

Риски выхода поправок к протоколам клинических исследований в зависимости от года их проведения

© Елескина А. А., Пятигорская Н. В., Филиппова О. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Ни одно клиническое исследование не может быть инициировано и проведено без соответствующего протокола клинического исследования. Любое изменение информации, касающееся безопасности и здоровья пациентов в ходе испытаний, должно быть записано и утверждено в форме поправки к протоколу клинического исследования, что является время- и финансово затратным процессом для Спонсоров этих исследований. **Цель.** Анализ вероятности выхода поправок к протоколам клинических испытаний для определения наиболее «уязвимого» периода для их появления в ходе исследований. **Материалы и методы.** Представлены результаты анализа протоколов клинических исследований, утверждённых органами здравоохранения России в течение трёх лет, с 2017 по 2019 год включительно. Всего было изучено 20 протоколов и 39 поправок. **Результаты.** За первый год исследований была выпущена 21 поправка, что составляет чуть больше половины (54%) от общего количества изменений. За второй год испытаний было выпущено 12 поправок (31%). За третий год КИ было внесено лишь 3 поправки (7%) и за четвёртый — 4, что составляет 8% от общего количества. **Выводы.** Самое большое количество поправок к протоколам выходило в первые два года проведения КИ. Таким образом, они являются самыми «опасными» годами в жизни клинического исследования в связи с проверкой разработанного протокола в реальных условиях проведения испытаний. Эти первые два года показывают, насколько протокол был тщательно продуман, насколько он соответствует требованиям регуляторных органов, критериям и рекомендациям ассоциаций специалистов, насколько реально выполнимы и эффективны различные критерии и процедуры, относящиеся к пациентам.

Ключевые слова: клинические исследования; протокол клинического исследования; поправки к протоколу клинического исследования; испытания лекарственных препаратов

Для цитирования: Елескина А. А., Пятигорская Н. В., Филиппова О. В. Риски выхода поправок к протоколам клинических исследований в зависимости от года их проведения. *Качественная клиническая практика.* 2023;(2):35–41. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-35-41>

Поступила: 13 апреля 2023 г. **Принята:** 14 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Risks of clinical trial protocol amendments according to duration of the trial

© Anastasiya A. Eleskina, Natalya V. Pyatigorskaya, Olga V. Filippova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
(Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Background. No clinical trial could be initiated and conducted without appropriate clinical trial protocol. Any change in information relating to patients' safety and health during the trial must be recorded and approved by a form of amendment to the clinical trial protocol, which is a time-consuming and financially expensive process for the Sponsors of these studies. **Goal.** To analyze the probability of releasing of clinical trials protocols amendments and to determine the most "pregnable" period for their occurrence in the course of the trials. **Materials and Methods.** The results of clinical trial protocols analysis are presented, which were approved by Russian Health Authorities between three years from 2017 to 2019 inclusive. In total, 20 protocols and 39 amendments were analyzed. **Results.** In the first year of the study, 21 amendments were issued, representing slightly more than half (54%) of the total number of amendments. During the second year, 12 amendments were issued, (31%). For the third year of the trial, only 3 amendments (7%) were made and for the fourth — 4, which is 8% of the total. **Conclusion.** The largest number of protocol amendments came out at first two years of clinical trial. Thus, they are the most "dangerous" years in the life of a clinical study in connection with the examination of developed protocol in real life. These first two years show how carefully the protocol was designed, how it meets the requirements of regulatory authorities, criteria and recommendations of professional associations, how feasible and effective the various criteria and procedures are.

Keywords: clinical trial; clinical trial protocol; clinical trial protocol amendments; drug trials

For citation: Eleskina AA, Pyatigorskaya NV, Filippova OV. Risks of clinical trial protocol amendments according to duration of the trial. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(2):35–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-35-41>

Received: April 13, 2023. **Accepted:** April 14, 2023. **Published:** June 30, 2023

Актуальность / Relevance

Клиническое исследование (КИ) является важной стадией в жизненном цикле любого лекарственного препарата (ЛП), поскольку именно на этом этапе определяется степень эффективности ЛП [1] и подтверждается его профиль безопасности [2].

По данным FDA [3], первая стадия КИ длится несколько месяцев, вторая стадия может продолжаться от нескольких месяцев до двух лет, а третья стадия длится от года до четырёх лет. Первые три фазы исследований являются основополагающими, так как после их успешного проведения уполномоченные органы могут выдать разрешение на вывод препарата на рынок.

Клинические исследования — не только длительный, но и дорогостоящий процесс. Согласно аналитическим данным [4], средняя цена проведения исследования от написания протокола до окончательного утверждения отчёта о клиническом исследовании составляет 3,4 млн \$, 8,6 млн \$ и 21,4 млн \$ для 1, 2 и 3-й фазы соответственно. Таким образом, основной задачей Спонсоров исследований является оптимизация стоимости вывода препаратов на рынок и сроков их испытаний [5].

Каждое КИ проводится на основе главного документа исследования — протокола — своеобразной инструкции по проведению КИ, в которой описывается, как и зачем оно будет проводиться [6–13]. Любые изменения в ходе проведения исследований, затрагивающие безопасность и благополучие пациентов, а также чёткие инструкции для исследовательских команд обязаны быть задокументированы в виде выпуска поправки протокола КИ. Дополнительной целью выпуска поправки является подстраховка от финансовых потерь в виде дорогостоящих закрытий испытаний [14].

Согласно исследованиям центра Тафтса [15], затраты на реализацию существенной поправки составили 141 000 долларов США за протокол этапа II и 535 000 долл. США за протокол этапа III. Соответственно, при планировании исследования желательно предусмотреть возможность дополнительного финансирования исследования с целью внесения необходимых поправок в протокол. Следовательно, необходимо предвидеть риски появления поправок на разных этапах КИ.

Цель исследования — анализ вероятности появления поправок к протоколу клинического исследования на протяжении проведения КИ, чтобы определить, какой из периодов является наиболее «опасным» для выхода поправок к протоколам.

Материалы и методы / Materials and methods

Объектами исследований являются протоколы клинических исследований, проводимых в различных терапевтических областях, утверждённых органами здравоохранения России в течение трёх лет, с 2017 по 2019 год включительно, с целью установления рисков коррекции протоколов в зависимости от года исследования. На момент анализа 3 исследования из 20 были в активном статусе, их время проведения составляло 7 лет, 6 лет и 4 года. Продолжительность остальных клинических исследований составила 3–4 года.

Основными методами исследования являются: литературный поиск, сравнительный и кластерный анализ.

Результаты / Results

Всего было обнаружено 39 поправок. За первый год исследований была выпущена 21 поправка, что составляет чуть больше половины (54%) от общего количества изменений. За второй год испытаний было выпущено 12 поправок (31%). За третий год КИ было внесено лишь 3 поправки (7%) и за четвёртый — 4, что составляет 8% от общего количества. Отметим, что 9 исследований на данный момент ещё не завершены, поэтому есть вероятность внесения изменений в эти протоколы. 2 протокола из этих 9 будут прекращены досрочно в связи с большим недобором пациентов в мире из-за редкой нозологии заболевания.

Изменению подверглись 367 пунктов протоколов. За первый год КИ было исправлено 156 пунктов (42%). В протоколы, вышедшие во второй год КИ, было внесено 134 пункта изменений (36%), на третьем году исследований было внесено 48 пунктов поправок (13%). Наименьшее количество правок было внесено в протоколы, вышедшие в четвёртый год проведения испытаний, 35 пунктов изменений составили 9% от общего количества.

Затраты на внесение поправок во многом зависят от того, что именно необходимо скорректировать в исследовании. Наиболее часто поправки протоколов затрагивали следующие пункты: график процедур, критерии включения/исключения, приложения, сопутствующую терапию, цели и конечные точки, нежелательные явления, общую информацию об исследовании, меры контрацепции и беременность. Данные о распределении поправок за первый, второй, третий и четвёртый года исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Количество правок, внесённых в основные разделы протоколов в зависимости от длительности исследования

Table 1

The number of amendments made in protocols' main sections depending on the study duration

Раздел протокола	Кол-во изменений за 1-й год исследования	Кол-во изменений за 2-й год исследования	Кол-во изменений за 3-й год исследования	Кол-во изменений за 4-й год исследования
График процедур	21	9	-	6
Критерии включения	9	9	1	-
Критерии исключения	12	7	1	-
Приложения	12	4	3	1
Сопутствующая терапия	9	3	-	-
Цели и конечные точки	6	6	7	4
Нежелательные явления	7	6	2	4
Общая информация об исследовании	5	13	5	-
Меры контрацепции и беременность	3	2	4	-

Обсуждение / Discussion

Все разделы, подвергшиеся коррекции, являются основополагающими для проведения клинических исследований в связи с безопасностью пациентов и организацией самих испытаний, кроме раздела «Общая информация об исследовании».

Как видно из табл. 1, раздел «График процедур» является наиболее часто изменявшимся разделом в протоколах. Из 367 правок в этот раздел было внесено 36 пунктов обновлений. При этом изменения вносились в 1, 2, 4-й год КИ, т. е. на протяжении всего исследования. В то же время риск появления поправок в этом разделе постепенно снижался: количество корректировок в этом пункте в два раза меньше в протоколах, вышедших за второй год испытаний, и в три раза меньше в вышедших за четвёртый год по сравнению с протоколами за первый год исследований.

Одна из причин, почему приходится корректировать график процедур, в том, что исходно планируется избыточное количество обследований. Раздел «Процедуры исследования» до начала исследований разрабатывался так, что пациенты должны были подвергаться значительному количеству различных манипуляций и предписаний для их выполнения. Оказалось, что в реальной практике предусмотренные анализы не давали дополнительной информации о состоянии пациентов. Одним из примеров избыточного планирования процедур в протоколах являлась оценка эпизодов гипогликемии, которая впоследствии была упрощена, так она была более

всесторонней и подробной, чем рекомендуемые регулятором критерии оценки в одной из стран, в которых проводились исследования. С другой стороны, иногда данный раздел был не полностью продуман, так, не учитывалась вероятность увеличения периода скрининга. Также в некоторых случаях не были учтены важные моменты для оценки влияния препарата на системы органов и здоровье пациентов, которые выявлялись в ходе исследования, что было невозможно предвидеть. В некоторых случаях процедуры были добавлены по просьбе регуляторных органов и в связи с несоответствием рекомендациям группы по координации клинических исследований. Основная масса подобных ошибок и погрешностей выявлялась в первый год исследования.

Во второй год испытаний адаптация пункта «Процедуры исследования» продолжалась. Данная оптимизация выражалась в более детальной проработке оценки возможного влияния исследуемого препарата на здоровье пациентов. Более того, в некоторых поправках корректировки вносились в ответ на пандемию вируса COVID-19 2020 года, то есть в ответ на внешние обстоятельства.

На третий и четвёртый год исследований количество изменений в данном разделе резко снижается. Поправки, появившиеся на четвёртый год проведения исследований, были связаны не с адаптацией протокола, а с обновлением данных о безопасности исследуемого препарата. Это потребовало включения дополнительных обследований пациентов для контроля безопасности применения препарата.

Раздел «Процедуры исследования» является важной составляющей любого протокола, так как различные диагностические процедуры позволяют изучить влияние и эффективность исследуемого препарата, а также оценить состояние здоровья пациентов. Неадекватные методы оценки делают сомнительными результаты всего исследования. То, что исходные протоколы предусматривали огромное число анализов для оценки текущего состояния участников исследований, объяснимо, однако следует уделять больше внимания рекомендациям различных клинических ассоциаций, стандартам лечения и прочим документам, регламентирующим лечение соответствующей патологии. Также желательно до разработки протокола выработать стратегию оценки состояния здоровья по окончании исследования по сравнению с исходным. В двух случаях изменения были инициированы для обеспечения безопасности пациентов в связи с пандемической ситуацией и обновлением данных о безопасности препарата. Следовательно, в бюджете исследования следует предусмотреть подобные обстоятельства (форс-мажор).

Раздел «Критерии включения» также подвергался значительным изменениям. Количество изменений в этом разделе в поправках к протоколам, вышедших за первые года исследований, является одинаковым по сравнению с поправками за вторые года КИ. Несмотря на равное количество корректировок за первый и второй год исследований, в первом случае они по большей части были инициированы по причине уточнения информации о влиянии препарата на фертильность мужчин и женщин, а во втором с включением мужчин в исследование по изучению эффективности терапии против рака молочной железы в соответствии с проектом FDA. Таким образом, изменения в данном разделе предугадать и избежать их было нельзя. На третьем году исследований было лишь одно изменение в данном пункте, на четвертом году клинических испытаний корректировки отсутствовали совсем.

Исправления в пункте «Критерии исключения» были внесены поправками, вышедшими в первые три года клинических исследований. На четвертом году изменения в данном разделе отсутствовали. По запросу регулирующих органов были исключены пациенты с известной аллергией на родственные соединения препарата или на вспомогательные вещества в его составе, было принято решение не включать в исследование пациентов с артериальной гипертензией III степени и определёнными заболеваниями в сочетании с повышенным содержанием

эозинофилов, а также были детализированы методы контрацепции.

Во второй год испытаний количество изменений в два раза меньше по сравнению с первым годом. Были удалены некорректные критерии, добавлены новые для внесения ясности в отношении других критериев, были исправлены опечатки. Часть из этих критериев была обновлена по причине изменения разрешённой сопутствующей терапии для пациентов, в другие критерии были внесены уточнения времени проведения скрининга, были конкретизированы критерии, связанные с наличием у пациентов определённых заболеваний.

Наименьшее число исправлений было внесено за третий год КИ, оно было всего лишь одно, вследствие уточнения информации о метаболизме исследуемого препарата была определена длительность периода полувыведения препарата из плазмы крови. В связи с этим появилась необходимость обновить информацию о длительности контрацепции пациентов с сохранённой детородной функцией и пациентов мужского пола, а также о необходимости анализа влияния на беременность после прекращения лечения. На четвертом году исследований правок не было.

Можно сделать вывод, что данный раздел «Критерии исключения» претерпел достаточно объёмные изменения для хода испытаний за три года исследований. При этом за третий год хода испытаний инициированные изменения касались уточнения информации о метаболизме исследуемого препарата. В остальные года корректировки вносились для более подробного разъяснения критериев включения по той или иной причине, при этом исключение пациентов с известной аллергией на родственные соединения и с теми или иными заболеваниями можно было предусмотреть на стадии разработки протоколов.

Количество поправок в раздел приложений протоколов КИ имело обратную корреляцию с длительностью КИ: наибольшее количество правок было за первый год исследований, за второй в три раза меньше, за третий год — в четыре раза меньше. За четвертый год испытаний было инициировано лишь одно изменение в данном разделе. Правки были связаны с корректировкой опросников для пациентов, с добавлением в исследование новых стран и специфичными для них требованиями, включены дополнительные разъяснения, касающиеся критериев ответа на лечение. Вероятно, части изменений с опросниками можно было избежать на стадии разработки протоколов. Включение дополнительных

стран в международные исследования происходило по ходу испытаний, в связи с чем потребовалось приведение протокола в соответствие локальным нормативным требованиям. Критерии ответа на лечение были скорректированы по ходу лечения пациентов; это изменение предвидеть было сложно.

Корректировки, связанные с сопутствующей терапией, внесённые только на первом и втором году исследований, по большей части относятся к удалению/запрещению или изменению разрешённых сопутствующих препаратов по причине возможного риска системного взаимодействия лекарственных средств между собой, в период скрининга и лечения.

Равные по количеству и значимости правки за первый и второй год исследований были внесены в раздел «Цели и конечные точки». Наибольшее количество правок было зафиксировано на третьем году проведения исследования, и наименьшее количество корректировок было отмечено на четвёртом году испытаний. В рамках первого года испытаний была изменена основная цель исследования, добавлены формальная поисковая точка и две третичные поисковые конечные точки. Незначительные обновления и изменения формулировок по конечным точкам были сделаны для согласования формулировок в ходе исследования молекулы.

Во второй год КИ изменения были связаны с обновлением/удалением существующих целей и конечных точек, а также внедрением дополнительной первой вторичной цели в рамках одного из исследований в связи с рекомендациями FDA.

На третьем году исследований были внесены дополнительные новые конечные точки и поисковые цели, были уточнены определения периода лечения и периода перекрёстного лечения, обновлены контрольные точки, так как, по общему мнению, наилучший быстрый ответ будет достигнут в конце индукционной фазы, также были изменены некоторые формулировки и уточнены оцениваемые показатели.

Самые незначительные изменения данный раздел претерпел на четвёртом году исследований. Они касаются добавления вторичной цели по запросу регулирующих органов, в остальных пунктах изменения были связаны с удалением дублирующейся информации по критериям ответа международной рабочей группы по изучению данного заболевания.

Раздел «Нежелательные явления» является пунктом, в который вносили правки на протяжении всего исследования. Практически равное количество пунктов было изменено за первый и второй год КИ. Наименьшее количество исправлений было внесено за третий год испытаний. За четвёртый год было

скорректировано чуть меньше пунктов, чем за первый и за второй. Изменения, относящиеся к первому году исследований, связаны с пояснениями параметров, когда обострение заболевания должно регистрироваться как нежелательный эффект ЛП. Обновлялись меры по лечению нежелательных явлений, связанных с приёмом исследуемого препарата. К нежелательным явлениям, представляющим особый интерес, было отнесена беременность у женщины — партнёрши участника мужского пола.

В контексте второго года испытаний по просьбе BfArM было инициировано добавление нового нежелательного явления в сочетании с сопутствующей терапией, были изменены инструкции при передозировке не являющимся исследуемым препаратом и по регистрации бессимптомной передозировки в качестве стандартного нежелательного явления, определения критериев для явлений, соответствующих определению НЯ, и определение понятия «передозировка препаратом».

За третий год исследований данный раздел не подвергался каким-либо значимым для испытаний изменениям, только лишь была введена новая формулировка, касающаяся введения дополнительных первичных документов.

В поправках к протоколам, вышедших за четвёртый год исследований, изменения касаются редакции инструкций по сообщению о серьёзных нежелательных явлениях, по действиям в случае передозировки не являющимся исследуемым лекарственным препаратом, также были обновлены категории нежелательных явлений, представляющих особый интерес, и была изменена политика в отношении запросов отчётов о госпитализации.

В целом, можно сказать, что корректировки в данном разделе неизбежны на всех годах проведения исследований, так как информация о здоровье пациентов постоянно мониторируется и, соответственно, обновляется. В связи с этим меняется и подход к отнесению той или иной реакции пациента к тому или иному типу нежелательных явлений.

Количество изменений, касающихся общей информации об исследовании, было равно в первый и третий год испытаний, и за второй год их число выросло более чем в 2 раза по сравнению с первым и третьим годом.

В первый год в описании исследования были добавлены цели для обеспечения широкого спектра вариантов фоновой терапии, было увеличено количество участников для обеспечения 90% статистической мощности, было добавлено новое показание к применению препарата и обновлена статистика

по заболеваемости (рак молочной железы в США за 2019 год).

Наиболее значимые исправления во второй год касались введения дополнительных анализов/оценок из-за риска реактивации гепатита В при применении карфилзомиба, добавления предела общего количества активных курильщиков, включаемых в исследование, для избегания чрезмерно высокого количества таких участников.

В одно из исследований было принято решение включить мужчин, поэтому было обновлено название исследования, а также был скорректирован общий дизайн исследования.

В рамках третьего года стоит отметить корректировки в описании исследования в связи с добавлением нового критерия включения, во введении и обосновании в связи с обновлением информации в руководстве ESC/EAS по лечению дислипидемий и представленной на рынке новой лекарственной формой в виде двухслойной таблетки ИЛП.

На четвёртом году испытаний изменения в данный раздел протокола не вносились.

Изменения присутствовали в данном разделе стабильно за все года исследования. Корректировки вносились для согласования с остальными пунктами протоколов.

Незначительные изменения на первом году испытаний в разделе «Беременность и контрацепция» относились к разъяснению методов контрацепции и противозачаточных методов, необходимость которых была выявлена на старте исследования, на втором году обновили информацию о сборе случаев беременности и о сроках уведомления Спонсора при подтверждении беременности. Самые значительные по количеству и серьёзности изменения произошли на третьем году течения исследования. Они связаны с увеличением продолжительности использования контрацепции для женщин-пациенток детородного возраста и пациентов мужского пола в связи с обновлёнными показателями фармакокинетики. На четвёртом году КИ изменения отсутствовали.

Заключение / Conclusion

Самое большое количество поправок к протоколам выходило в первые два года проведения КИ. Таким образом, они являются самыми «опасными» годами в жизни клинического исследования. Первый и второй года проведения исследований являются самыми видоизменёнными в связи с проверкой разработанного протокола в реальных условиях прове-

дения испытаний. Эти первые два года показывают, насколько протокол был тщательно продуман, насколько он соответствует требованиям регуляторных органов, критериям и рекомендациям ассоциаций специалистов, насколько реально выполнимы и эффективны различные критерии и процедуры, относящиеся к пациентам. В этот период наиболее высок риск внесения поправок в такие разделы, как график процедур, критерии включения и исключения, сопутствующая терапия.

Некоторые пункты протокола требуют повышенного внимания со стороны Спонсоров на протяжении всех четырёх лет (нежелательные явления, приложения, цели и конечные точки). Вероятность внесения поправок в эти разделы существует практически до завершения КИ.

Анализ протоколов и поправок к ним показывает, что некоторые первоначальные протоколы были продуманы не совсем тщательным образом, и часть изменений можно было предотвратить на стадии разработки протоколов. С другой стороны, значительная часть поправок не могла быть предвидена, что необходимо учесть при планировании КИ и бюджета на его проведение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Financing. The authors state that there is no funding for the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Conflict of interest. The authors state that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be interpreted as a potential conflict of interest.

Участие авторов. *Елескина А. А.* — разработка идеи и проведение работы, анализ и интерпретация результатов, создание таблицы, обработка литературы, написание текста; *Филиппова О. В., Пятигорская Н. В.* — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. *Eleskina AA* — concept formation and work, analysis and interpretation of result, making tables and graphs, processing of literature, writing text; *Filippova OV, Pyatigorskaya NV* — writing text, editing, final approval.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елескина Анастасия Александровна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: anastasia.eleskina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2152-6728>

соискатель на получение учёной степени кандидата наук ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Пятигорская Наталья Валерьевна

e-mail: osipova-mma@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

д. фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Филиппова Ольга Всеволодовна

e-mail: ffiona@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

д. м. н., профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Anastasiya A. Eleskina*Corresponding author*

e-mail: anastasia.eleskina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2152-6728>

an external PhD student, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Natalya V. Pyatigorskaya

e-mail: osipova-mma@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Industrial Pharmacy Department, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Olga V. Filippova

e-mail: ffiona@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

Dr. Sci. (Med.), Professor, Industrial Pharmacy Department, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, Tugwell P. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012 Aug 6;13:132. doi: 10.1186/1745-6215-13-132
- Мурашко М. А., Пархоменко Д. В., Асещкая И. Л. и др. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):182–90. [Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetsckaya IL, et al. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014;(3):182–90. (In Russ.)].
- Сайт FDA [Электронный ресурс]. [FDA [Internet]. (In Russ.)]. URL: https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical_Research_Phase_Studies (дата обращения: 20.11.2022).
- Martin L, Hutchens M, Hawkins C, Radnov A. How much do clinical trials cost? *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Jun;16(6):381–2. doi: 10.1038/nrd.2017.70
- Толмачёв А. В., Востокова Н. В. Разработка протокола регистрационного клинического исследования. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2015;(4):54–7. [Tolmachev AV, Vostokova NV. Developing a registration study protocol. *Remedium. Zhurnal o Rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoj tekhnike*. 2015;(4):54–7. (In Russ.)].
- Леонова М. В., Асещкая И. Л. Разработка Протокола и Индивидуальной регистрационной карты исследования. *Качественная клиническая практика*. 2001;(2):14–20. [Leonova MV, Asetsckaya IL. Razrabotka Protokola i individual'noi registratsionnoi karty issledovaniya. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2001;(2):14–20. (In Russ.)].
- Guideline for good clinical practice E6(R2) (November 9, 2016).
- Park J, Park S, Kim K, et al. An interactive retrieval system for clinical trial studies with context-dependent protocol elements. *PLoS One*. 2020 Sep 18;15(9):e0238290. doi: 10.1371/journal.pone.0238290
- Cruz Rivera S, Liu X, Chan AW, Denniston AK, Calvert MJ; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. *Lancet Digit. Health*. 2020 Oct;2(10):e549–e560. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30219-3
- Приказ Минздрава России № 200н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». [Order of the Ministry of Health of Russia N 200n of 01 April 2016 "Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchei klinicheskoi praktiki". (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764/. Ссылка активна на 03.01.2023.
- Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation № 61-FZ of 12 April 2010. "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Ссылка активна на 01.01.2023.
- Решение № 79 от 3 ноября 2016 г. об утверждении «Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». [Decision № 79 of 3 November 2016 of submitting "Pravil nadlezhashchei klinicheskoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza". (In Russ.)]. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01411924/cncd_211120_16_79. Ссылка активна на 15.01.2023.
- Рекомендация Евразийской экономической комиссии № 11 от 17 июля 2018 г. «О руководстве по общим вопросам клинических исследований». [Recommendation of Eurasian Economic Commission № 11 of 17 July 2018 "O rukovodstve po obshchim voprosam klinicheskikh issledovaniy". (In Russ.)]. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418320/clcr_20072018_11. Ссылка активна на 15.01.2023.
- Moore TJ, Zhang H, Anderson G, Alexander GC. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1451–7. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3931
- Getz KA. Acknowledging cycle time impact from protocol amendments. *Applied Clinical Trials*. 2016;25(4/5):16. doi: 10.1177/2168479016632271