284(15):1931-8.

Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1937-43.

Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004 Apr;61(4):561-6.

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's Diseases who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1484-91.

Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL., Limitations of current Parkinson's Diseases therapy., *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3: S3-12; discussion S12-5.

Ravina B, Eidelberg D et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):208-15.

Richtlijnen diagnostiek en behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson, Nederlandse Vereniging Neurology (Guidance for diagnosis and treatment of Parkinson's disease, Dutch Society of Neurology, 2001.

Schapira AH, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):358-64.

Schapira AH, Olanow CW. Rationale for the use of dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinson's Diseases. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3: S149-57; discussion S157-9.

Schapira AH. Present and future drug treatment for Parkinson's Diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Nov;76(11):1472-8.

Shannon JK. Movement disorders -Parkinsonian Syndromes, page 2125-2148 in *Neurology in Clinical Practice*, W.G. Bradley et al (Eds), Butterworth-Heinemann (Philadelphia) 2004.

Stocchi F, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson's Diseases: clinical trials. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3: S87-97; discussion S97-9.

Wesnes KA et al. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease, *Neurology* 2005;65:1654–1656.