

Neurologijos srityje vartojamų vaistinių preparatų klinikinių tyrimų tendencijos Lietuvoje ir Europoje

Emilijus Žilinskas*

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas,
Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Arūnas Vaitkevičius

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas,
Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Santrauka. *Įvadas.* Europoje didėjant neurologinių ligų sukeliama naštai, klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai įgyja vis didesnę reikšmę. Vis dėlto sisteminė, aprašomojo pobūdžio Europos ir konkrečiai Lietuvos neurologijos srities klinikinių vaistinių preparatų tyrimų analizė kol kas nėra atlikta. Darbo tikslas – įvertinti Europos ir Lietuvos neurologijos srities klinikinių tyrimų paraiškų ir charakteristikų tendencijas.

Tyrimo metodai. Atlikta Europos Sąjungos vaistų reguliavimo institucijų klinikinių tyrimų registro (angl. „EudraCT“) duomenų analizė. Apžvelgtos 2012–2021 m. į registrą įtrauktų neurologijos srities klinikinių tyrimų paraiškos. Vertinta: klinikinio tyrimo fazė, užsakovo statusas, neurologinė būklė (indikacija), planuota ir (ar) planuojama tyrimo imtis, tyrimo dizainas, tyrimą atliekančių šalių skaičius.

Rezultatai. Europoje 2012–2021 m. pateiktos 2 242 neurologijos srities klinikinių tyrimų paraiškos, kurios sudarė 6,49 % visų Europos klinikinių tyrimų paraiškų. Metinė registruotų naujų tyrimų skaitinė išraiška reikšmingai nekito ($R^2 = 0,039$, $p = 0,606$). Didžiosios dalies (72,18 %) tyrimų užsakovas – farmacijos bendrovė. Daugiausia tyrimų (31,73 %) registruoti kaip I fazės tyrimai. Daugiausia tyrimų (363 (17,20 %)) orientuoti į Alzheimerio ligą ir kitas demencijas. Tiriamuoju laikotarpiu reikšmingai mažėjo metinė registruotų naujų Alzheimerio ligos ir kitų demencijų klinikinių tyrimų skaitinė išraiška ($R^2 = 0,751$, $p = 0,001$), o didėjo – mioneuralinių jungčių ir raumenų ligų bei motorinio neurono ligos klinikinių tyrimų skaitinė išraiška (atitinkamai $R^2 = 0,582$, $p = 0,010$ ir $R^2 = 0,635$, $p = 0,006$). Farmacijos bendrovių inicijuotuose (komerciniuose) tyrimuose planuota tiriamųjų imtis didesnė ($p = 0,014$). Komerciniai tyrimai dažniau atliekami keliose šalyse ($p < 0,001$). Lietuvoje 2012–2021 m. registruoti 55 neurologijos srities klinikiniai tyrimai, kurie sudarė 8,08 % visų Lietuvos klinikinių tyrimų. Metinė registruotų naujų tyrimų skaitinė išraiška reikšmingai mažėjo ($R^2 = 0,401$, $p = 0,049$). Beveik visų (53 iš 55) tyrimų užsakovas – farmacijos bendrovė. Daugiausia tyrimų (23 (42 %)) Lietuvoje orientuoti į demielinizuojančias CNS ligas.

Išvados: Europoje neurologijos srities klinikinių tyrimų registracijos mastas išlieka stabilus, o Lietuvoje mažėja. Komerciniai tyrimai yra didesnės apimties, juose dažniau dalyvauja kelios šalys.

Raktažodžiai: klinikiniai tyrimai, neurologija, vaistiniai preparatai.

* **Adresas:** Emilijus Žilinskas. Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, Lietuva.
El. paštas emilijus.zilinskas@mf.stud.vu.lt

Received: 19/09/2023. Accepted: 17/10/2023

Copyright © Emilijus Žilinskas, Arūnas Vaitkevičius, 2023. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Trends for Clinical Trials on Medicinal Products for Neurological Disorders in Lithuania and Europe

Summary. *Background.* As the global burden of neurological diseases has been increasing, clinical trials have become more important. Yet, no systematic analysis of clinical trials of neurological medicinal products has been done in Europe and, specifically, in Lithuania. The aim of this study is to evaluate the tendencies of characteristics and registration dynamics of clinical trials of neurological medicines in Europe and Lithuania.

Materials and methods. Analysis of data from the clinical trials register of the European Union drug regulatory authorities (EudraCT) has been performed. Applications of clinical trials of neurological medicines included in the register during the period between 2012–2021 have been reviewed. The following aspects have been evaluated: the phase of the trial, the sponsor status, the neurological condition (indication), the expected sample size of the trial, the trial design, and the number of member countries.

Results. 2,242 clinical trials of neurological medicines have been registered in Europe during the period of 2012–2021, and they comprised 6.49% of all clinical trials registered in Europe. The annual registration rates did not change significantly during the period of 2012–2021 ($R^2 = 0.039$; $p = 0.606$). The majority of the trials (72.18%) were sponsored by commercial pharmaceutical companies. Most trials (31.73%) were registered as phase I trials. The majority of the trials (363 (17.20%)) were clinical trials for Alzheimer's disease and other dementias. During the period of 2012–2021, there was a significant decrease in the annual registration rate of clinical trials for Alzheimer's disease and other dementias ($R^2 = 0.751$, $p = 0.001$) and an increase of clinical trials for myoneural junction and muscle diseases and motor neuron disease ($R^2 = 0.582$, $p = 0.010$ and $R^2 = 0.635$, $p = 0.006$, accordingly). Commercial trials had a higher planned number of subjects ($p = 0.014$). Multiple member states participated in commercial trials more frequently ($p < 0.001$). Fifty-five clinical trials of neurological medicines were registered in Lithuania during the period of 2012–2021, and they comprised 8.08% of all clinical trials registered in Lithuania. The annual registration rate has decreased significantly ($R^2 = 0.401$, $p = 0.049$). Almost all trials in Lithuania (53 out of 55) were sponsored by commercial companies. The majority of trials (23 (42%)) were trials for demyelinating diseases of the CNS.

Conclusions. The annual registration rates of trials of neurological medicines remain stable in Europe while decreasing in Lithuania. Commercial clinical trials have more participants, and are more commonly conducted in multiple member states.

Keywords: clinical trials, medicinal products, neurology.

Įvadas

Klinikinis vaistinių preparatų tyrimas (toliau – klinikinis tyrimas) – bet kuris su žmonėmis atliekamas biomedicininis tyrimas, kuriuo siekiama: a) išsiaiškinti arba patikrinti klinikinį, farmakologinį arba kitokį farmakodinaminį vieno ar daugiau vaistų poveikį; b) nustatyti visas nepageidaujamas reakcijas į vieną ar daugiau vaistų arba c) ištirti vieno ar daugiau vaistų rezorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir išskyrimą, kad būtų galima nustatyti tų vaistų saugumą ir (arba) veiksmingumą [1, 2].

Klinikinių tyrimų mastas pasaulyje nuolat didėja – nuo 2004 iki 2013 m. naujų registruotų intervencinių klinikinių tyrimų skaičius padidėjo 5 kartus [3]. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2021 m. užregistruoti 45 244 intervenciniai klinikiniai tyrimai, iš jų beveik ketvirtadalis (10 490 tyrimų) – Europoje [4]. Lietuvoje klinikiniai tyrimai taip pat intensyviai atliekami: kasmet Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – VVKT) išduoda apie 80 leidimų naujam klinikiniam tyrimui pradėti [1].

Atliepian visuotinį gyventojų populiacijos senėjimo procesą ir sparčiai didėjančią neurologinių ligų sukiamą naštą visuomenei, neurologijos srities vaistinių preparatų klinikiniai tyrimai įgyja vis didesnę svarbą [5–7]. Apskaičiuota, kad kasmet neurologijos srities vaistinių preparatų klinikinių tyrimų užregistruojama 7 % daugiau nei praėjusiais metais [7]. Ypač daug atgarsių sulaukia Alzheimerio ligos, šoninės amiotrofinės sklerozės klinikiniai tyrimai – bandoma rasti ligos eigą modifikuojantį gydymą [8, 9]. Lietuvoje šiuo metu atliekama 19 klinikinių tyrimų, orientuotų į neuro-

logijos sritį [1]. Vis dėlto mokslinėje literatūroje trūksta studijų, kuriose būtų sistemiškai apžvelgtos neurologijos srities klinikinių tyrimų charakteristikos. Pavyzdžiui, nėra žinoma, kokios fazės neurologijos srities klinikiniai tyrimai vyrauja Europoje, kiek paplitęs ir kaip pastaruoju metu keičiasi šių tyrimų komercializacijos fenomenas, kokios neurologinės būklės tyrimų atliekama daugiausia ir kaip kinta tyrimų profilis, kaip stipriai gajus klinikinių tyrimų globalizacijos procesas. Iki šiol atlikta vos viena panašaus pobūdžio studija, tiesa, apžvelgusi amerikietiškoje *clinicaltrials.gov* duomenų bazėje pateiktą informaciją [7].

Šios apžvalginės studijos tikslas – įvertinti Europos ir Lietuvos neurologijos srities vaistinių preparatų klinikinių tyrimų paraiškų ir charakteristikų tendencijas. Tyrimo tikslai:

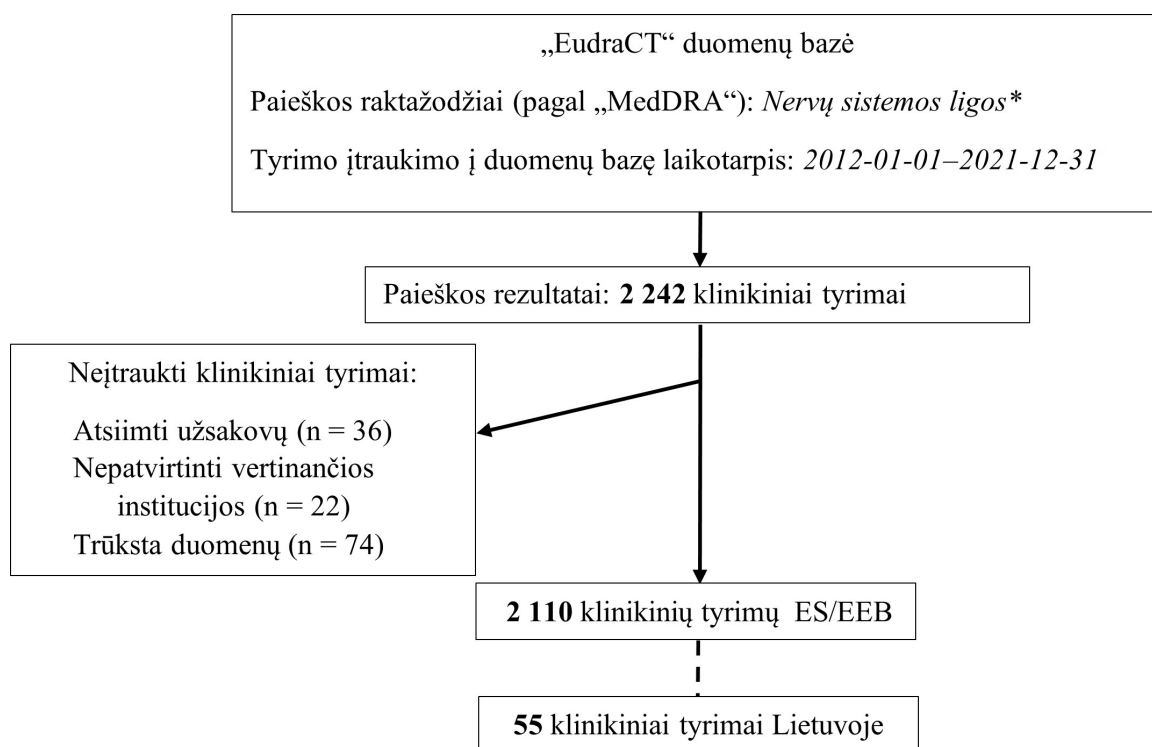
1. Įvertinti Europos ir Lietuvos neurologijos srities klinikinių tyrimų paraiškų teikimo dinamiką 2012–2021 m.
2. Nustatyti 2012–2021 m. registruotų Europos ir Lietuvos neurologijos srities klinikinių tyrimų charakteristikas: fazę, dizainą, užsakovo statusą, tiriamąją neurologinę būklę, planuojamą tiriamųjų skaičių, tyrime dalyvaujančių šalių skaičių.
3. Įvertinti, kaip keitėsi Europos neurologijos srities klinikinių tyrimų rėmimo pobūdis ir tiriamosios neurologinės būklės 2012–2021 m.
4. Palyginti komercinių ir nekomercinių Europos neurologijos srities klinikinių tyrimų charakteristikas: fazę, dizainą, tiriamąją neurologinę būklę, planuojamą tiriamųjų skaičių, tyrime dalyvaujančių šalių skaičių.

Metodai

Atlikta Europos Sąjungos vaistų reguliavimo institucijų klinikinių tyrimų duomenų bazės (angl. „EudraCT“) analizė. „EudraCT“ duomenų bazėje skelbiama informacija apie visus intervencinius vaistinių preparatų klinikinius tyrimus, pateiktus Europos Sąjungos (ES) ir (arba) Europos ekonominės erdvės (EEE) nacionalinių kompetentingų institucijų (Lietuvoje – VVKT) nuo 2004 m. gegužės 1 d. iki 2023 m. sausio 30 d. pagal Direktyvą 2001/20/EB [1, 10]. „EudraCT“ duomenų laukai suderinti su tarptautinėmis iniciatyvomis, susijusiomis su klinikinių tyrimų registrais, pavyzdžiui, Pasaulio sveikatos organizacijos (toliau – PSO) tarptautine klinikinių tyrimų registrų sistema (angl. *International Clinical Trials Registry Platform* – ICTRP) ir Tarptautiniu medicinos žurnalų leidėjų komitetu (angl. *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) [11, 12]. Didžioji dalis „EudraCT“ duomenų bazės klinikinių tyrimų protokolų informacijos yra viešai prieinama Europos Sąjungos klinikinių tyrimų registre (angl. *EU Clinical Trials Register*). Nuo 2012 m. kovo 26 d. ES klinikinių tyrimų registras pripažintas oficialiu PSO klinikinių tyrimų registru.

„EudraCT“ duomenų bazėje informacijos apie klinikinių tyrimų paraiškas paieška ir atranka vykdyta nurodant medicininius terminus, įtrauktus į tarptautinės medicininės terminologijos (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – MedDRA) žodyną [13]. „MedDRA“ terminai suskirstyti į lygius pagal medicininės būklės apibūdinimo konkretumą taip: „organų sistemų klasė“ (angl. *System Organ Class* – SOC), „aukšto lygio grupės terminai“ (angl. *High Level Group Terms* – HLGT), „aukšto lygio terminai“ (angl. *High Level Terms* – HLT), „pageidautini terminai“ (angl. *Preferred Terms* – PT) ir „žemiausio lygio terminai“ (angl. *Lowest Level Terms* – LLT). Neurologijos srities vaistinių preparatų klinikiniais tyrimais šioje studijoje laikyti tyrimai, kurie pagal organų sistemų klasę koduoti kaip „Nervų sistemos ligos“ (angl. *Nervous system disorders*), taip pat – tyrimai, priskirti kitai organų sistemų klasei, bet tiesiogiai susiję su neurologijos sritimi (pavyzdžiui, vaistinių preparatų klinikiniai tyrimai išeminiam insultui gydyti koduoti kaip „Kraujagyslių ligos“ (angl. *Vascular disorders*)).

Europos klinikiniais tyrimais laikyti tyrimai, kuriuose dalyvauja bent viena Europos Sąjungos ir (ar) Europos ekonominės bendrijos šalis narė. Lietuvos klinikiniais tyrimais laikyti tyrimai, kuriuose dalyvauja Lietuva (nesvarbu, viena ar su kitomis šalimis).



1 pav. Apibendrinta neurologijos srities vaistinių preparatų klinikinių tyrimų duomenų rinkimo schema.

*Dalis smegenų kraujotakos sutrikimų klinikinių tyrimų „EudraCT“ duomenų bazėje koduoti pagal „MedDRA“ SOC terminą kaip „Kraujagysliniai sutrikimai“ (angl. *Vascular disorders*); šie tyrimai į analizę įtraukti rankiniu būdu pagal žemesnio lygio „MedDRA“ terminus.

Į analizę įtraukti tie neurologijos srities vaistinio preparato klinikiniai tyrimai, kurių paraiškos į „EudraCT“ duomenų bazę įkeltos nuo 2012 m. sausio 1 d. iki 2021 m. gruodžio 31 d. Tyrimai, kurių paraiškos į duomenų bazę įkeltos nuo 2022 m. sausio 1 d., neanalizuoti dėl pasikeitusio klinikinių tyrimų paraiškų teikimo ir atlikimo reglamentavimo, nes dalis klinikinių tyrimų nuo 2022 m. pradžios pradėti teikti pagal Europos Parlamento ir Tarybos Klinikinių tyrimų reglamentą (ES) Nr. 536/2014, todėl jų duomenys nėra suvedami į „EudraCT“ duomenų bazę [14]. Į analizę neįtraukti „EudraCT“ tyrimai, kurių atlikimo statusas nepatvirtintas arba nežinomas, taip pat tyrimai, kurių paraiškos buvo atsiimtoms užsakovų; anksčiau laiko sustabdyti tyrimai į analizę įtraukti. Apibendrinta klinikinių tyrimų įtraukimo schema pateikta 1 pav.

Vertintos klinikinio tyrimo charakteristikos:

1. Tyrimo fazė (žmogaus farmakologijos (I), tiriamoji terapinė (II), patvirtinamoji terapinė (III), terapinio naudojimo (IV)).
2. Tyrimo užsakovo statusas (komercinio ar nekomercinio pobūdžio). Klinikinio tyrimo užsakovas – asmuo, inicijuojantis, finansuojantis, kontroliuojantis ir atsakantis už klinikinio tyrimo vykdymą, jo padarinius ir duomenų paskelbimą.
3. Neurologinė būklė (indikacija), į kurią orientuotas tiriamasis vaistinis preparatas. Būklės priširtos vienai iš 11 atskirų TLK-10 koduotėmis paremtų ligų ir (ar) sutrikimų grupių: Alzheimerio liga ir kitos demencijos; ekstrapiramidiniai ir judesių sutrikimai; mioneuralinių jungčių ir raumenų ligos; periferinės nervų sistemos (PNS), nervų, šaknelių, rezginių sutrikimai; migrena ir kiti galvos skausmai; miego sutrikimai; demielinizuojančios centrinės nervų sistemos (CNS) ligos; epilepsija ir kitos traukulinės būklės; motorinio neurono liga; smegenų kraujotakos ligos; kiti sutrikimai (žr. 1 priedą).

4. Planuojama ir (ar) planuota tyrimo imtis.
5. Tyrimo dizainas (kontroliuojamas arba nekontroliuojamas; jei kontroliuojamas – atsitiktinių imčių ir (ar) dvigubai koduotas).
6. Tyrimą atliekančių šalių skaičius (viena arba kelios).

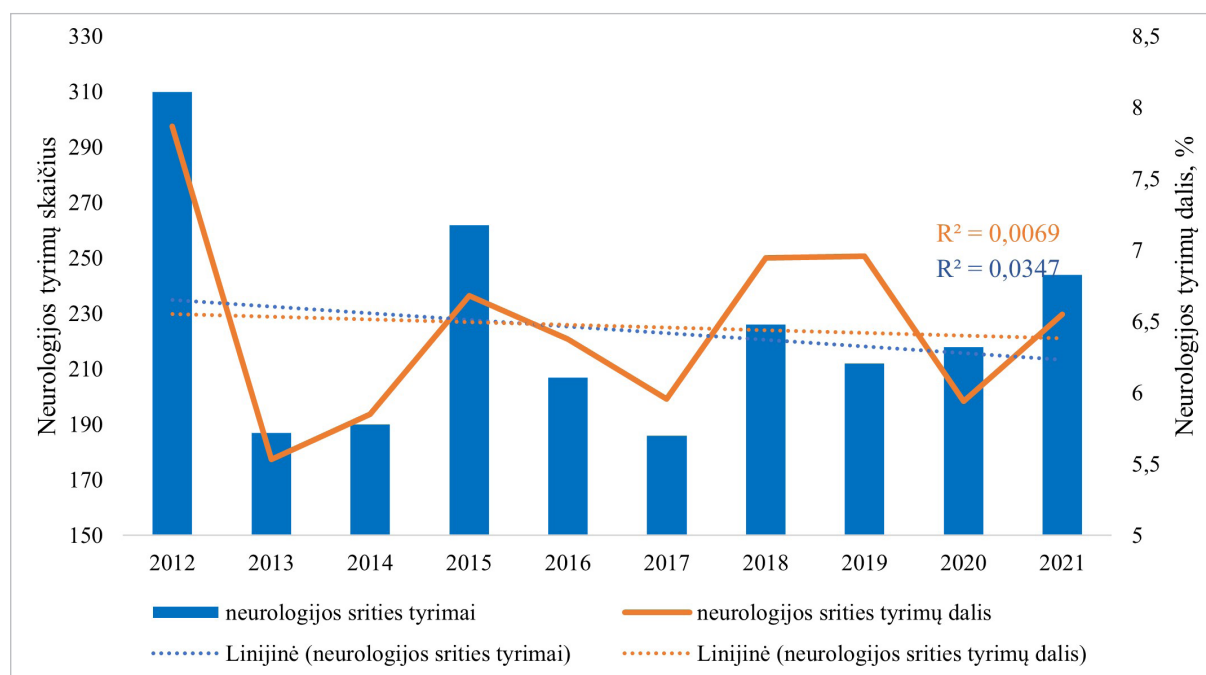
Į analizę įtrauktų klinikinių tyrimų duomenys iš duomenų bazės automatiškai būdu perkelti į „MS Excel“ programą. Trūkstami duomenys papildyti rankiniu būdu, peržvelgus konkretaus klinikinio tyrimo suvestinę ES klinikinių tyrimų registre.

Statistinė analizė atlikta naudojantis programomis „IBM SPSS 21.0“ ir „R commander“. Kintamųjų pasiskirstymui grupėse patikrinti naudotas chi kvadrato testas ir tikslusis Fišerio kriterijus. Kintamųjų kaitai tiriamuoju laikotarpiu nurodyti naudotas R kvadrato koeficientas. Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai p reikšmė $< 0,05$.

Rezultatai

Europoje atliekamų klinikinių tyrimų analizė

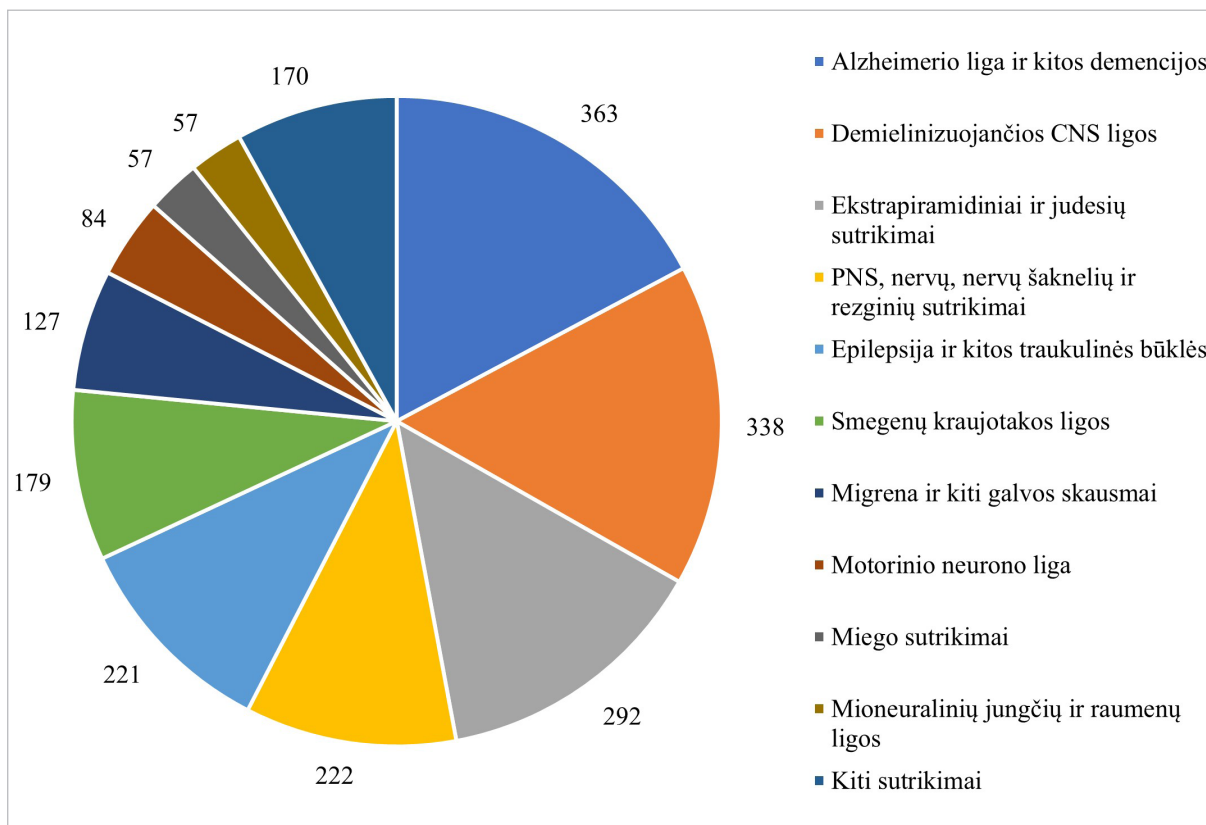
Iš viso nuo 2012 iki 2021 m. į „EudraCT“ duomenų bazę įtrauktas 34 551 Europos vaistinių preparatų klininis tyrimas. Bendrai įtrauktų klinikinių tyrimų skaičius per metus svyravo nuo 3 047 (2019 m.) iki 3 939 (2012 m.) ir jo dinamika reikšmingai nekito ($R^2 = 0,028$, $p = 0,643$). Iš jų 2 242 (6,49 %) tyrimai įtraukti kaip neurologijos srities vaistinių preparatų tyrimai. Įtrauktų neurologinių vaistinių preparatų tyrimų skaičius per metus svyravo nuo 186 (2017 m.) iki 310 (2012 m.) ir jo dinamika taip pat reikšmingai nekito ($R^2 = 0,039$, $p = 0,606$). Vidutiniškai neurologinių vaistinių preparatų tyrimų dalis sudarė 6,47 % visų tyrimų ir sulig metais reikšmingai nekito ($R^2 = 0,0102$, $p = 0,819$) (žr. 2 pav.).



2 pav. Europos neurologijos srities vaistinių preparatų klinikinių tyrimų absoliutaus skaičiaus ir santykio su bendru Europos klinikinių tyrimų skaičiumi kaita 2012–2021 m.

Iš vertintų 2 110 neurologijos srities vaistinių preparatų didžiausia klinikinių tyrimų dalis – 691 (31,73 %) – registruoti kaip I fazės tyrimai, 604 (27,73 %) – kaip II, 638 (29,29 %) – kaip III, 245 (11,25 %) – kaip IV fazės tyrimai. Didžiosios dalies (1523 (72,18 %)) tyrimų užsakovas – farmacijos

bendrovė (t. y. jie buvo atliekami kaip komerciniai klinikiniai tyrimai). Daugiausia vaistinių preparatų orientuoti į Alzheimerio ligą ir kitas demencijas (363 (17,20 %)), taip pat – į demielinizuojančias CNS ligas (338 (16,02 %)), ekstrapiramidinius ir judesių sutrikimus (292 (13,84 %)). Tyrimų pasiskirstymą pagal tai, į kokią neurologinę būklę orientuotas vaistinis preparatas, galima matyti 3 pav.

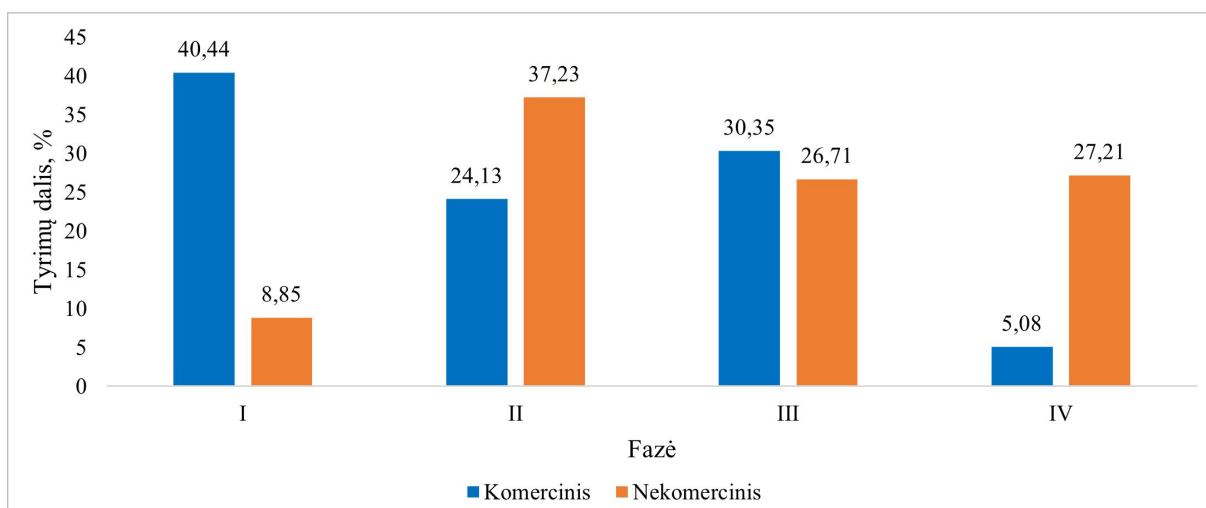


3 pav. Klinikiniuose tyrimuose vertinamų neurologinių būklių pasiskirstymas

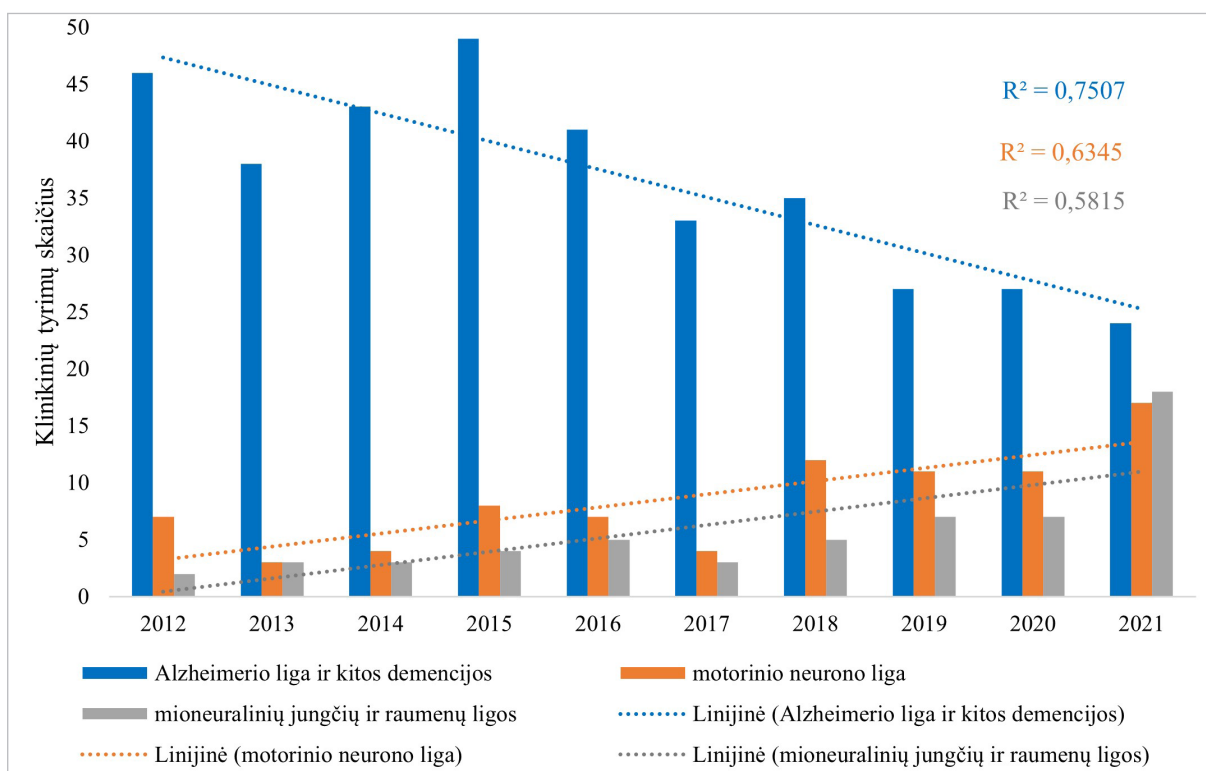
Trys ketvirtadaliai tyrimų (73,08 %) – kontroliuojami; didžioji dalis jų – atsitiktinių imčių (96,95 %) ir dvigubai koduoti (70,43 %). Didesnė dalis tyrimų atliekami vienoje šalyje (12 665 (59,95 %)). Vidutiniškai į tyrimus planuota įtraukti 169 (intervalas 6–19 000) tiriamuosius.

Komercinės farmacijos bendrovės daugiausia remia I fazės tyrimus (92,32 % atvejų), o IV fazės tyrimai dažniausiai (67,08 % atvejų) yra nekomerciniai, t. y. inicijuoti tyrėjų grupių ar visuomeninių valstybinių institucijų (žr. 4 pav.). Miego sutrikimų bei mioneuralinių jungčių ir raumenų ligų klinikiniai tyrimai dažniausiai buvo komerciniai (atitinkamai 87,7 % ir 86,0 %), o smegenų kraujotakos ligų klinikiniai tyrimai buvo rečiausiai inicijuoti komercinių bendrovių (42,1 %; $p < 0,001$) (žr. 2 priedą). Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų dažnis nepriklausė nuo tyrimo užsakovo statuso (71,1 % komercinių tyrimų, 69,8 % nekomercinių tyrimų, $p = 0,414$). Dvigubai koduoto plano (dizaino) klinikiniai tyrimai dažniau buvo komerciniai (53,4 % vs 45,9 %, $p = 0,007$). Komerciniuose tyrimuose tiriamųjų skaičius reikšmingai didesnis nei nekomerciniuose tyrimuose (vidutiniškai 181 vs 120, $p = 0,014$), taip pat komerciniai tyrimai dažniau atlikti keliose Europos šalyse (93,4 % visų tyrimų, kuriuose dalyvavo kelios šalys, buvo komerciniai; $p < 0,001$).

Tiriamuoju laikotarpiu naujai registruotų Alzheimerio ligos ir kitų demencijų klinikinių tyrimų skaičius reikšmingai mažėjo ($R^2 = 0,751$, $p = 0,001$); atitinkamai mioneuralinių jungčių ir raumenų ligų bei motorinio neurono ligos klinikinių tyrimų skaičius reikšmingai didėjo ($R^2 = 0,582$, $p = 0,010$ ir $R^2 = 0,635$, $p = 0,006$). Į kitas neurologines būkles orientuotų tyrimų skaičius reikšmingai nekito ($p > 0,05$; žr. 5 pav. ir 3 priedą). Tyrimų rėmimo pobūdis 2012–2021 m. išliko stabilus ($R^2 = 0,008$, $p = 0,805$).



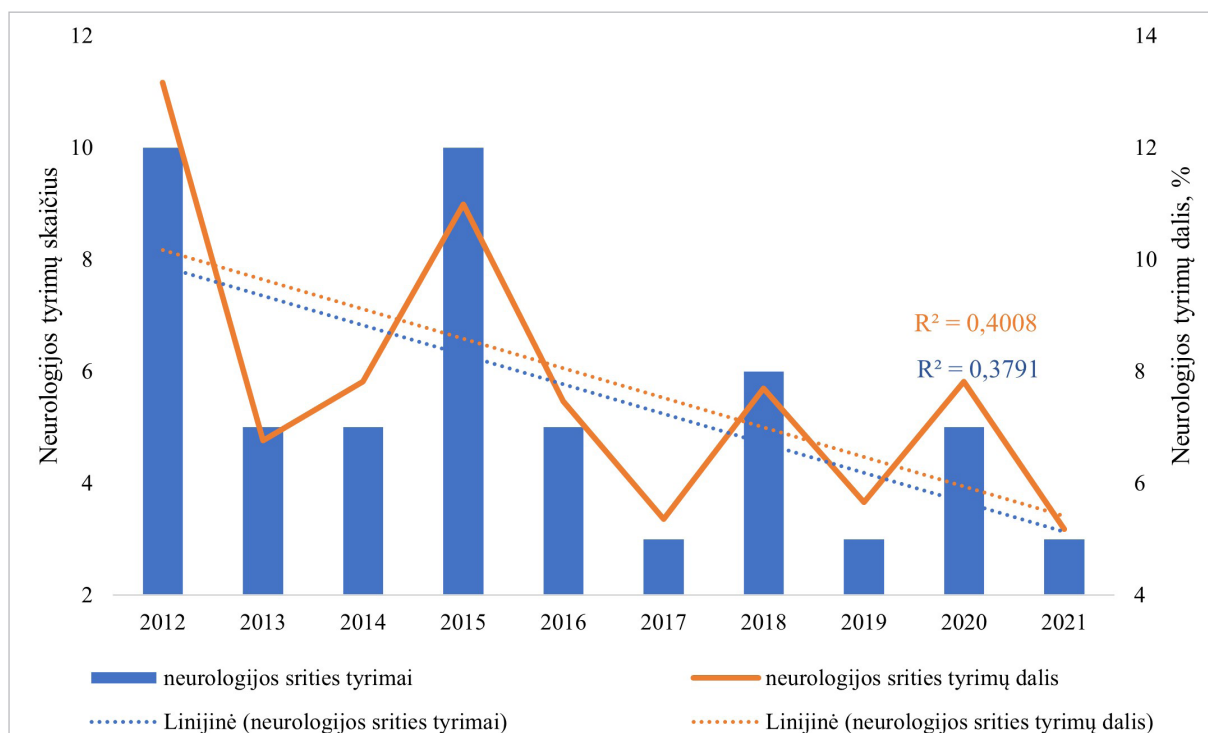
4 pav. Klinikinių tyrimų fazė pagal užsakovo statusą. *Nedidelė dalis tyrimų apėmė ne vieną, o dvi fazes, todėl skaičiuota pagal bendrą nurodytos fazės skaičių, o ne tyrimų skaičių



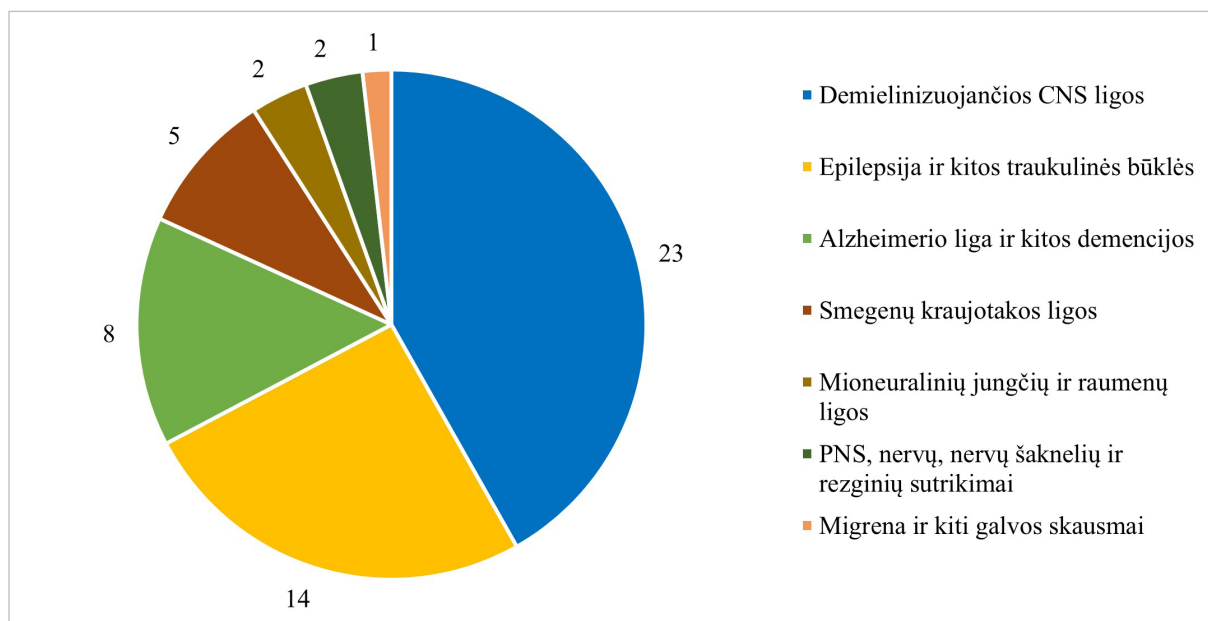
5 pav. Klinikinių tyrimų, kurių skaičius reikšmingai kito 2012–2021 m., dinamika

Lietuvoje atliekamų klinikinių tyrimų analizė

Iš viso nuo 2012 iki 2021 m. į „EudraCT“ duomenų bazę įtrauktas 681 Lietuvoje atliktas ar atliekamas vaistinių preparatų klinikinis tyrimas. Bendrai įtrauktų klinikinių tyrimų skaičius per metus svyravo nuo 53 (2019 m.) iki 91 (2015 m.) ir jo dinamika reikšmingai nekito ($R^2 = 0,279$, $p = 0,116$). Iš jų 55 (8,08 %) klinikiniai tyrimai nurodyti kaip neurologijos srities vaistinių preparatų tyrimai (žr. 4 priedą). Įtrauktų neurologinių vaistinių preparatų tyrimų skaičius per metus svyravo nuo 3 (2017, 2019 ir 2021 m.) iki 10 (2012 ir 2015 m.), o jo dinamika taip pat reikšmingai nekito ($R^2 = 0,379$, $p = 0,058$). Vidutiniškai neurologinių vaistinių preparatų tyrimų dalis sudarė 7,79 % visų klinikinių tyrimų ir sulig metais reikšmingai mažėjo ($R^2 = 0,401$, $p = 0,049$) (žr. 6 pav.).



6 pav. Lietuvos neurologijos srityje vaistinių preparatų klinikinių tyrimų absoliutaus skaičiaus ir santykio su bendru Lietuvos klinikinių tyrimų skaičiumi kaita 2012–2021 m.

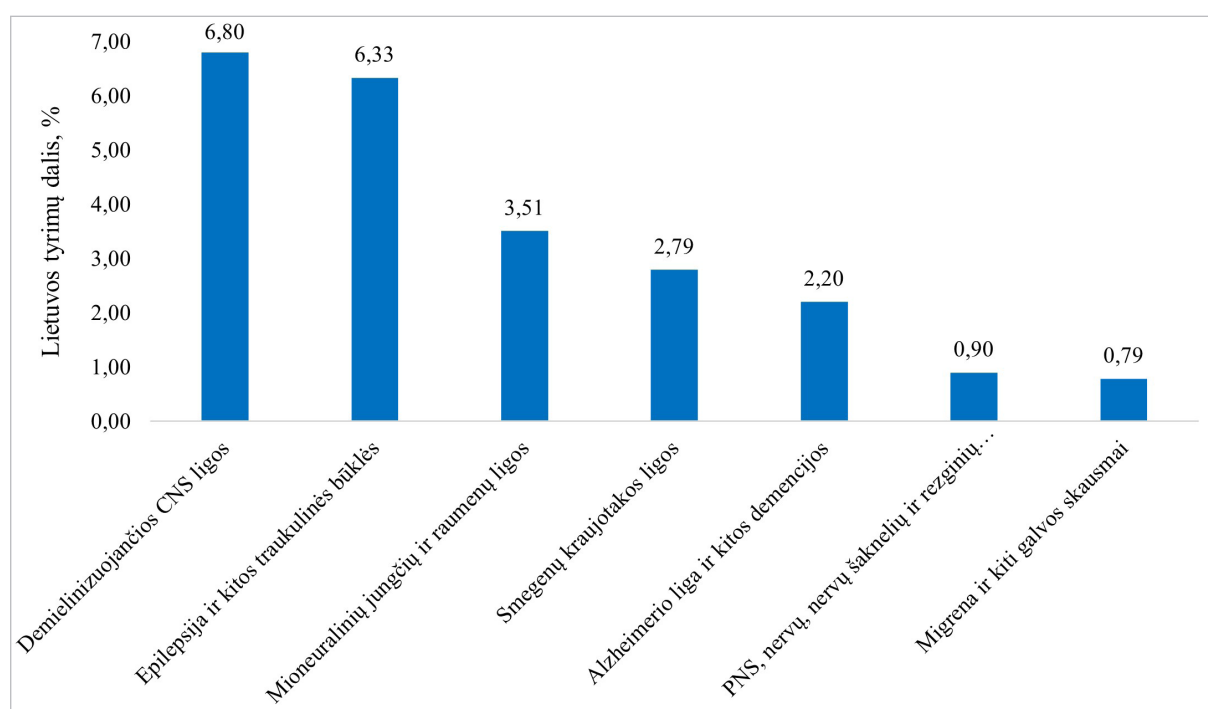


7 pav. Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvauja Lietuva, vertinamų neurologinių būklių pasiskirstymas (n = 55)

Beveik visų (53 iš 55 (96,36 %)) Lietuvos neurologijos srityje klinikinių tyrimų užsakovas – komercinė bendrovė; 54-iuose iš 55 tyrimų Lietuva dalyvavo kartu su kitomis Europos Sąjungos šalimis. Daugiausia klinikinių tyrimų (42 (76,36 %)) registruoti kaip III fazės tyrimai; II fazės tyrimai (9) sudarė 16,36 %, IV fazės (3) – 5,45 % visų tyrimų. Dar vienas klinikinis tyrimas registruotas kaip sudėtinis II ir III fazės tyrimas. Trys ketvirtadaliai (42 (76,36 %)) klinikinių tyrimų buvo kontro-

liuojami, iš jų 41 (97,62 %) – atsitiktinių imčių, 36 (85,71 %) – dvigubai koduoti. Lietuvoje vidutiniškai į tyrimą planuota ir (arba) planuojama įtraukti 16 tiriamųjų (intervalas 2–341). Daugiausia vaistinių preparatų klinikinių tyrimų orientuoti į demielinizuojančias CNS ligas (23 (41,82 %)), kiek mažiau – į epilepsiją ir kitas traukulines būkles (14 (25,45 %)), Alzheimerio ligą ir kitas demencijas (8 (14,55 %)). Naujų Lietuvoje atliktų arba atliekamų tyrimų, orientuotų į ekstrapiramidinius ir judesių sutrikimus, miego sutrikimus ir motorinio neurono ligą, tiriamuoju laikotarpiu nefiksuota (žr. 7 pav.).

Atsižvelgiant į visų Europos Sąjungoje ar Europos ekonominėje erdvėje atliktų ir (arba) atliekamų klinikinių tyrimų skaičių, Lietuva daugiausia dalyvauja vaistinių preparatų, orientuotų į demielinizuojančias CNS ligas (6,8 %) bei epilepsiją ir kitas traukulines būkles (6,33 %), tyrimuose (žr. 8 pav.).



8 pav. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvauja Lietuva, dalis, lyginant su visos Europos klinikiniais tyrimais, pagal neurologines būkles. *Lietuvoje tyrimai, orientuoti į ekstrapiramidinius ir judesių sutrikimus, miego sutrikimus ir motorinio neurono ligą, nevykdyti ir (arba) nevykdomi, todėl į paveikslą neįtraukti.

Aptarimas

Šioje studijoje surinkti, susisteminti ir išanalizuoti oficialieji 2012–2021 m. naujai registruotų Europos ir Lietuvos neurologijos srities vaistinių preparatų klinikinių tyrimų duomenys. Tai – pirmoji studija, įvertinanti Europos neurologijos srities tyrimų paraiškų teikimo dinamiką ir charakteristikas remiantis oficialia Europos klinikinių tyrimų duomenų baze. Iki šiol beveik visose studijose sistemiskai analizuota informacija apie konkrečios medicinos srities klinikinių tyrimų charakteristikas remiantis Jungtinėse Amerikos Valstijose populiarios, bet nemažai trūkumų turinčios *clinicaltrials.gov* platformos duomenimis [7, 15–22]. Tik vienoje studijoje analizuoti duomenys iš „EudraCT“ duomenų bazės [23].

Studijos duomenimis, 6,5 % „EudraCT“ duomenų bazėje registruotų klinikinių tyrimų yra susiję su neurologijos sritimi. Šis skaičius atliepia pasaulyje neurologinių ligų sukeliamos naštos ir su jomis susijusio mirtingumo procentines vertes (atitinkamai 10 % ir 16 %) [24].

Remiantis PSO tarptautinio klinikinių tyrimų registro platformos (angl. *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP)) duomenimis, Europoje intervencinių neuropsichiatrijos srities (konkrečiai neurologijos srities tyrimai neišskirti) klinikinių tyrimų skaičius 1999–2021 m. ryškiai didėjo [4]. Panaši tendencija matoma ir kitoje studijoje, kurioje išanalizuota *clinicaltrials.gov* klinikinių tyrimų duomenų bazės informacija: nuo 2007 iki 2018 m. registruotų neurologijos srities klinikinių tyrimų skaičius kasmet padidėdavo vidutiniškai 7,3 % [7]. Priešingai pasaulinei neurologijos klinikinių tyrimų skaičiaus augimo tendencijai, šioje studijoje atskleista, jog neurologijos srities tyrimų registracijos mastas Europoje pastarąjį dešimtmetį išliko stabilus. Metodinė šios neatitikties priežastis gali būti skirtingai interpretuojama pati neurologijos srities klinikinio tyrimo koncepcija. Pavyzdžiui, į cituojamą studiją įtrauktos ir neurochirurginės trauminės būklės, onkologinės ligos; šiame darbe „neurologija“ suprasta kaip išskirtinai terapinio profilio medicinos sritis. Kita vertus, „EudraCT“ duomenų bazėje tiriamuoju laikotarpiu kitų medicinos sričių klinikinių tyrimų registracijos skaičius taip pat liko stabilus; atsižvelgus į šį faktą galima daryti prielaidą, jog neurologijos srities (kaip ir kitų sričių) tyrimų skaičiaus augimą pasaulyje lemia didesnis kitų regionų (pvz., Pietryčių Azijos ar Vakarų Ramiojo vandenyno) įsitraukimas [4].

Studijoje atskleista, kad daugiau nei septyni iš dešimties Europoje atliekamų neurologijos srities tyrimų yra kontroliuojami atsitiktinių imčių tyrimai. Šis skaičius yra gana didelis, palyginti su kitų sričių klinikinių tyrimų dalimi. Pavyzdžiui, hematologijos srityje dvigubai koduotu principu atliekama vos 21 % klinikinių tyrimų; oftalmologijos srityje atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai sudaro 64,8 % visų klinikinių tyrimų [19, 21]. Kita vertus, kitų sričių tyrimuose dvigubo kodavimo metodika taikoma tiek pat dažnai ar net dažniau: nefrologijoje – 72,3 %, kardiologijoje – 74,1 %, akušerijoje – 80 % [16, 18]. Atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas yra kokybiškos ir efektyvios mokslinės veiklos bei duomenų patikimumo auksinis standartas [25].

Remiantis mūsų atliktos studijos rezultatais, Europoje daugiausia registruojama į Alzheimerio ligą ir kitas demencijas orientuotų klinikinių tyrimų. Šis radinys atliepia pastaraisiais dešimtmečiais pasaulyje vyraujančią vaistų nuo Alzheimerio ligos klinikinių tyrimų (ypač orientuotų į ligos eigą modifikuojantį gydymą) bumą [26]. Alzheimerio ligos asociacijos ataskaitoje teigiama, jog 2022 m. *clinicaltrials.gov* tyrimų duomenų bazėje registruoti 172 klinikiniai tyrimai, kuriuose tiriami 143 vaistai Alzheimerio ligai gydyti [8]. Kita vertus, šiame darbe aptiktą demencijų tyrimų registracijos mažėjimą Europoje reikėtų sieti su dviem neigiamais aspektais: tyrimams atlikti reikalingomis didelėmis sąnaudomis (1995–2021 m. vaistų Alzheimerio ligai gydyti tyrimams vystyti išleista 42,5 milijardo JAV dolerių), ir metamu nesėkmingų anksčiau atliktų tyrimų šešėliu (98 iš 100 atvejų vaisto Alzheimerio ligai gydyti klinikinio tyrimo rezultatas buvo neigiamas) [27, 28]. Vis dėlto jau minėtuose PSO registre ir *clinicaltrials.gov* duomenų bazę nagrinėjusioje studijoje didžiausią dalį neurologijos srities klinikinių tyrimų sudaro tyrimai, orientuoti į galvos smegenų kraujotakos ligas [4, 7]. Tikėtina, kad neatitiktį nulėmė metodologiniai šio darbo duomenų rinkimo sunkumai: neretai smegenų kraujotakos ligų (pavyzdžiui, išeminio ar hemoraginio insulto) klinikiniai tyrimai „EudraCT“ duomenų bazėje koduoti ne kaip neurologijos srities, bet kaip kraujagyslių ar kraujotakos patologijos srities tyrimai. Dėl šios priežasties pastarąjį rezultatą tikslinga interpretuoti atsargiai.

Priešingai nei tyrimai Alzheimerio ligai gydyti, Europoje padidėjo motorinio neurono ligos (pirmiausia – šoninės amiotrofinės sklerozės (ŠAS)) tyrimų registracijos mastas. Per pastarąjį pusšimtį metų daugiau nei 50 šios ligos eigą modifikuojančių vaistinių preparatų klinikinių tyrimų rezultatai buvo neigiami (vienintelis sėkmės pavyzdys – registruotas ir klinikinėje praktikoje vartojamas ligos progresavimą nedaug lėtinantis vaistas *riluzolas*) [9]. Atsižvelgdama į nesėkmingą klinikinių tyrimų praktiką, 2013 m. Europos vaistų agentūra išleido ŠAS srities klinikinių tyrimų atlikimo gaires [29]. Taip pat pastaraisiais metais mokslinėje literatūroje išryškinti potencialūs ŠAS ligos išeitis tiksliau prognozuoti galintys veiksniai – pavyzdžiui, elektroneuromiografijos tyrimo rodmenys, kognityvi-

nių funkcijų vertinimas ir neurofilamentų kraujo serume nustatymas [30, 31]. Galima daryti prielaidą, kad pastarosios sąlygos prisidėjo prie Europoje padidėjusio ŠAS klinikinių tyrimų registracijos masto [32].

Šioje studijoje taip pat aptikta neuroraumeninių ligų (pirmiausia – miastenijos) klinikinių tyrimų registracijos augimo tendencija. Šis radinys tiksliai atspindi vienos apžvalginės studijos autorių pastebėjimą, jog paskutiniai 15 metų yra miastenijos klinikinių tyrimų „aukso amžius“ [33]. Teigiama, kad šios ligos klinikinių tyrimų vykdymą paspartino (panašiai kaip ŠAS tyrimų atveju) sukurti objektyvūs miastenijos išeičių įvertinimo įrankiai [34].

Farmacijos pramonė yra pagrindinė naujų vaistų klinikinių tyrimų užsakovė [35]. Pavyzdžiui, Europoje per pastarąjį dešimtmetį 61,6 % visų klinikinių tyrimų buvo remiami komercinių įmonių [36]. Nors komercinių bendrovių indėlis tiriant ir patentuojant naujus vaistinius preparatus didelis, komercializacijos procese išvelgiami keli pavojai. Pirma, tyrimų komercializavimas tam tikrais atvejais sąlygoja neatitikimą tarp tyrimo užsakovo finansinių paskatų ir tikrojo vaistų poreikio. Dėl šios priežasties trūksta inovatyvių vaistinių preparatų tyrimų, tiriamos rinkoje jau esančių vaistų kopijos, analogai (vadinamieji „*follow on*“ arba „*me-too*“ vaistai) [37]. Antra, farmacijos pramonė dažnai nėra suinteresuota remti retų ligų vaistinių preparatų klinikinius tyrimus [38]. Teigiama, jog ilgalaikėje perspektyvoje retų ligų vaistų klinikinių tyrimų finansavimą ir vykdymą galėtų perimti akademinės institucijos ar ne pelno siekiančios mokslinių tyrimų institucijos [39]. Verta atkreipti dėmesį, kad beveik pusė visų pasaulio retų ligų yra neurologinio pobūdžio, o 90 % retų vaikų ligų pasireiškia sunkiais neurologiniais deficitais [40]. Atsižvelgiant į šį faktą neurologijos sritį galima laikyti tinkama sritimi nekomercinių klinikinių tyrimų plėtrai (*dekomercializacijai*). Vis dėlto šioje studijoje rastas didelis komercinių klinikinių tyrimų skaičius pastarosios tendencijos neatspindi.

Studijoje aptikta, kad daugiausia nekomercinių neurologijos srities klinikinių tyrimų yra IV – terapinio naudojimo – fazės, o I fazės tyrimų užsakovė dažniausiai yra komercinė bendrovė. Ši tendencija taip pat atspindi visą Europos klinikinių tyrimų kontekstą ir gali būti aiškinama besiskiriančiais I ir IV fazių tyrimų tikslais, renkama duomenimis, dizaino ypatybėmis [36].

Ši studija – pirmoji, nagrinėjanti Lietuvos neurologijos srities klinikinių tyrimų charakteristikas ir paraiškų teikimo tendencijas. Remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) internetiniame puslapyje viešai prieinamomis informacijos apie klinikinius tyrimus Lietuvoje metinėmis suvestinėmis, kasmet maždaug 10 % tyrimų būna skirti neurologijos srities vaistiniams preparatams tirti [1]. Ši tendencija matoma ir šioje studijoje: „EudraCT“ duomenų bazėje 2012–2021 m. registruotų Lietuvos neurologijos srities klinikinių tyrimų dalis sudarė daugiau nei 8 % visų registruotų Lietuvos klinikinių tyrimų. Verta pabrėžti, kad ši dalis viršija Europos neurologijos srities tyrimų dalį visų Europos klinikinių tyrimų kontekste. Vis dėlto studijoje buvo matyti mažėjantis neurologijos srities klinikinių tyrimų registravimo mastas. Iš dalies šis pokytis gali būti aiškinamas kaip tiriamuoju laikotarpiu užklupusios COVID-19 pandemijos ir su ja susijusių suvaržymų (socialinio kontakto apribojimas, pacientų baimė užsikrėsti ir kita) pasekmė [41, 42]. Vis dėlto tikrąją (-ąsias) neigiamos dinamikos priežastį (-is) tikslinga nustatyti retrospektyviosiose studijose netolimoje ateityje.

Atkreiptinas dėmesys, kad Lietuvoje daugiausia (tiek absoliučiai, tiek procentiškai, palyginti su visa Europa) atliekama klinikinių išsėtinės sklerozės bei epilepsijos vaistinių preparatų tyrimų. Šį rezultatą galima bandyti aiškinti tinkamu ir efektyviu išsėtine skleroze ir epilepsija sergančių pacientų informavimu apie atliekamus klinikinius tyrimus Lietuvoje, t. y. pacientų švietimu, taip pat jaunesniu jų amžiumi ir todėl geresniais įtraukimo į tyrimus rodikliais. Literatūroje pabrėžiama, jog aiški komunikacija yra svarbiausia paciento sprendimo įsitraukti į klinikinį tyrimą sąlyga [43, 44].

Remiantis šios studijos rezultatais, absoliuti dauguma Lietuvoje atliekamų neurologijos srities klinikinių tyrimų yra komercinio pobūdžio. Kaip minėta, klinikinių tyrimų komercializacija susi-

jusi ne tik su teigiamais aspektais (didesne tiriamųjų intimi, didesniu įsitraukusių šalių skaičiumi, organizaciniais pranašumais – visi aspektai aptikti ir šioje studijoje), bet ir su konkrečiais pavojais, pavyzdžiui, tiriamo naujo vaistinio preparato (ne)tikslingumu. Siekiant skatinti nekomercinio pobūdžio klinikinių tyrimų vykdymą, įvairiose Europos šalyse kuriamos nepriklausomos, pelno nesiekiančios, į visuomenės sveikatą orientuotos klinikinių tyrimų finansavimo institucijos [45, 46]. Toks kelias galėtų padėti Lietuvos mokslo ir gydymo įstaigoms bent dalį vykdomų klinikinių tyrimų dekomercializuoti.

Darbo trūkumai

Ši studija turi keletą trūkumų. Visų pirma, „EudraCT“ duomenų bazė ir Europos Sąjungos Klinikinių tyrimų registras (viešai prieinama „EudraCT“ duomenų bazės platforma) nėra pritaikytos patogiam informacijos rinkimui moksliniais tikslais, tad informacijos surinkimas ir susistemimas iš dalies buvo apsunkintas, dalį informacijos teko tikslinti rankiniu būdu. Pastaroji aplinkybė galėjo turėti neigiamos įtakos rezultatų patikimumui. Antra, dėl skirtingų medicininių terminų taikymo koduojant klinikinius tyrimus duomenų bazėje negalima teigti, kad visi neurologijos srities vaistinių preparatų klinikiniai tyrimai buvo priskirti tinkamiausiai neurologinių ligų grupei. Trečia, studijoje vertintas tik planuojamas tiriamųjų skaičius, nes didžiosios dalies tyrimų rezultatų protokolai (su tiksliais dalyvavusių tiriamųjų skaičiais) studijos atlikimo metu dar nebuvo įkelti į registrą.

Išvados

1. Europos neurologijos srities klinikinių tyrimų registracijos mastas 2012–2021 m. reikšmingai nekito, o Lietuvoje tyrimų skaičius mažėjo.
2. Europos neurologijos srities klinikiniai tyrimai dažniausiai remiami komercinių bendrovių, yra I–III fazių, kontroliuojami, atsitiktinių imčių ir dvigubai koduoti, daugiausia orientuoti į Alzheimerio ligą ir kitas demencijas.
3. Lietuvos neurologijos srities klinikiniai tyrimai beveik visada remiami komercinių bendrovių, dažniausiai yra III fazės, daugiausia orientuoti į demielinizuojančias CNS ligas.
4. Europoje registruotų motorinio neurono ligos bei mioneuralinių jungčių ir raumenų ligų klinikinių tyrimų skaičius 2012–2021 m. didėjo, o Alzheimerio ligos ir kitų demencijų – mažėjo. Lietuvoje tiriamuoju laikotarpiu nebuvo atliekama nė vieno ekstrapiramidinės sistemos ligų, miego sutrikimų ir motorinio neurono ligos klinikinių tyrimų.
5. Europoje registruotų komercinių neurologijos srities klinikinių tyrimų dalis 2012–2021 m. išliko stabili. Šiuose tyrimuose dažniau dalyvauja kelios šalys, yra didesnis tiriamųjų skaičius.

Šaltiniai

1. Vartotojui – tik saugūs ir efektyvūs vaistai! – Informacija apie vykstančius tyrimus. [Žiūrėta 2023-03-19]. Prieiga per internetą: <https://www.vvkt.lt/Informacija-apie-vykstancius-tyrimus>
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. August 7, 2009. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/2009-08-07/eng>
3. Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2015 m. rugsėjo 1 d.; 5(9): e008932.
4. Number of clinical trials by year, location, disease, phase, age and sex of trial participants. [Cited 2023-03-11]. Available from: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-trial-registrations-by-year-location-disease-and-phase-of-development>

5. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*. 2020 m. spalio 1 d.; 5(10): e551–67.
6. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019 m. gegužės 1 d.; 18(5): 459–80.
7. Turner BE, Magnani CJ, Frolov A, Weeks BT, Steinberg JR, Huda N, et al. Neurology trial registrations on ClinicalTrials.gov between 2007 and 2018: a cross-sectional analysis of characteristics, early discontinuation, and results reporting. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021 m. rugsėjo 15 d.; 428: 117579.
8. Cummings J, Lee G, Nahed P, Kambar MEZN, Zhong K, Fonseca J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2022 m.; 8(1): e12295.
9. Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *The Lancet Neurology*. 2014 m. lapkričio 1 d.; 13(11): 1127–38.
10. EudraCT Public website – Home page. [Cited 2023-03-19]. Available from: <https://eudract.ema.europa.eu/>
11. ICMJE | Home. [Cited 2023-05-5]. Available from: <https://www.icmje.org/>
12. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). [Cited 2023-05-5]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
13. English | MedDRA. [Cited 2023-03-9]. Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>
14. Clinical Trials in the European Union – EMA. [Cited 2023-03-10]. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/>
15. Tse T, Fain KM, Zarin DA. How to avoid common problems when using ClinicalTrials.gov in research: 10 issues to consider. *BMJ*. 2018 m. gegužės 25 d.; 361: k1452.
16. Inrig JK, Califf RM, Tasneem A, Vegunta RK, Molina C, Stanifer JW, et al. The landscape of clinical trials in nephrology: a systematic review of ClinicalTrials.gov. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 m. gegužės 1 d.; 63(5): 771–80.
17. Lai-Kwon J, Yin Z, Minchom A, Yap C. Trends in patient-reported outcome use in early phase dose-finding oncology trials – an analysis of ClinicalTrials.gov. *Cancer Medicine*. 2021 m.; 10(22): 7943–57.
18. Steinberg JR, Weeks BT, Reyes GA, Conway Fitzgerald A, Zhang WY, Lindsay SE, et al. The obstetrical research landscape: a cross-sectional analysis of clinical trials from 2007–2020. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2021 m. sausio 1 d.; 3(1): 100253.
19. Turner B, Rajeshuni N, Tran EM, Ludwig CA, Tauqeer Z, Weeks B, et al. Characteristics of ophthalmology trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007–2018. *Am J Ophthalmol*. 2020 m. kovas; 211: 132–41.
20. Vaduganathan M, Tahhan AS, Greene SJ, Kelkar AA, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, et al. Contemporary cardiovascular device clinical trials (trends and patterns 2001 to 2012). *The American Journal of Cardiology*. 2015 m. liepos 15 d.; 116(2): 307–12.
21. Wesson W, Galate VL, Sborov DW, McClune B, Goodman AM, Gyawali B, et al. Characteristics of clinical trials for haematological malignancies from 2015 to 2020: A systematic review. *European Journal of Cancer*. 2022 m. gegužės 1 d.; 167: 152–60.
22. Wortzel JR, Turner BE, Weeks BT, Fragassi C, Ramos V, Truong T, et al. Trends in mental health clinical research: characterizing the ClinicalTrials.gov registry from 2007–2018. *PLOS ONE*. 2020 m. birželio 5 d.; 15(6): e0233996.
23. Logviss K, Krievins D, Purvina S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: a register-based Latvian study. *PLOS ONE*. 2018 m. balandžio 3 d.; 13(4): e0194494.
24. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017 m. lapkričio 1 d.; 16(11): 877–97.
25. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials—the gold standard for effectiveness research. *BJOG*. 2018 m. gruodis; 125(13): 1716.
26. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet Neurology*. 2010 m. liepos 1 d.; 9(7): 702–16.
27. Kim CK, Lee YR, Ong L, Gold M, Kalali A, Sarkar J. Alzheimer's disease: key insights from two decades of clinical trial failures. *J Alzheimers Dis*. 87(1): 83–100.

28. Cummings JL, Goldman DP, Simmons-Stern NR, Ponton E. The costs of developing treatments for Alzheimer's disease: a retrospective exploration. *Alzheimers Dement*. 2022 m. kovas; 18(3): 469–77.
29. draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf. [Cited 2023-05-3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf
30. Benatar M, Zhang L, Wang L, Granit V, Statland J, Barohn R, et al. Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. *Neurology*. 2020 m. liepos 7 d.; 95(1): e59–69.
31. Gosselt IK, Nijboer TCW, Van Es MA. An overview of screening instruments for cognition and behavior in patients with ALS: selecting the appropriate tool for clinical practice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020 m. rugpjūtis; 21(5–6): 324–36.
32. van Eijk RPA, Kliest T, van den Berg LH. Current trends in the clinical trial landscape for amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2020 m. spalio; 33(5): 655.
33. Nguyen-Cao TM, Gelinas D, Griffin R, Mondou E. Myasthenia gravis: historical achievements and the “golden age” of clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019 m. lapkričio 15 d.; 406: 116428.
34. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology*. 2005 m. birželio 14 d.; 64(11): 1968–70.
35. Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *Lancet*. 2002 m. lapkričio 16 d.; 360(9345): 1590–5.
36. Carmen. Europe accounts for 19.3% share of global clinical trial activity in 2020. *Clinical Trials Arena*. 2021. [Cited 2023-05-5]. Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/clinical-trials-analysis/europe-accounts-for-19-3-share-of-global-clinical-trial-activity-in-2020/>
37. DiMasi JA, Faden LB. Competitiveness in follow-on drug R&D: a race or imitation? *Nat Rev Drug Discov*. 2011 m. sausis; 10(1): 23–7.
38. Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018 m.; 176(4): 773–83.
39. Coles LD, Cloyd JC. The role of academic institutions in the development of drugs for rare and neglected diseases. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 m.; 92(2): 193–202.
40. Neurology TL. Rare diseases: maintaining momentum. *The Lancet Neurology*. 2022 m. kovo 1 d.; 21(3): 203.
41. Dorn A van. COVID-19 and readjusting clinical trials. *The Lancet*. 2020 m. rugpjūčio 22 d.; 396(10250): 523–4.
42. Asaad M, Habibullah NK, Butler CE. The impact of COVID-19 on clinical trials. *Ann Surg*. 2020 m. rugsėjis; 272(3): e222–3.
43. Zweben A, Fucito LM, O'Malley SS. Effective strategies for maintaining research participation in clinical trials. *Ther Innov Regul Sci*. 2009 m. liepos 1 d.; 43(4): 459–67.
44. Albrecht TL, Eggly SS, Gleason MEJ, Harper FWK, Foster TS, Peterson AM, et al. Influence of clinical communication on patients' decision making on participation in clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008 m. birželio 1 d.; 26(16): 10.1200/JCO.2007.14.8114.
45. Nevens H, Harrison J, Vrijens F, Verleye L, Stocquart N, Marynen E, et al. Budgeting of non-commercial clinical trials: development of a budget tool by a public funding agency. *Trials*. 2019 m. gruodžio 11 d.; 20(1): 714.
46. Walters SJ, Henriques-Cadby IB dos A, Bortolami O, Flight L, Hind D, Jacques RM, et al. Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ Open*. 2017 m. kovo 1 d.; 7(3): e015276.

1 PRIEDAS

Visų klinikinių tyrimų neurologinių būklių „MedDRA“ (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) LLT (angl. *Lowest Level Terms*) dažniausiai pasikartojantys terminai (anglų kalba) ir jų priskyrimas neurologinių ligų grupei.

Neurologinės būklės	Dažniausi „MedDRA“ terminai
Alzheimerio liga ir kitos demencijos (363)	Alzheimer's disease, cognitive impairment, frontotemporal dementia, aphasia, dementia with Lewy bodies, vascular dementia, memory deficit.
Demielinizuojančios CNS ligos (338)	Optic neuritis, multiple sclerosis aggravated, progressive relapsing multiple sclerosis, relapsing-remitting multiple sclerosis, primary progressive multiple sclerosis, clinically isolated syndrome.
Ekstrapiramidiniai ir judesių sutrikimai (292)	Parkinson's disease, cerebellar ataxia, dyskinesia, movement disorder, parkinsonism, restless leg syndrome, essential tremor, tardive dyskinesia, tremor.
PNS, nervų, nervų šaknelių ir rezginių sutrikimai (222)	Acute polyneuropathy, anti-MAG neuropathy, carpal tunnel syndrome, neuropathic pain, chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy, complex regional pain syndrome, diabetic neuropathy, Guillain-Barre syndrome, lumbar radicular pain, peripheral neuropathy, small fiber neuropathy.
Epilepsija ir kitos traukulinės būklės (221)	Absence seizure, atypical benign partial epilepsy, benign rolandic epilepsy, seizures, complex partial seizures, convulsions neonatal, convulsive status epilepticus, focal epilepsy, frontal lobe epilepsy, infantile spasms, juvenile myoclonic epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome, nonconvulsive status epilepticus, parietal lobe epilepsy, petit mal seizures, post stroke epilepsy, generalized tonic-clonic seizure.
Smegenų kraujotakos ligos (179)	Accident cerebrovascular, aneurysm intracranial, occlusion carotid, atherosclerosis cerebral, basal ganglia stroke, brain stem stroke, ischaemic stroke, basilar artery occlusion, hemorrhage brain, brain stem embolism, cerebellar embolism, transient ischaemic attack, cardioembolic stroke, carotid artery stenosis, cerebral amyloid angiopathy, lacunar stroke, haemorrhage subarachnoid, vasospasm cerebral, ministroke, vertebral artery thrombosis.
Migrena ir kiti galvos skausmai (127)	Acute migraine, migraine with aura, migraine without aura, chronic migraine, menstrual migraine, chronic headaches, migraine headache, cluster headache, drug-induced headache, Horton's headache, temporal headache, trigeminal neuralgia.
Motorinio neurono liga (84)	Amyotrophic lateral sclerosis, primary lateral sclerosis, motor neurone disease.
Miego sutrikimai (57)	Cataplexy and narcolepsy, excessive daytime sleepiness, circadian dysrhythmia, delayed sleep phase.
Mioneurinių jungčių ir raumenų ligos (57)	Duchenne muscular dystrophy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, myasthenia gravis, myotonia, multifocal motor neuropathy.
Kiti sutrikimai (170)	Benign intracranial hypertension, cerebral edema, cerebellar edema, dizziness, encephalitic vertigo, hepatic encephalopathy, encephalitis autoimmune, hydrocephalus, hypoxic-ischaemic encephalopathy, leukoaraiosis, syncope, vertigo CNS origin, orthostatic dizziness, arm spasticity, muscle spasticity, leg spasticity, spastic hemiparesis.

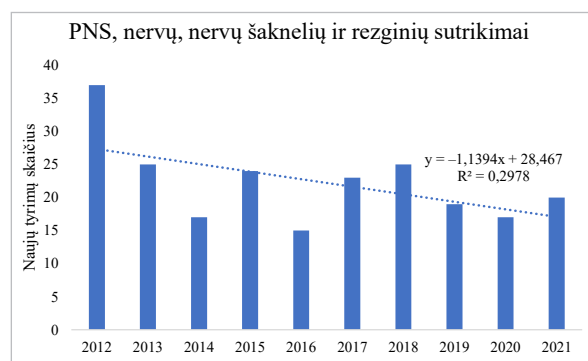
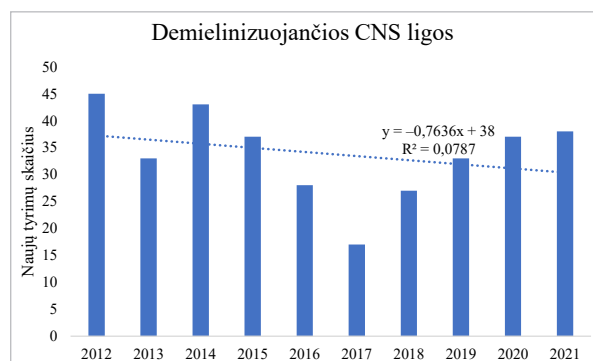
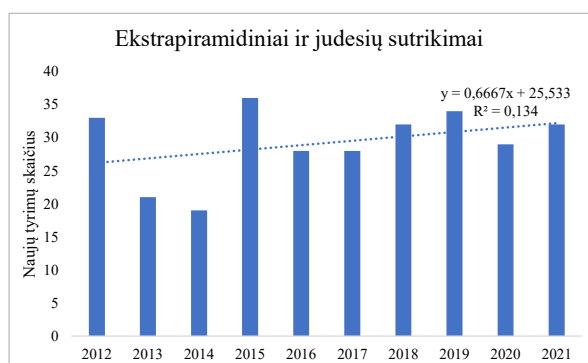
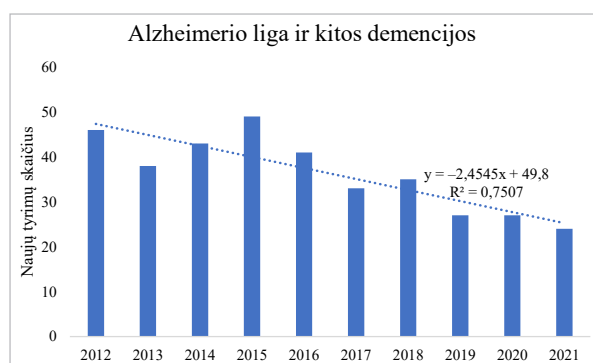
2 PRIEDAS

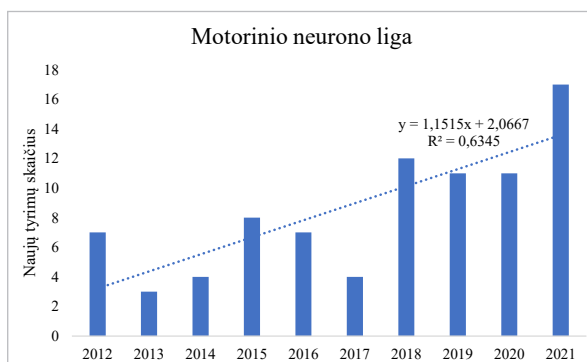
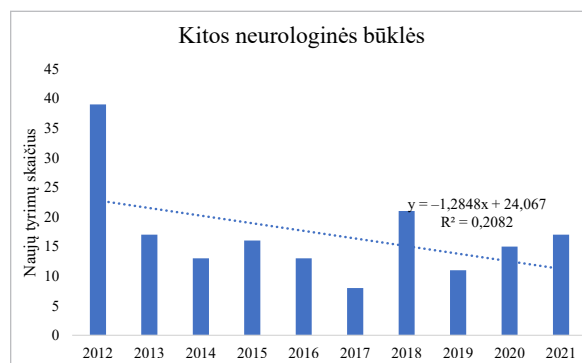
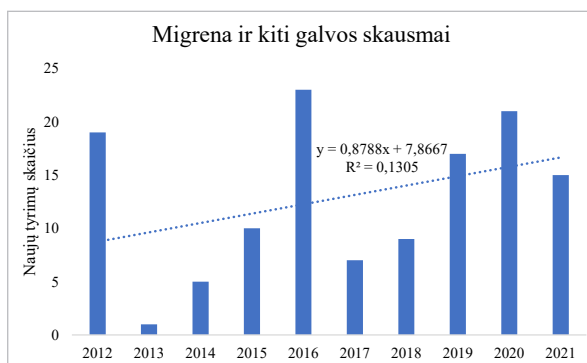
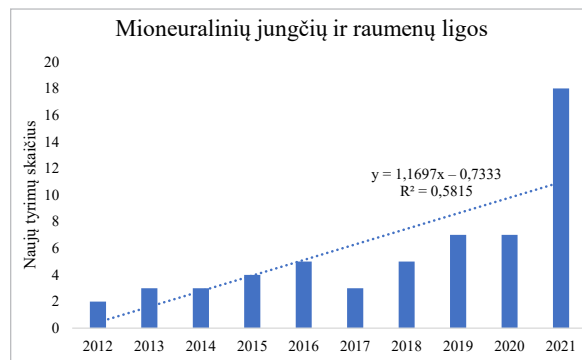
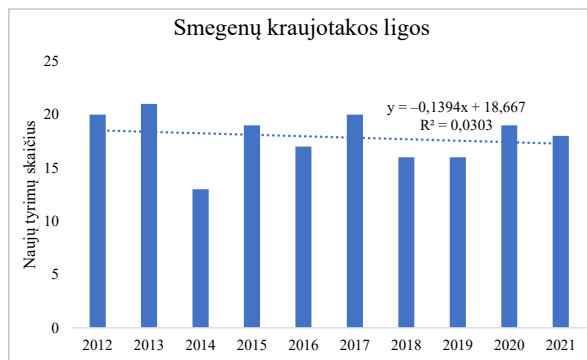
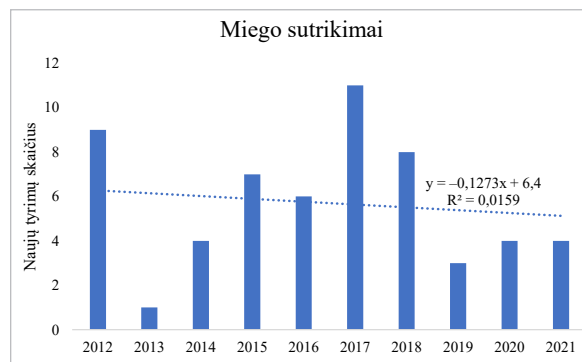
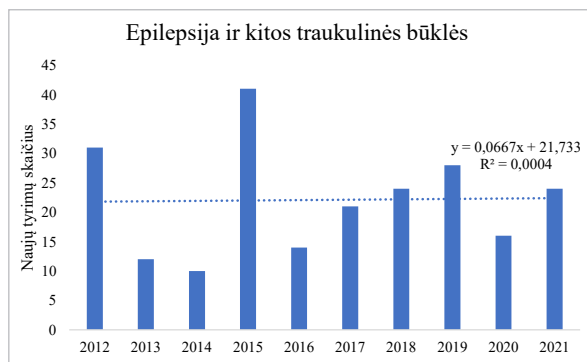
Klinikinių tyrimų charakteristikos pagal neurologinę būklę.

		Alzheimerio liga ir kitos demencijos (363)	Demelinizuojančios CNS ligos (338)	Ekstrapiramidiniai ir judesių sutrikimai (292)	PNS, nervų, nervų šaknelių ir rezginių sutrikimai (222)	Epilepsija ir kitos traukulinės būklės sutrikimai (221)	Smegenų kraujotakos ligos (179)	Migrena ir kiti galvos skausmai (127)	Motorinio neurono liga (84)	Miego sutrikimai (57)	Mioneuronalinių jungčių ir raumenų ligos (57)	Kiti sutrikimai (170)	P reikšmė
Tyrimo fazė, n (%)	I	166 (45,7)	73 (21,6)	125 (42,8)	73 (32,9)	75 (33,9)	32 (17,9)	32 (25,2)	29 (34,5)	34 (59,6)	12 (21,1)	40 (23,5)	<0,001
	II	109 (30,0)	79 (23,4)	91 (31,2)	79 (35,6)	45 (20,4)	63 (35,2)	27 (21,3)	40 (47,6)	11 (19,3)	16 (28,1)	44 (25,9)	<0,001
	III	89 (24,5)	126 (37,3)	56 (19,2)	44 (19,8)	83 (37,6)	65 (36,3)	47 (37,0)	24 (28,6)	13 (22,8)	31 (54,4)	60 (35,3)	<0,001
	IV	12 (3,3)	66 (19,5)	26 (8,9)	31 (14,0)	24 (10,9)	25 (14,0)	23 (18,1)	2 (2,4)	2 (3,5)	1 (1,8)	33 (19,4)	<0,001
Tyrimas komercinis, n (%)		303 (84,2)	245 (72,5)	221 (75,9)	157 (70,7)	182 (82,4)	75 (42,1)	94 (74,0)	58 (69,0)	50 (87,7)	49 (86,0)	89 (52,4)	<0,001
Tyrimas atsitiktinių imčių, n (%)		250 (68,9)	198 (58,6)	205 (70,2)	183 (82,4)	132 (59,7)	155 (86,6)	99 (78,0)	59 (70,2)	43 (75,4)	42 (73,7)	129 (75,9)	<0,001
Tyrimas dvigubai koduotas, n (%)		209 (57,6)	153 (45,3)	145 (49,7)	141 (63,5)	76 (34,4)	84 (46,9)	71 (55,9)	53 (63,1)	25 (43,9)	37 (64,9)	92 (54,1)	<0,001
Tiriamųjų skaičius, mediana (min-max)		250 (6-3800)	233 (6-2496)	101 (6-854)	120 (15-800)	120 (6-3359)	400 (8-19000)	300 (30-2968)	143 (12-850)	56 (8-400)	74 (12-276)	215 (6-1737)	<0,001
Dalyvauja kelios šalys, n (%)		156 (43,0)	165 (48,8)	99 (33,9)	73 (32,9)	81 (36,7)	68 (38,0)	56 (44,1)	43 (51,2)	18 (31,6)	34 (59,6)	52 (30,6)	<0,001

3 PRIEDAS

Naujai registruotų, į konkrečią neurologinę būklę orientuotų vaistinių preparatų klinikinių tyrimų skaičiaus kaita 2012–2021 m.





4 PRIEDAS

Lietuvoje vykdyti ir (ar) vykdomi neurologijos srities vaistinių preparatų klinikiniai tyrimai, 2012–2021 m. įtraukti į „EudraCT“ duomenų bazę. N = 55.

Epilepsija ir kitos traukulinės būklės (n = 14)

1. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Brivaracetam in subjects (≥ 16 to 80 years old) with partial onset seizures.
 2. A multicenter, double blind, double dummy, randomized, positive controlled study comparing the efficacy and safety of Lacosamide (200 to 600 mg/day) to controlled release carbamazepine (400 to 1200 mg/day), used as monotherapy in subjects (≥ 16 years) newly or recently diagnosed with epilepsy and experiencing partial onset or generalized tonic clonic seizures.
 3. An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of Brivaracetam used as adjunctive treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy.
 4. A multicenter, double-blind, double dummy, follow up study evaluating the long-term safety of Lacosamide (200 to 600 mg/day) in comparison with controlled release Carbamazepine (400 to 1200 mg/day), used as monotherapy in subjects with partial onset or generalized tonic clonic seizures ≥ 16 years of age coming from the sp0993 study.
 5. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center trial of Pregabalin as adjunctive therapy in pediatric and adult subjects with primary generalized tonic-clonic seizures.
 6. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study with an open-label extension phase to evaluate the efficacy and safety of adjunctive Perampanel in primary generalized tonic-clonic seizures.
 7. A 12-month open-label study to evaluate the safety and tolerability of Pregabalin as adjunctive therapy in pediatric subjects 1 month to 16 years of age with partial onset seizures and pediatric and adult subjects 5 to 65 years of age with primary generalized tonic-clonic seizures.
 8. A multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of Lacosamide as an adjunctive therapy in subjects with epilepsy ≥ 4 years to < 17 years of age with partial onset seizures.
 9. A multicenter, open-label, long-term extension study to investigate the efficacy and safety of Lacosamide as adjunctive therapy in pediatric subjects with epilepsy with partial onset seizures.
 10. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of Lacosamide as adjunctive therapy in subjects with epilepsy ≥ 1 month to < 4 years of age with partial onset seizures.
 11. A randomized, double-blind, placebo controlled trial examining the safety and efficacy of Midazolam intranasal spray (USL261) for the treatment of intermittent bouts of increased seizure activity in the Epilepsy Monitoring Unit (EMU).
 12. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (bia 2-093) as a monotherapy for patients with newly diagnosed partial onset seizures: a double-blind, randomized, active-controlled, parallel-group, multicenter clinical study – open-label extension.
 13. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose finding study to evaluate the efficacy and safety of Padsevonil as adjunctive treatment of focal-onset seizures in adult subjects with drug-resistant epilepsy.
 14. An open-label, multicenter, extension study to evaluate the safety and efficacy of Padsevonil as adjunctive treatment of focal-onset seizures in adult subjects with drug-resistant epilepsy.
-

Alzheimerio liga ir kitos demencijos (n = 8)

1. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel-group phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of Masitinib in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease.
2. Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed-dose study of Lu AE58054 in patients with mild-moderate Alzheimer's disease treated with Donepezil; Study 2.
3. An open-label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of Lu AE58054 as adjunctive treatment to Donepezil in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease.
4. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, comparative, multicenter, phase 2 clinical study to evaluate the efficacy and safety of two doses of LND101001 monotherapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease.
5. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, efficacy, and safety study of Gantenerumab in patients with early (prodromal-to-mild) Alzheimer's disease.
6. A multicenter, open-label, long-term extension of phase III studies (bn29552/bn29553) of Crenezumab in patients with Alzheimer's disease.
7. An open-label, multicenter, rollover study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of long-term Gantenerumab administration in participants with Alzheimer's disease.
8. A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of AVP-786 (deudextromethorphan hydrobromide [d6-DM]/quinidine sulfate [Q]) for the treatment of agitation in patients with dementia of the Alzheimer's type.

Smegenų kraujotakos ligos (n = 5)

1. Protocol II V-MC-EIAN Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes – the ACCELERATE Study.
2. CONVINCe – (COLchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non-CardioEmbolic stroke) – a randomized clinical trial of low-dose colchicine for secondary prevention after stroke.
3. Tenecteplase in wake-up ischaemic stroke trial (TWIST).
4. A randomized clinical trial of andexanet alfa in acute intracranial hemorrhage in patients receiving an oral factor XA inhibitor.
5. randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of intravenous BIIB093 (Glibenclamide) for severe cerebral edema following large hemispheric infarction.

Mioneuralinių jungčių ir raumenų ligos (n = 2)

1. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of immune globulin (human), 10% Caprylate/Chromatography Purified (IGIV-C) as a corticosteroid sparing agent in corticosteroid dependent patients with generalized myasthenia gravis.
2. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of immune globulin (human), 10% Caprylate/Chromatography Purified (IGIV-C) in symptomatic subjects with generalized myasthenia gravis.

PNS, nervų, nervų šaknelių ir rezginių sutrikimai (n = 2)

1. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of 2 different doses of IgPro20 (subcutaneous immunoglobulin) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) – the PATH study.
2. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of BIIB074 in subjects with neuropathic pain from lumbosacral radiculopathy.

Migrena ir kiti galvos skausmai (n = 1)

A phase IIa placebo-controlled, double-blind randomized withdrawal study to evaluate the safety and efficacy of CNV1014802 in Patients with trigeminal neuralgia.