

УДК 615.036.2

ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ: ОБЗОР РЕГУЛЯТОРНЫХ ТРЕБОВАНИЙ И ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ

Е.А. Радькова^{1*}, И.Н. Петрова¹, К.А. Леус², И.А. Добромислов²

Резюме. Отчет о клиническом исследовании является одним из важнейших документов в истории разработки лекарственного препарата. Подготовка отчета требует от специалистов знания российских и зарубежных регуляторных требований, рекомендаций и руководств профессиональных сообществ, а также эффективной организации работы на всех этапах его подготовки. В данной статье приведен обзор действующих российских и международных нормативных документов и рекомендаций профессиональных ассоциаций по вопросам структуры и содержания отчета о клиническом исследовании, а также описан пример алгоритма подготовки отчета, от самых ранних этапов (обработка данных) до написания итогового отчета с интерпретацией полученных результатов.

Ключевые слова: лекарственные препараты, клинические исследования, управление данными, статистический анализ, отчет о клиническом исследовании.

CLINICAL STUDY REPORT: AN OVERVIEW OF REGULATORY DOCUMENTS AND THE ORGANIZATIONAL AND PRACTICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT

E.A. Radkova^{1*}, I.N. Petrova¹, K.A. Leus², I.A. Dobromyslov²

Abstract. Clinical study report is one of the main documents during the drug development. The preparation of the clinical study report requires knowledge of Russian and foreign legislation, awareness of guidelines and recommendations issued by the professional associations as well as the effective process management. This article provides an overview of the current Russian and international regulatory documents and recommendations of professional organizations on the content and structure of the clinical study report, and describes an example of an algorithm for preparing the report from the earliest stages (data processing) to writing the final report with interpretation of study results.

Keywords: drugs, clinical trials, data management, statistical analysis, clinical study report.

1 – ООО «ОСТ Рус», 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Ковенский переулок, д. 5

2 – ООО «Дата МАТРИКС», 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Некрасова, д. 14

1 – LLC OCT Rus, 5, Kovenskiy per., Saint-Petersburg, 191014, Russia

2 – LLC Data MATRIX, 14, Nekrasova str., Saint-Petersburg, 191014, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: ERadkova@oct-clinicaltrials.com

Тел.: 8 (812) 449 86 34, доб. 20-21

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению руководств по надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice, GCP) отчет о клиническом испытании/исследовании (Clinical Trial/Study Report) – это отчет в письменной форме, представляющий собой описание клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ [1]. Несмотря на кажущуюся ясность и простоту определения, отчет о клиническом исследовании представляет собой объемный, многокомпонентный документ, разработка которого требует знаний широкого перечня регуляторных требований, изучения

современных тенденций и подходов к обработке, анализу и описанию данных, а также вовлечения специалистов различных областей (врачей-клиницистов, менеджеров по обработке данных, биостатистиков, «медицинских писателей», специалистов по фармаконадзору, менеджеров по контролю качества в клинических исследованиях). Важность отчета о клиническом исследовании трудно переоценить, так как данный документ включает максимально полные сведения о выполненном клиническом исследовании, в том числе детальное описание плана исследования, список вовлеченных организаций и специалистов, подробное описание исходных характеристик участников исследования, полученные результаты оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики и других изучаемых свойств

Таблица 1.

**Базовые документы для подготовки отчета
о клиническом исследовании**

лекарственного препарата, а также их клиническую и статистическую интерпретацию. Отчеты о клинических исследованиях служат основой при принятии регуляторными органами решений о возможности проведения дальнейших исследований лекарственного препарата или его регистрации с последующим внедрением в клиническую практику. Кроме того, отчет является базовым документом при подготовке публикаций с результатами исследования в научных изданиях, выполнении систематических обзоров и метаанализов, разработке дальнейших исследований лекарственного препарата или препаратов, близких по механизму действия или изучаемым показаниям. Выше сказанное определяет первостепенные задачи при подготовке отчета о клиническом исследовании:

- разработку документа в соответствии с регуляторными требованиями, принципами доказательной медицины и современными подходами представления данных медико-биологических исследований,
- эффективную организацию процесса подготовки и написания документа с целью обеспечения высокого качества и соблюдения сроков предоставления отчета в регуляторные органы.

В настоящей статье приводится обзор действующих российских и международных регуляторных документов и рекомендаций профессиональных ассоциаций по вопросам структуры и содержания отчета о клиническом исследовании, а также обсуждаются организационно-практические аспекты разработки данного документа. Основное внимание уделено интервенционным клиническим исследованиям, которые являются обязательными в ходе клинической разработки лекарственного препарата. Вопросы подготовки отчетов с результатами наблюдательных программ и исследований являются отдельным направлением с соответствующими регуляторными требованиями и методическими подходами, поэтому в данной статье не освещаются.

ОБЗОР РЕГУЛЯТОРНЫХ ТРЕБОВАНИЙ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Перечень основных международных и российских регуляторных документов, в которых затрагиваются вопросы подготовки отчетов о клинических исследованиях, представлен в таблице 1.

Первые подробные требования к структуре и содержанию отчетов исследований были опубликованы в 1995 г. Международной конференцией (в настоящее время – советом) по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for

<p>Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком // The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); http://www.ich.org</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH E3 Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports. Step 4, 30 November 1995 • ICH E3 Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports. Questions & Answers (R1). 6 July 2012 • ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice. Step 4, 10 June 1996 • Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Step 4, 9 November 2016 • ICH E9 Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials. Step 4, 5 February 1998 • Addendum to ICH E9(R1). Step 1 (в процессе разработки)
<p>Всемирная медицинская ассоциация // The World Medical Association; http://www.wma.net</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Declaration of Helsinki, 1964. Seventh revision, 2013, 64th Meeting, Florence
<p>Российская Федерация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 03.07.2016) • Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 200н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» • ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Утвержден приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст. • Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». Москва, 2013. 322 с. • Письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 26.11.2013 № 13308 (рекомендации при составлении отчетов о клинических исследованиях и отчетов об исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов)
<p>Евразийский Экономический союз (ЕАЭС); http://eec.eaeunion.org/</p> <ul style="list-style-type: none"> • Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79. • Требования к структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании. Приложения №№ 1–9 к правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.
<p>Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США // Food and Drug Administration (FDA); http://www.fda.gov</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guidance for Industry: Submission of Abbreviated Reports and Synopses in Support of Marketing Applications. August 1999
<p>Европейское медицинское агентство // European Medicines Agency (EMA); http://www.ema.europa.eu</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPMP/EWP/2747/00 Note for Guidance on Coordinating Investigator Signature of Clinical Study Reports. 18 October 2001. • CPMP/EWP/2998/03 Note for Guidance on the Inclusion of Appendices to Clinical Study Reports in Marketing Authorisation Applications. 23 June 2004. • EMA/240810/2013 European Medicines Agency Policy on Publication of Clinical Data for Medicinal Products for Human Use. Policy/0070. 2 October 2014. • EMA/357536/2014 Questions and Answers on the European Medicines Agency Policy on Publication of Clinical Data for Medicinal Products for Human Use. 8 June 2015. • EMA/90915/2016 External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use. 11 April 2017.

Human Use, ICH). Руководство ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports («Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях») по настоящее время сохраняет свою актуальность во всем мире и служит основой для разработки национальных требований и рекомендаций, что позволяет специалистам разных стран использовать единые общие подходы при подготовке отчетов и упрощает процедуру рассмотрения и признания результатов исследований регуляторными органами других государств. Кроме того, разработка отчетов невозможна без изучения таких основополагающих документов ICH, как руководство ICH E6 Good Clinical Practice от 1996 г. («Надлежащая клиническая практика») и ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials от 1998 г. («Статистические принципы клинических исследований»), которые в настоящее время обновляются, что в дальнейшем потребует от индустрии клинических исследований пересмотра ряда процедур и подходов как в проведении исследований, так и в управлении данными и их анализе.

Другим базовым международным документом является Хельсинкская декларация, принятая на XVII сессии Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году (последний пересмотр декларации состоялся в 2013 году). В данном документе изложены этические принципы деятельности врачей и других участников медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования. Утверждение (заявление) о том, что клиническое исследование лекарственного препарата проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, является обязательной составляющей отчета любого исследования. Важно отметить следующие требования декларации в отношении публикации и распространения результатов исследований: *«Все стороны должны неукоснительно придерживаться общепринятых этических принципов при подготовке отчетов об исследованиях. Как положительные, так и отрицательные, а также не позволяющие сделать окончательные выводы результаты исследований должны публиковаться или иным образом становиться публично доступными. В публикации должны быть указаны источники финансирования, принадлежность к каким-либо организациям и имеющиеся конфликты интересов»*.

Российские требования к структуре и содержанию отчетов о клинических исследованиях во многом гармонизированы с положениями ICH и изложены в печатном издании «Руководство по экспертизе лекарственных средств» (ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2013 г.) [2]. Выход данного руководства значительно облегчил процесс разработки отчетов для подачи на рассмотрение в российские регуляторные органы и способствовал формированию единого понимания у участников российского фармацевтического рынка критериев качест-

ва документа и подходов к его разработке. Разработка основных документов клинического исследования, включая отчет с полученными результатами, невозможна без внимательного изучения положений «настолярной книги» для всех специалистов, вовлеченных в клинические исследования лекарственных препаратов, – ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [1]. Другими основополагающими нормативными документами российского законодательства являются Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 200н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» [3, 4]. Приказ № 200н впервые ввел ряд регуляторных требований по отношению к электронным системам, которые используются для сбора и обработки данных исследования. К таким требованиям относятся валидация данных (обеспечение полноты, точности, надежности и стабильности), наличие стандартных операционных процедур при использовании электронных систем, отслеживание изменений в системах, надежность маскирования данных при использовании слепого метода и ряд других.

При разработке отчетов о клинических исследованиях воспроизведенных препаратов важно учитывать рекомендации к содержанию отчетов и полноте представляемых результатов, изложенные в письме ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» № 13308 от 26 ноября 2013 года.

В последние годы наблюдалась масштабная работа по подготовке нормативно-правовой базы в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС), учрежденного в 2014 году (государства-участники: Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия, Россия). Требования ЕАЭС к структуре и содержанию отчетов о клинических исследованиях приведены в составе правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 2016 г. [5]. Важно отметить, что рекомендации ЕАЭС гармонизированы с международными руководствами ICH E3 и ICH E6, а также с российским законодательством.

Для специалистов, которые подготавливают отчеты для подачи на рассмотрение в регуляторные органы США (Food and Drug Administration, FDA, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и Европы (European Medicine Agency, EMA, Европейское медицинское агентство), объектом внимательного изучения становятся нормативные документы, посвященные вопросам создания «сокращенных» (abbreviated) отчетов (FDA), оформления подписей и приложений к отчету (EMA), подробные сведения о которых указаны в таблице 1.

Следует отметить чрезвычайную важность последних изменений в европейском законодательстве, которые ознаменовали новую эпоху в клинических ис-

следованиях – эпоху открытости результатов исследований. Вступивший в силу в январе 2015 года документ POLICY/0070 «European Medicines Agency Policy on Publication of Clinical Data for Medicinal Products for Human Use» (Политика/0070 «Политика Европейского медицинского агентства в части публикации клинических данных о медицинских продуктах для применения у человека») обязывает фармацевтические компании представлять отчет о клиническом исследовании в двух форматах: (а) в полном формате (scientific review version) для изучения экспертами EMA и (б) в отредактированном формате (redacted clinical report) для публикации в открытом доступе. Публикация материалов необходима для препаратов, которые впервые регистрируются на территории Европейского союза после 1 января 2015 года, или ситуаций, когда компания-разработчик планирует расширение/модификацию списка показаний или расширение линейки ранее зарегистрированного лекарственного препарата. В дополнительных нормативных актах EMA (таблица 1) изложены требования к содержанию отредактированного формата с учетом сохранения защиты персональных данных участников исследования и конфиденциальности информации, составляющей коммерческую тайну. Безусловно, данный новый вектор в индустрии клинических исследований будет способствовать прозрачности взаимоотношений всех ее участников: производителей, которые смогут избежать проведения лишних исследований или снизить риски при разработке лекарственных средств, используя опыт других исследований; врачей и научных работников, которые получают доступ к оригинальным и полным данным о профиле эффективности и безопасности лекарственных препаратов; и, наконец, потребителей, которые смогут получить более детальную информацию о назначаемой терапии [6]. Вместе с тем введение данных требований приводит к необходимости обсуждения новых подходов к разработке отчетов о клинических исследованиях, в том числе пересмотра структуры и содержания отдельных разделов отчета с целью оптимизации процедур подготовки как полной версии документа, так и отредактированного формата на ее основе.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ АССОЦИАЦИЙ

Рекомендации и указания регуляторных документов носят довольно подробный характер. Тем не менее специалисты, вовлеченные в разработку отчетов о клинических исследованиях, могут сталкиваться на практике с возможностью различного толкования отдельных положений руководств и проблемой выбора объема данных и формата их представления, с одной стороны достаточного для экспертизы результатов исследования и полноценной оценки профиля эффек-

тивности и безопасности лекарственного препарата, а с другой – оптимального с точки зрения объема итогового финального отчета и сроков его разработки. В таких случаях полезными ресурсами могут служить рекомендации профессиональных сообществ, среди которых особенно хотелось бы выделить CONSORT и CORE Reference, подробное описание которых приводится ниже.

CONSORT 2010 Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials Statement, «Консолидированные стандарты отчетности об испытаниях») – это рекомендации по представлению результатов рандомизированных клинических исследований. Предложения CONSORT-группы были впервые опубликованы в 1996 г. и в дальнейшем обновлялись в 2001 г. и 2010 г. Текущая редакция CONSORT 2010 Statement включает две части:

- лист проверки отчета (CONSORT 2010 Checklist), состоящий из 25 пунктов, в которых особое внимание уделяется вопросам описания дизайна исследования, анализа и интерпретации данных;
- рекомендуемая блок-схема представления распределения пациентов в исследовании (CONSORT 2010 flow diagram).

Данные рекомендации на нескольких языках, включая русский, а также дополнительные материалы опубликованы в открытом доступе на сайте CONSORT-группы [7]. Более 600 журналов и редакторских групп мира внедрились положения CONSORT в требования к публикациям, в которых представляются результаты рандомизированных клинических исследований. Использование рекомендаций CONSORT при подготовке отчета позволяет повысить качество представления результатов исследования и в дальнейшем повышает эффективность разработки статей и других публикаций на его основе.

CORE Reference (Clarity and Openness in Reporting: E3-based Reference, «Ясность и открытость репортирования: рекомендации на основе ICH E3») – это подробные рекомендации по написанию отчетов с учетом последних тенденций и изменений в европейском законодательстве в сторону открытости и публичности результатов исследований лекарственных препаратов. Проект был инициирован в 2014 г. [8] и завершён в 2016 г. [9] совместно Европейской и Американской ассоциациями медицинских писателей (European Medical Writers Association, EMWA; American Medical Writers Association, AMWA). Основной задачей проекта являлась разработка практических рекомендаций по написанию полной версии отчета в такой форме, которая бы потребовала минимум изменений и учитывала бы все особенности требований EMA при разработке отредактированной версии, публикуемой в дальнейшем в открытом доступе. История проекта, информация о рабочей группе специалистов и мате-

риалы руководства доступны для изучения на сайте проекта [10]. Руководство состоит из двух частей:

- CORE Reference mapping tool – табличное представление структуры отчета, которая предлагается проектом CORE Reference, в сравнении с рекомендациями ICH E3;
- CORE Reference – основной документ проекта, который включает (1) введение с описанием целей и задач проекта, ссылками на регуляторные документы, инструкциями по использованию руководства и (2) проект структуры отчета с детальными пояснениями и комментариями к каждому из разделов.

Инициаторы проекта подчеркивают, что предложения группы CORE Reference носят рекомендательный характер и являются мнением международной группы специалистов по разработке документации для клинических исследований. Вместе с тем проект вызвал большой интерес у специалистов отрасли во всем мире, многие фармацевтические компании и контрактные исследовательские организации внедряют рекомендации CORE Reference в стандартные операционные процедуры и локальные практики. Авторы статьи надеются, что практические рекомендации CORE Reference в скором времени найдут свое широкое применение и в Российской Федерации.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ОТЧЕТА О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Процесс подготовки отчета о клиническом исследовании включает несколько этапов, каждый из которых имеет свои цели и задачи, требует вовлечения работников определенной специальности, использования соответствующего программного обеспечения, разработки стандартных операционных процедур и системы контроля качества. Ниже приводится пример алгоритма, начальным этапом которого являются самые ранние процессы – работа с данными, которые собираются в ходе клинического исследования. Схема описываемой модели приведена на рисунке 1.

Подготовительный этап: очистка данных (data cleaning), проведение совещания по рассмотрению данных (data review meeting), финализация плана статистического анализа (finalization of statistical analysis plan), закрытие базы данных (database lock), «выгрузка» данных для статистического анализа (data transfer)

Работы по очистке данных проводятся как в ходе исследования, так и после его завершения и включают автоматические (системные) и ручные проверки



Рисунок 1. Пример алгоритма обработки и анализа данных для отчета о клиническом исследовании

ИРК: индивидуальная регистрационная карта, ЭИРК: электронная индивидуальная регистрационная карта, MedDRA: the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности), WHO-Drug: the World Health Organization Drug Dictionary (Словарь лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения); CDISC SDTM: the Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model (Модель табуляции данных исследования Консорциума стандартов клинических данных)

для выявления недостающих значений, устранения ошибок введения и противоречий в базе данных. Внимательная и аккуратная работа на данном этапе значительно повышает качество и сокращает сроки подготовки статистического и медицинского (итогового) отчетов в дальнейшем.

Эффективность разработки отчета и взаимодействия всех вовлеченных сторон существенно повышает проведение совещания по рассмотрению данных. Целью совещания является проверка целостности и корректности собранных данных, надлежащего выполнения всех необходимых стандартных операционных процедур, связанных со сбором и обработкой данных, в том числе процедур перед закрытием базы данных. Участникам совещания данные предоставляются в зашлепленном виде (без указания группы терапии), что позволяет объективно принимать решения о популяциях для статистического анализа и других аспектах использования данных пациентов в ходе статистической обработки.

Финализация плана статистического анализа до закрытия базы данных – обязательный подход для исключения манипуляций с данными и предотвращения искажений результатов исследования. На данном этапе утверждаются методы и подходы статистического анализа, перечень и шаблоны таблиц, рисунков и листингов. Любые отклонения от плана при последующем анализе в обязательном порядке описываются в итоговом отчете о клиническом исследовании.

Важной процедурой подготовительного этапа является закрытие базы данных, что обеспечивает её защиту от внесения каких-либо изменений после начала статистического анализа и является гарантией объективности результатов исследования. Процесс закрытия базы должен быть надлежащим образом задокументирован, после чего может быть выполнена «выгрузка» данных для проведения статистического анализа биостатиком. В Российской Федерации отсутствуют обязательные требования к формату «выгрузок» с данными клинических исследований. В мировой практике к настоящему времени широкое применение получил необходимый для FDA-контролируемых исследований стандарт SDTM (Study Data Tabulation Model, модель табуляции данных исследования), разработанный CDISC (The Clinical Data Interchange Standards Consortium, консорциум стандартов клинических данных).

Статистический анализ и подготовка статистического отчета

Соответствие статистического анализа заранее утвержденному плану является ключевым фактором обеспечения валидности результатов клинического исследования. Несмотря на отсутствие регуляторных требований к программному пакету для анализа, стандартным подходом в индустрии клинических исследований является использование статистических паке-

тов «SAS» (компания SAS, США), «R» (некоммерческая организация R Foundation) или «SPSS» (компания IBM, США). Следует принимать во внимание необходимость проведения валидации разработанного программного кода для анализа с подготовкой соответствующей документации.

Написание итогового отчета

Разработкой полной версии отчета, как правило, занимаются специалисты по написанию медицинской документации (зарубежное название профессии – «medical writers», «медицинские писатели»). На данном этапе особенно важно следовать самым актуальным регуляторным требованиям к структуре и содержанию отчетов с учетом того, в какие регуляторные органы планируется подача материалов исследования на рассмотрение. В зависимости от фазы и программы клинического исследования объем итогового отчета может варьироваться от нескольких десятков до нескольких тысяч страниц, что определяет сроки его подготовки и количество вовлеченных специалистов. Вместе с тем в структуре отчета любого клинического исследования можно выделить следующие основные части:

- синопсис (synopsis) – краткое изложение плана, методологии и результатов исследования;
- тело отчета (report body) – обоснование исследования, описание целей, задач, методологии и процедур исследования, методов статистического анализа, представление результатов исследования и их интерпретация, выводы и заключение;
- подробное описание (narratives) летальных исходов, прочих серьезных и значимых нежелательных явлений;
- приложения к отчету (appendices) – основные документы и полная информация об исследовании, перечень данных по каждому участнику исследования, индивидуальные регистрационные карты.

На рисунке 2 представлена диаграмма распределения указанных частей отчета по объему (числу страниц) на примере клинических исследований III фаз с участием 200–400 пациентов. В 2008 г. Европейской ассоциацией медицинских писателей был проведен опрос специалистов о продолжительности этапов разработки отчетов для подобных исследований [11], полученные результаты приведены в таблице 2. Следует отметить, что итоги опроса в целом совпадают с текущими тенденциями подготовки отчетов как в российских, так и в зарубежных компаниях.

Отдельно необходимо подчеркнуть важность корректных техник и подходов представления и описания результатов клинических исследований. Данным аспектам посвящены многочисленные статьи и отдельные монографии [12–16], а также семинары профессиональных ассоциаций, например проводимые в

рамках ежегодных конференций EMWA и AMWA. Краткий перечень вопросов по данному направлению включает:

- техники обобщения информации с целью краткого, емкого и ясного представления ключевых результатов и наблюдений исследования,
- использование корректной терминологии, необходимость поддержания постоянства терминологии по всему тексту документа,
- подходы к форматированию документа, созданию удобной «навигации» по тексту многостраничного отчета о клиническом исследовании (использование гиперссылок, сносок, создание заголовков и оглавления),
- корректное представление наиболее важных результатов статистического анализа (например, выбор показателей описательной статистики в зависимости от вида и распределения данных).

Таблица 2.

Результаты опроса «медицинских писателей» о длительности каждого из этапов подготовки отчета о клиническом исследовании (для исследований III фазы с размером выборки 200-400 пациентов) (по данным S. Hamilton [11])

Этап	Средняя длительность (в рабочих днях)	Диапазон
От закрытия базы данных до первой версии статистического отчета	16,0	5–38
Ревью (проверка) и одобрение статистического отчета	9,5	5–14
От одобрения статистического отчета до первой версии итогового отчета	13,9	10–25
Ревью (проверка) и одобрение итогового отчета	23,5	6–100
Контроль качества итогового отчета	3,6	1–10

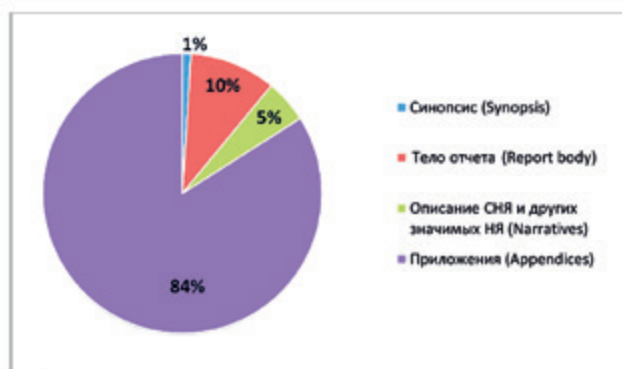


Рисунок 2. Структура отчета о клиническом исследовании и доля (по числу страниц) каждой из частей отчета (обобщенные данные для исследований III фазы с размером выборки 200–400 пациентов)

СНЯ – серьезное нежелательное явление; НЯ – нежелательное явление

При разработке документов на английском языке рекомендуется использовать справочники по стилю, например широкую популярность приобрело издание и веб-ресурс AMA Manual of Style (Руководство по стилю Американской медицинской ассоциации), которое предназначено для специалистов, работающих с результатами медико-биологических исследований [17]. Данный справочник содержит рекомендации по подготовке публикаций, а также приводит описание корректных подходов и примеры распространенных ошибок в терминологии, изложении текста, представлении результатов измерений и оценок.

Контроль качества итогового документа

Процедуры контроля качества (Quality Check / Quality Assurance) сопровождают клиническое исследование на всем его протяжении, включая этап подготовки финального отчета. Особое внимание при проверке документа уделяется вопросам соответствия структуры и содержания отчета требованиям надлежащей клинической практики, применимым регуляторным документам, а также аккуратности изложения материала, отсутствию противоречий, ошибок и опечаток по тексту документа.

Важным аспектом подготовки отчета о клиническом исследовании является эффективная организация и координация работы всех вовлеченных специалистов. На первых этапах работы особое значение имеет взаимодействие менеджеров по обработке данных, биостатистиков и «медицинских писателей». Вопросы клинической интерпретации результатов исследования могут потребовать привлечения врачей и научных работников узкой специальности. В последние годы все большее число клинических исследований включает оценку отдельных свойств лекарственного препарата, например изучение фармакокинетики, фармакодинамики, исследование биомаркеров и проведение генетических анализов современными высокотехнологичными методами. Привлечение сотрудников соответствующих лабораторий и организаций представляется обязательным подходом для корректной интерпретации полученных результатов. Таким образом, отчет о клиническом исследовании – результат работы широкого круга специалистов, и эффективность его подготовки определяется базовыми основами управления: четким распределением обязанностей, реалистичным грамотным планированием, правильной постановкой задач и контролем их исполнения. Дополнительными мерами по повышению качества процессов подготовки отчета также служат тренинги по проекту, стартовые и промежуточные совещания, разработка инструкций и стандартных операционных процедур для основных этапов работы над отчетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отчет о клиническом исследовании является одним из важнейших документов в истории разработки лекарственного препарата. Подготовка отче-

та требует от специалистов знания российских и зарубежных регуляторных требований, рекомендаций и руководств профессиональных сообществ, а также эффективной организации работы на всех этапах его подготовки. Представленные в статье современные требования и тенденции, а также практические аспекты разработки отчета о клиническом исследовании позволяют повысить качество представления и интерпретации результатов исследований как в рамках отчета, так и при дальнейшей публикации результатов клинических исследований в печатных изданиях в России и за рубежом.

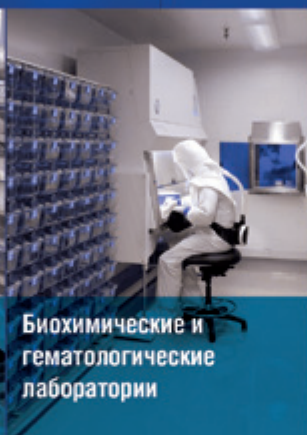
ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Утвержден приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1 / ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». – М. 2013. 322 с.
- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 200н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».
- Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79).
- Открытые данные клинических исследований – зачем это отрасли? // Фармацевтический вестник. URL: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/otkrytye-dannye-klinicheskix-issledovanij-zachem-eto-otrasli.html>. (дата обращения 19.07.2017).
- CONSORT. URL: <http://www.consort-statement.org/> (дата обращения 19.07.2017).
- S. Hamilton, W. Seiler, A. Gertel. The EMWA Budapest Working Group: A 2-year collaboration to make recommendations for aligning the ICH E3 guideline with current practice and developing clinical study protocol guidance // Medical writing. 2014. № 23(4). P. 281–288.
- S. Hamilton, A. Bernstein, G. Blakey, V. Fagan, T. Farrow, D. Jordan et al. Developing the Clarity and Openness in Reporting: E3-based (CORE) Reference user manual for creation of clinical study reports in the era of clinical trial transparency // Research Integrity and Peer Review. 2016. № 1. P. 4.
- CORE Reference. URL: <http://www.core-reference.org/> (дата обращения 19.07.2017).
- S. Hamilton. Effective scheduling of clinical study reports // The Write Stuff. 2008. № 17(3). P. 133–134.
- J.R. Matthews, R.W. Matthews. Successful scientific writing. A step-by-step guide for the biological and medical sciences. 3rd ed. – New York: Cambridge university press, 2007. 253 p.
- L.F. Wood, M. Foote. Targeted regulatory writing techniques: clinical documents for drugs and biologics. – Switzerland: Birkhauser Verlag, 2009. 235 p.
- T.A. Durham, J.R. Turner. Introduction to statistics in pharmaceutical clinical trials. – UK, USA: Pharmaceutical Press, 2008. 241 p.
- В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
- Т.А. Ланг, М. Сесик. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2016. 480 с.
- AMA Manual of Style. URL: <http://www.amamanualofstyle.com/> (дата обращения 19.07.2017).

СОЗДАНИЕ И ОСНАЩЕНИЕ ВИВАРИЕВ ПО СТАНДАРТАМ GLP



Помещения для содержания SPF и нестерильных конвенциональных животных



Биохимические и гематологические лаборатории



Гистологические лаборатории



Помещения для хранения фармацевтических субстанций и препаратов

Созданные нами лаборатории доклинических испытаний проводят исследования по изучению токсикологических воздействий на живой организм, оценку эффективности действия разработанных молекул на патофизиологические состояния биологических тест-систем, фармакокинетики и фармакодинамики препаратов.