

ГЛАВА 6

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТОВ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*СОСТАВИТЕЛИ: к. б. н. А.Н. Васильев; Е.В. Гавришина; д. м. н. Д.В. Горячев;
к. м. н. А.И. Губенко; Т.В. Еременкова; д. м. н., профессор А.Н. Миронов;
к. м. н. Р.Р. Ниязов; к. фарм. н. И.В. Сакаева*

6.1. ВВЕДЕНИЕ

Целью настоящей главы является помощь в составлении единого отчета о клиническом исследовании, удовлетворяющего требованиям уполномоченного органа. Особые требования отдельных уполномоченного органа должны состоять из модулей, рассматриваемых в качестве приложений, которые должны представляться по их запросу.

Отчет о клиническом исследовании, описываемый в настоящих методических рекомендациях является полным «обобщенным» отчетом об отдельном клиническом исследовании веществ, применяемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний (далее лекарственных препаратов) у пациентов, в котором клиническое и статистическое описание, данные и анализы представляют собой единый документ, включающий таблицы и схемы (как в тексте, так и в конце него), а также содержащие протокол, образец индивидуальной регистрационной карты, сведения об исследователях, сведения об исследуемых препаратах, включая препараты сравнения, техническую статистическую документацию, публикации по теме, перечни данных о пациентах и технические статистические подробности, например, отклонения, вычисления, анализ, программное обеспечение и т. д. При этом интегрированный полный отчет не должен состояться простым объединением клинического и статистического отчетов. Несмотря на то что настоящее руководство ориентировано преимущественно на исследования эффективности и безопасности, основные описываемые принципы и структура могут быть применимы и к другим разновидностям исследований, например, исследований клинической фармакологии. В зависимости от природы и важности таких исследований они могут быть менее подробными.

Документ должен помочь спонсорам составить полный, недвусмысленный, хорошо организованный и легко проверяемый отчет. Чтобы исключить любую неясность, отчет должен четко объяснять, как образом выбирались ключевые элементы дизайна, содержать достаточно сведений о плане, методах и проведении исследования. Отчет с включенными в него приложениями должен содержать достаточный объем сведений об индивидуальных пациентах, в том числе демографические и исходные данные, и подробности аналитического метода, чтобы при необходимости уполномоченный орган мог воспроизвести ключевые виды анализов. Не менее важно четко указывать конкретные группы пациентов, для которых проводились соответствующие анализы, составлялись таблицы и схемы (и в тексте, и в виде приложений).

В зависимости от политики в области экспертизы уполномоченного органа для неконтролируемых и иных исследований, не направленных на установление эффективности (за исключением контролируемых исследований, направленных на

установление безопасности), неполноценных или прекращенных исследований или исследований, цели которых не связаны с целью подачи заявителем заявления о государственной регистрации лекарственного препарата, допустимы сокращенные отчеты на основе обобщенных данных или без некоторых разделов. Несмотря на это, во всех случаях необходимо представить полное описание всех аспектов безопасности. При представлении сокращенного отчета, он должен включать достаточно сведений о дизайне и результатах исследования, чтобы уполномоченный орган мог определить необходимость в представлении полного отчета. Если возникают вопросы о необходимости представления отчетов, следует связаться с уполномоченным органом.

Представляя подробное описание проведенного исследования, допустимо повторно излагать особенности начального протокола. Однако, зачастую, методологию исследования можно представить в отдельном документе. В каждом разделе описания дизайна и проведения исследования особенно важно охарактеризовать его детали, которые мало описаны в протоколе; указать отличия между проведенным исследованием и протоколом, а также рассмотреть статистические методы и анализы, которые бы учитывали соответствующие отклонения от запланированного протокола.

Полный обобщенный отчет отдельного клинического исследования должен включать подробное описание индивидуальных нежелательных явлений или лабораторных отклонений, однако данные сведения необходимо повторно рассмотреть при проведении общего анализа безопасности по всем имеющимся источникам регистрационного досье.

В отчете необходимо описать демографические и другие потенциальные прогностические характеристики исследуемой популяции и, если позволяет размер выборки, привести данные по демографическим (например, возраст, пол, раса, масса тела) и другим (например, функция почек или печени) подгруппам, чтобы можно было выявить возможные различия в эффективности или безопасности. Однако обычно изучение подгрупп проводится на основании большей базы данных в рамках целостного анализа.

Перечень данных по пациентам как часть отчета (обычно в виде приложения) представляется для подтверждения ключевых анализов. Перечень данных по пациентам, являющийся частью отчета, должен быть в удобочитаемом для эксперта виде. Поэтому, несмотря на намерение включить множество переменных в единый перечень (с целью экономии места), оно не должно идти в ущерб ясности изложения. Не следует злоупотреблять символами вместо слов, понятных аббревиатур, пиктограмм и т. д. В таком случае предпочтительно составить несколько перечней.

Степень детализации данных в отчете необходимо разделить на несколько уровней: итоговые обобщенные схемы и таблицы по важным демографическим переменным и переменным эффективности и безопасности могут быть представлены в основном тексте; прочие обобщенные схемы, таблицы и перечни по демографическим переменным и переменным эффективности и безопасности необходимо представить в разделе 14; данные по индивидуальным пациентам, относящимся к определенным группам, — в перечнях приложения 5.18; всю информацию по индивидуальным пациентам (архивные списки требуются лишь в США) необходимо представить в приложении 5.20.

Необходимо четко пометить оценочные и рассчитанные значения, используемые в таблицах, схемах и перечнях. Необходимо представить подробные объяснения, как они были получены и на чем основаны.

Настоящая глава достаточно подробна и информирует заявителя обо всех потенциально требуемых сведениях, которые обычно необходимо представить, чтобы минимизировать количество запросов с целью их уточнения и анализа. Тем не менее, особые требования к представлению данных или анализу могут быть обусловлены определенными ситуациями и могут возникать со временем, отличаться в зависи-

мости от фармакотерапевтической группы исследуемого лекарственного препарата. Поэтому, по возможности, необходимо учитывать требования специальных клинических методических рекомендаций, обсуждать представление данных и анализы с уполномоченным органом.

Каждый отчет должен содержать все описанные ниже разделы (за исключением случаев, когда они явно не требуются), при этом для отражения логики конкретного исследования допускается изменение их последовательности или группировки. Некоторые сведения приложений являются особыми требованиями определенных уполномоченных органов и должны представляться при необходимости.

Для крупномасштабных исследований некоторые требования данного документа могут быть невыполнимы или нецелесообразны. При их планировании и представлении результатов следует обратиться в уполномоченный орган и обсудить формат отчета.

Требования настоящей главы необходимо рассматривать в комплексе с другими методическими рекомендациями и документами.

6.2. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТОВ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

6.2.1. Титульный лист

Титульный лист должен содержать следующие сведения:

название исследования;

название исследуемого лекарственного препарата;

изучаемое показание к применению;

при отсутствии в названии краткое (1–2 предложения) описание дизайна (параллельный, перекрестный, ослепление, рандомизация), контроля (плацебо, активный, доза–эффект), длительности, дозы и исследуемой популяции;

название спонсора;

идентификационный номер протокола;

фаза клинической разработки;

дата начала исследования (по первому включенному пациенту или любому другому критерию);

дата досрочного прекращения исследования (если применимо);

дата завершения исследования (по последнему пациенту);

имена и должности главных или координирующих исследователей или назначенного спонсором медицинского эксперта;

название компании/лицо, подписавшее документ от имени спонсора (на титуле или в заявлении необходимо обозначить лицо, ответственное за составление отчета об исследовании со стороны компании/спонсора, с указанием имени, телефона и факса контактного лица компании/спонсора, к которому можно обратиться для выяснения вопросов, возникших в ходе экспертизы документа);

указание о том, проводилось ли исследование в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP), включая архивацию ключевых документов;

дата составления отчета (для идентификации более ранних отчетов по тому же исследованию).

6.2.2. Краткий обзор (синопсис)

Необходимо представить краткий (обычно около 3 страниц) обзор, обобщающий сведения об исследовании (см. Дополнение I, в котором представлен формат краткого обзора). С целью отразить результаты, краткий обзор должен включать числовые данные, а не только текст и р-значения.

6.2.3. Краткое содержание отчета о клиническом исследовании

Краткое содержание должно включать:

- номера страниц или другие сведения, позволяющие локализовать каждый раздел, включая итоговые таблицы, схемы и графики;
- перечень и расположение приложений, табличных данных и всех представленных индивидуальных регистрационных карт.

6.2.4. Список аббревиатур, условных сокращений и определений

Необходимо представить перечень аббревиатур и условных сокращений, а также список определений специальных или редко встречающихся терминов и встречающихся единиц измерения. При первом указании в тексте сокращенный термин приводится полностью, а аббревиатура указывается в скобках.

6.2.5. Этика

6.2.5.1. Независимый этический комитет (НЭК) или экспертный совет организации (ЭСО)

Необходимо представить соответствующие подтверждения, что исследование и поправки к нему рассматривались Независимым этическим комитетом или Экспертным советом организации (или их эквивалентом). Перечень всех НЭК и ЭСО, рассматривавших исследование, должен быть представлен в приложении 16.1.3, а также, если того требует уполномоченный орган, имена председателей комитетов.

6.2.5.2. Этические аспекты проведения исследования

Необходимо представить подтверждение, что проведение исследования соответствовало этическим принципам, отраженным в Хельсинкской декларации.

6.2.5.3. Информированное согласие

Необходимо указать, когда и при каких условиях было получено информированное согласие на включение пациента в исследование (например, при распределении, перед началом скрининга).

В приложении 5.17.4 необходимо представить образец информации для пациента (если составлялась) и образец формы информированного согласия.

6.2.6. Исследователи и административная структура исследования

В основном тексте руководства необходимо кратко представить административную структуру исследования (включая главного исследователя, координирующего исследователя, организационного комитета, администрации, комитетов по мониторингу и оценке, клинических центров, статистиков, учреждения централизованной лаборатории, контрактную исследовательскую организацию [КИО], управление по обеспечению клинического исследования расходными материалами).

В приложении 5.17.5 необходимо представить перечень исследователей с указанием их должностей, роли в исследовании и квалификации (резюме или биография). Сведения о других лицах, принимавших участие в исследовании, необходимо представить там же. Для больших исследований с участием большого количества исследователей вышеуказанные требования можно сократить до общих сведений о квалификации лиц, проводящих исследование, с указанием имени, ученой степени, места работы и роли каждого из исследователей или других участников.

Перечень должен включать:

- (а) исследователей;
- (б) других лиц, наблюдавших за первичными или другими важными переменными, как то: медицинские сестры, помощники врача, клинические психологи, клиниче-

ские фармакологи или врачи, посетившие пациента на дому. Лиц, сыгравших лишь эпизодическую роль в исследовании, например, врача, однократно посетившего пациента вследствие возникшего у последнего нежелательной реакции, или временно замещавших вышеописанных лиц, включать в данный перечень необязательно.

(с) авторов отчета, включая ответственных биостатистиков.

Если по требованию уполномоченных органов необходимы подписи главных или координирующих исследователей, они представляются в приложении 6.17.6 (см. Дополнение II о форме заполнения). Если они не требуются, то в приложении 6.17.6 представляется подпись назначенного спонсором медицинского эксперта.

6.2.7. Введение

Во введении необходимо представить краткую (максимум на одну страницу) информацию об исследовании в контексте разработки исследуемого лекарственного препарата, перечислить ключевые особенности исследования (в том числе целесообразность и цели проведения исследования, целевую популяцию, метод лечения, длительность исследования, первичные точки). Необходимо указать все документы, на основе которых разрабатывался протокол, или любые другие значимые для данного исследования соглашения или договоренности между спонсором/компанией и уполномоченными органами.

6.2.8. Цели исследования

Необходимо представить описание основных целей исследования.

6.2.9. План исследования

6.2.9.1. Описание общего дизайна и плана исследования

Необходимо представить краткое, но четкое описание общего плана и дизайна (конфигурации) исследования (например, параллельный или перекрестный) с использованием при необходимости блок-схем и диаграмм. Если в других исследованиях использовались подобные протоколы, то это необходимо отметить и указать на различия между ними. В приложение 6.17.2 необходимо включить протокол и любые поправки к нему, а образец индивидуальной регистрационной карты (только уникальные страницы, т.е. не нужно включать идентичные страницы карты для различных оценок или визитов) в приложение 6.17.3. Необходимо описать любую информацию настоящего раздела, полученную из источников, иных чем протокол.

Сведения должны включать:

- исследуемые виды лечения (лекарственные препараты, дозы и процедуры);
- исследуемую популяцию пациентов и их количество, включенное в исследование;
- степень и метод ослепления/маскировки (например, открытое, двойное слепое, простое слепое, ослепление аналитиков и неослепление пациентов и (или) исследователей);

- вид контроля (например, плацебо, отсутствие вмешательства, активный контроль, доза-эффект, исторический) и конфигурацию исследования (параллельная, перекрестная);

- метод распределения по группам лечения (рандомизация, стратификация);
- последовательность и длительность всех этапов исследования, включая предрандомизационный этап и этап после завершения лечения, этап отмены терапии, а также этапы с простым и двойным ослеплением. Необходимо указать момент рандомизации пациентов. Рекомендуется указать дизайн в виде графической схемы, включающей хронологию проведенных оценок (в качестве примера см. Дополнение IIIa и IIIb).

все комитеты по мониторингу безопасности, данных или особые наблюдательные или экспертные комитеты;
любые промежуточные анализы.

6.2.9.2. Обсуждение дизайна исследования, включая выбор группы сравнения

Необходимо обосновать вид выбранного контроля и дизайна исследования. Некоторые аспекты дизайна исследования, нуждающиеся в рассмотрении, представлены ниже.

В целом, выделяют следующие конкурентные контрольные группы (группы сравнения): плацебо-контроль, контроль в виде отсутствия вмешательства, активный контроль, подбор дозы и исторический контроль. В дополнение к разновидности контроля, другими ключевыми особенностями дизайна считаются использование перекрестной конфигурации (схемы) и выбор пациентов с определенными состояниями в анамнезе: например, чувствительностью или резистентностью к определенному лекарственному препарату или группе лекарственных препаратов. Если не применялась рандомизация, необходимо объяснить, какие методы использовались для исключения систематической ошибки отбора (*systematic selection bias*).

Необходимо с позиций изучаемого заболевания или применяемого вида лечения объяснить потенциальные или заранее известные трудности, обусловленные выбранным дизайном исследования или контрольной группой. Так, для перекрестного дизайна, в числе прочих, следует предусмотреть возможность в ходе исследования спонтанного изменения течения заболевания и возникновения эффектов переноса.

Если методом установления эффективности выбрано подтверждение эквивалентности, когда эффективность нового вида лечения не ниже определенного порога по сравнению с признанным видом лечения, необходимо рассмотреть возможные затруднения в связи с выбранным дизайном исследования. В особенности, необходимо обосновать, что выбранный дизайн способен установить различия между эффективной и неэффективной терапией. Для этого рекомендуется проанализировать подобные, ранее проведенные исследования в контексте ключевых особенностей дизайна (выбор пациентов, конечные точки, длительность, доза активного контроля, сопутствующая терапия и т. п.), подтверждающие стойкую способность выявлять превосходство активного контроля над плацебо. Необходимо описать методы выявления различий между эффективной и неэффективной терапией. Например, наличием эффективности можно считать четкое различие (на основании ранее проведенных исследований) между группой лечения и популяцией, не получавшей лекарственный препарат. Мерой эффективности может служить изменение значения показателя от исходного или другой критерий, например, количество выздоровлений или выживаемость. Достижение такого результата будет подтверждать способность исследования установить различия между эффективным и неэффективным лекарственным препаратом. Необходимо также обосновать, что исследование не вышло за границу эквивалентности терапии (часто называемой дельтой).

Ограничения исторического контроля хорошо известны (сложность обеспечения сопоставимости сравниваемых групп, невозможность «ослепления» исследователей, изменение подходов к лечению или течения заболевания, различия, обусловленные эффектом плацебо) и заслуживают особого внимания.

Некоторые другие особенности дизайна исследования также требуют обоснования, в том числе наличие или отсутствие отмывочного периода и длительности периода лечения, что особенно важно для хронических заболеваний. Если это не очевидно, то необходимо также обосновать выбор дозы и интервала дозирования. Например, прием один раз в сутки лекарственного препарата с коротким периодом полувыведения, чей эффект тесно связан с его концентрацией в плазме, обычно не-

эффективен. Если в рамках исследования применяется такой режим дозирования, то его необходимо обосновать, например, тем, что продолжительность фармакодинамического эффекта превышает длительность нахождения действующего вещества в крови. Необходимо описать процедуры, направленные на установление эффекта «ускользания» от действия препарата в конце интервала дозирования, например, определение действия препарата перед приемом очередной дозы. Аналогично в исследовании по подбору дозы с параллельным дизайном необходимо обосновать выбранный диапазон доз.

6.2.3. Выбор популяции исследования

6.2.3.1. Критерии включения

Необходимо описать популяцию пациентов и критерии отбора, использованные для включения их в исследование, и рассмотреть соответствие выбранной популяции целям исследования. Необходимо представить конкретные диагностические критерии и нозологические формы (например, определенная тяжесть или длительность заболевания, результаты определенных исследований, шкал или физикального обследования, определенные особенности анамнеза, включая эффективность или неэффективность предыдущей терапии или другие потенциальные прогностические факторы и любые возрастные, половые или этнические параметры).

Необходимо описать критерии отбора и любые дополнительные условия рандомизации или включения пациента в основной этап исследования. Если есть основания полагать, что могли быть дополнительные критерии включения, не описанные в протоколе, то необходимо рассмотреть возникшие последствия. Например, некоторые исследователи могли исключать (или включать в другие исследования) пациентов с тяжелым течением заболевания или особыми исходными характеристиками.

6.2.3.2. Критерии невключения

Необходимо представить критерии невключения в исследование и обосновать их (например, с позиций безопасности, административных причин или несоответствия условиям исследования). Влияние невключения на обобщаемость результатов исследования необходимо представить в разделе 13 отчета или в обзоре эффективности и безопасности.

6.2.3.3. Критерии исключения из клинической или аналитической части исследования

Необходимо представить заранее определенные причины исключения пациентов из исследования или анализа, а также особенности и длительность наблюдения за такими пациентами после их исключения.

6.3. ЛЕЧЕНИЕ

6.3.1. Назначенное лечение

Для каждой группы и периода исследования необходимо описать назначенные лекарственные препараты, включая диагностические, в том числе указать способ и метод применения, дозу и режим дозирования.

6.3.2. Описание исследуемых лекарственных препаратов

Необходимо кратко описать исследуемые лекарственные препараты (лекарственную форму, дозировку и номера серий). Если применялась более чем одна серия, в приложении 5.17.7 необходимо представить пациентов, получавших различные серии.

Необходимо указать источники получения плацебо или препаратов сравнения. Необходимо описать любые преобразования, которые осуществлялись над препаратами сравнения, а также меры, принятые для сохранения биодоступности неизменной.

Для длительных исследований, в которых изучались лекарственные препараты с коротким сроком годности или неполными данными по стабильности, необходимо описать логистику восстановления запасов препаратов. Необходимо указать, происходило ли истечение срока годности исследуемых лекарственных препаратов, а также обозначить пациентов, принимавших их. Если к условиям хранения предъявлялись особые требования, их необходимо описать.

6.3.3. Метод распределения пациентов по группам лечения

Необходимо описать методы, использованные для распределения пациентов по группам сравнения, например, централизованное распределение, распределение внутри исследовательских центров, адаптивное распределение (т. е. распределение на основании предыдущего распределения или исхода), а также, если использовались в исследовании, стратификацию и блоковое распределение. Необходимо описать все нестандартные процедуры.

В приложении 6.17.8 необходимо представить детальное описание метода рандомизации, включая технику ее проведения, с указанием при необходимости ссылок. В него также необходимо включить таблицу, содержащую рандомизационные коды, идентификационные номера пациентов и назначенное каждому из них лечение. Для многоцентровых исследований такие сведения представляются по каждому центру. Необходимо описать метод генерирования случайных чисел.

Для исследований с историческим контролем необходимо объяснить, на основании чего был выбран конкретный контроль, какие другие исторические группы сравнения рассматривались и как эти сведения сравнивались с выбранным контролем.

6.3.4. Выбор доз в исследовании

Необходимо указать дозы или диапазон доз для каждой группы сравнения, а также описать, на основании чего они были выбраны (например, предыдущий опыт у человека, исследования на животных).

6.3.5. Выбор дозы и режима дозирования для каждого пациента

Для каждого пациента необходимо описать процедуру подбора дозы исследуемого препарата и препарата сравнения. Такие процедуры могут заключаться как в простом случайном выборе фиксированной дозы или режима дозирования, так и особой титрации дозы или детально разработанном механизме отбора, основанном на индивидуальной реакции пациента, например, когда повышение дозы происходит вплоть до максимальной переносимой или определенного результата. Если предусмотрена тактика снижения дозы, ее также необходимо описать.

Необходимо описать режим дозирования (время применения, интервал между применением) и его зависимость от приема пищи, если последнее не предусмотрено, на это необходимо четко указать.

Необходимо описать рекомендации пациентам, как и когда необходимо применять препарат.

6.3.6. Ослепление

Необходимо описать особенности процедур, использованных для ослепления (например, способ маркировки флаконов, маркировку, выявляющую снятие ослепления, список запечатанных кодов/конвертов, технику двойной маскировки (имитации)), включая обстоятельства, при которых снимается ослепление с одного или всех пациентов, например, серьезные нежелательные явления, использованные

процедуры и лица, имевшие доступ к кодам пациентов. Если в рамках исследования некоторые исследователи не были ослеплены (например, чтобы корректировать медикаментозную терапию), необходимо объяснить, каким образом остальные [ослепленные] исследователи были от этого защищены. Необходимо описать меры, принятые для того, чтобы исследуемый лекарственный препарат и плацебо не отличались, а также доказательства того, что они были неотличимы (по внешнему виду, форме, запаху и вкусу). Необходимо описать меры для предотвращения снятия ослепления лабораторными измерениями, если таковые использовались. При наличии комитета по мониторингу данных, имевшего доступ к незамаскированной информации, необходимо описать процедуры, проведенные с целью сохранения маскировки исследования. Необходимо описать процедуры поддержания ослепления при проведении промежуточного анализа.

Необходимо объяснить, почему для снижения субъективности ослепления некоторых или всех наблюдений не требовалось, например, использование сфигмоманометра со случайным нулем (random-zero) устраняет возможную исследовательскую субъективность при интерпретации величины артериального давления, а ленты, полученные при холтеровском мониторинге, зачастую расшифровываются автоматически, что, предположительно, позволяет избежать исследовательской субъективности. Если ослепление было желаемым, но невозможным, необходимо объяснить причины и рассмотреть последствия. В некоторых случаях ослепление проводится, но заранее известно о его несовершенстве вследствие очевидных лекарственных реакций как минимум у части пациентов (сухость во рту, брадикардия, лихорадка, реакции в месте введения, изменение лабораторных показателей). Такого рода проблемы или потенциальные затруднения необходимо заранее выявить и описать, предпринимались ли попытки оценить их величину или решить их (например, некоторые измерения могли проводиться лицами, которые были ограждены от вскрытия ослепления).

6.3.7. Предшествующая и сопутствующая терапии

Необходимо описать, какие лекарственные препараты и процедуры были разрешены до и в ходе исследования, фиксировалось ли и как их применение, и любые другие отдельные правила и меры, затрагивающие разрешенную и запрещенную сопутствующую терапию. Необходимо разъяснить, как разрешенная сопутствующая терапия вследствие лекарственных взаимодействий или в силу прямого воздействия на исследуемые параметры могла повлиять на исходы, а также каким образом разграничивались эффекты сопутствующей и исследуемой терапий.

6.3.8. Приверженность лечению

Необходимо описать меры, принятые для подтверждения и документирования приверженности лечению, например, учет лекарственных препаратов, дневники пациентов, определение содержания лекарственного средства в крови, моче или других биологических жидкостях, мониторинг приема лекарственного препарата.

6.4. ПЕРЕМЕННЫЕ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

6.4.1. Исследуемые параметры эффективности и безопасности, схема исследования

Необходимо описать исследуемые параметры эффективности и безопасности, проводимые лабораторные исследования, их схему (день, время, зависимость от приема пищи, график ключевых измерений по отношению к применению исследуемого лекарственного препарата, например, до приема очередной дозы, через два часа после

приема), методы их измерения и лиц, ответственных за измерения. Необходимо сообщить, были ли изменения в составе персонала, проводящем ключевые измерения.

Рекомендуется представить графическую схему исследования (см. Дополнение III настоящих методических рекомендаций) с указанием частоты и графика измерения параметров эффективности и безопасности; количество визитов и время их проведения или только время их проведения (изолированные сведения о количестве визитов сложно интерпретировать). Необходимо отметить, использовались ли пациентами какие-либо инструкции (например, руководства или дневники).

Необходимо полностью представить любые определения, использованные для описания исхода (например, критерии диагностики острого инфаркта миокарда, определение его локализации, разделение инсульта на тромботический или геморрагический, разграничение транзиторной ишемической атаки и инсульта, установление причины смерти). Необходимо также описать любые технические приемы, использованные для стандартизации или сравнения результатов лабораторных исследований или других клинических измерений (например, ЭКГ, рентгенография грудной клетки), что особенно важно для многоцентровых исследований.

Если кто-то, помимо исследователя, осуществлял оценку клинических исходов (например, спонсор или внешняя комиссия оценивали рентгенограммы или ЭКГ или определяли наличие у пациента инсульта, острого инфаркта или внезапной смерти), таких лиц необходимо открыто идентифицировать. Необходимо полностью описать процедуры, включая способы поддержания ослепления и централизованного проведения измерений и интерпретации их результатов.

Необходимо описать методы сбора данных о нежелательных явлениях (самотекстом; анкета, распрос), а также любые использованные оценочные шкалы и разработанные процедуры последующего наблюдения за нежелательными явлениями или процедуры повторного применения препарата.

Необходимо описать любой способ оценки нежелательных явлений исследователем, спонсором или внешней комиссией (например, градацию степени тяжести или шкалу причинно-следственной связи). Необходимо представить критерии такой оценки и четко указать стороны, ответственные за ее проведение. Если эффективность или безопасность оценивались по категориальной или числовой шкале и т. п., необходимо представить критерии присвоения значений каждому делению шкалы (например, определения делений шкалы). Для многоцентровых исследований указать, каким образом осуществлялась стандартизация методов.

6.4.2. Обоснованность выбранных исследуемых параметров

Если любая из оценок эффективности или безопасности были нестандартными, то есть не являлись широко используемыми и не были общепризнанными в качестве надежных, точных и уместных (по способности выявлять различия между эффективными и неэффективными средствами), их надежность, точность и уместность необходимо документально подтвердить. Рекомендуется описать рассмотренные, но отклоненные альтернативы.

Необходимо обосновать использование в качестве конечной точки исследования суррогатную конечную точку (лабораторный или физикальный показатель или признак, не являющийся прямой мерой клинической пользы), например, эталонными клиническими данными, публикациями, методическими рекомендациями или предшествующими действиями уполномоченного органа.

6.4.3. Первичные параметры эффективности

Необходимо подробно перечислить первичные показатели и конечные точки, использованные для установления эффективности. Несмотря на то, что ключевые показатели эффективности могут казаться очевидными, при наличии множества

переменных или при их повторном измерении в протоколе необходимо указать первичные (с обоснованием их выбора) или определить набор значимых параметров или другой метод группировки информации, который можно интерпретировать как показатель эффективности. Если первичные показатели в протоколе не указаны, то в отчете об исследовании необходимо представить объяснения, как эти ключевые показатели были отобраны (например, на основании публикаций, методических рекомендаций или предшествующими действия уполномоченного органа) и когда они были обнаружены (то есть до или после завершения исследования и снятия ослепления). Необходимо указать, был ли порог эффективности описан в протоколе.

6.4.4. Определение концентрации лекарственного препарата

Необходимо описать измеряемые концентрации лекарственного препарата, время и периоды отбора образцов по отношению к его применению. Необходимо также описать любую взаимосвязь между применением лекарственного препарата и временем отбора образцов, с одной стороны, и приемом пищи, положением тела и возможными эффектами сопутствующей медикаментозной терапии, приемом алкоголя, употреблением кофеина или курением, с другой. С целью методологической детализации необходимо описать исследованную биологическую жидкость, способ обращения с ее образцами и методику измерения с учетом опубликованной и (или) внутренней документации по валидации аналитической методики. Если для оценки фармакокинетики считаются важными и другие параметры (например, растворимые циркулирующие рецепторы, функция почек или печени), необходимо описать схему и методы их определения.

6.5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРЕДСТАВЛЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Необходимо кратко описать систему обеспечения и контроля качества, внедренную для гарантии качества полученных данных. Если таковая не использовалась, на это необходимо открыто указать. В приложении 5.17.11 необходимо представить документацию по стандартизации методов и обеспечения качества процедур между лабораториями, если таковая использовалась.

Необходимо описать все меры, принятые в исследовательском центре или централизованно с целью стандартизации терминологии и сбора точных, сопоставимых, полных и надежных данных, как то обучающие семинары, мониторинг исследователей персоналом спонсора, руководства по проведению исследования, верификация данных, перекрестные проверки, использование централизованной лаборатории для определенных исследований, централизованной интерпретации ЭКГ или аудит данных. Необходимо описать мероприятия по подготовке исследователей и стандартизации проведения, как то собрание исследователей и др.

Если спонсором использовались независимые внутренние или внешние процедуры аудита, их необходимо кратко описать в настоящем разделе и подробно в приложении 5.17.9; при наличии сертификатов аудита, их необходимо представить в том же приложении.

6.5.1. Статистические методы, указанные в протоколе, и определение размера выборки

6.5.1.1. Статистический план и план анализа

В протоколе необходимо описать план статистического анализа и любые его изменения, осуществленные до получения данных об исходах. В настоящем разделе необходимо сделать упор на запланированных анализах, сравнениях и статистиче-

ских тестах, а не на реально использованных. Необходимо обозначить, проводились ли измерения ключевых показателей более одного раза, перечислить конкретные измерения (например, среднее нескольких измерений в течение всего исследования, значения в определенные временные точки, значения только для завершивших исследование субъектов или значения, зарегистрированные в конце терапии), запланированные как основа для сравнений между исследуемым лекарственным препаратом и контролем. Сходным образом при наличии более одного аналитического подхода, например, изменение от исходного значения, анализ наклона кривых, анализ таблиц смертности, необходимо обозначить запланированный подход. Также необходимо указать, была ли предусмотрена в рамках первичного анализа поправка на ковариаты.

Необходимо описать, были ли запланированы основания для исключения из анализа пациентов с собранными данными. Необходимо указать, были ли предусмотрены подгруппы, чьи результаты анализировались отдельно. Если при анализе результатов использовались категориальные шкалы (глобальные оценочные шкалы, степени тяжести, результаты определенной величины), их необходимо четко определить.

Необходимо описать запланированный мониторинг результатов исследований. Если исследованием был предусмотрен комитет по мониторингу данных, подконтрольный или неподконтрольный спонсору, необходимо описать его состав и операционные процедуры, а также процедуры, обеспечивающие ослепление исследования. Необходимо описать частоту и суть любого запланированного промежуточного анализа, любые оговоренные обстоятельства, в силу которых исследование должно быть прекращено, и любые вносимые по результатам промежуточного анализа статистические коррективы.

6.5.1.2. Определение размера выборки

Необходимо представить запланированный размер выборки и способ его вычисления, как то статистические расчеты или практические ограничения. Наряду с методами расчета размера выборки необходимо представить обоснование расчетов или ссылки на такое обоснование. Необходимо представить оценки, использованные в расчетах, и объяснения, как эти оценки были получены. В исследованиях, направленных на демонстрацию различий между методами лечения, необходимо оговорить величину выявляемой разницы. В исследованиях с положительным контролем, направленных на подтверждение не меньшей эффективности по сравнению со стандартной терапией, определение размера выборки должно включать разницу между сравниваемыми методами, которая считается неприемлемо большой и может быть исключена в рамках запланированного исследования.

6.6. ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ ЗАПЛАНИРОВАННОМ АНАЛИЗЕ

Необходимо описать любые изменения в проведении исследования или запланированном анализе (например, исключение одной из групп, изменение критериев включения или режима дозирования, корректировка размера выборки и др.), внесенные после начала исследования. Независимо от того, является ли изменение формальной поправкой к протоколу или нет (изменение состава персонала не требует внесения поправок), необходимо описать время и причины изменений; процедуры, использованные для принятия решения о внесении изменений; лиц или группу лиц, ответственных за изменения; суть и содержание доступных данных (с указанием лиц, имеющих допуск к таким данным), при которых были внесены поправки. Любые возможные последствия внесенных изменений, влияющие на интерпретацию

результатов исследования, необходимо кратко описать в настоящем разделе, более подробные сведения необходимо представить в соответствующих разделах отчета. В каждом разделе отчета необходимо четко разграничить условия (процедуры), запланированные протоколом и поправками или дополнениями к нему. В целом считается, что изменения в планируемом анализе, внесенные до снятия ослепления мало влияют на интерпретацию результатов исследования. Поэтому критически важно, чтобы время внесения изменений было четко указано по отношению к моменту снятия ослепления и доступности результатов исследования.

6.7. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

6.7.1. Распределение пациентов

Используя рисунки или таблицы, в отчете необходимо представить четкие сведения обо всех пациентах, включенных в исследование. Необходимо указать количество рандомизированных пациентов, количество пациентов, включенных в каждый этап исследования (или по каждой неделе/месяцу исследования) и завершивших его; а также причины всех пострандомизационных исключений из исследования, сгруппированных по группе лечения и основной причине исключения (невозможность последующего наблюдения вследствие потери контакта с пациентом, нежелательное явление, низкая приверженность и так далее). Также, если это поможет правильно подобрать популяцию пациентов для последующего начала лечения, может иметь значение количество пациентов, подвергнутых скринингу с целью включения в исследование, и нарушение правил исключения пациентов во время скрининга. В таких случаях рекомендуется представить блок-схему (в качестве примера см. Дополнения IVa и IVb настоящего руководства). Необходимо четко указать, осуществлялось ли наблюдение за пациентами в течение исследования, даже если лечение было отменено.

В приложении 6.18.1 необходимо представить список всех пациентов, прекративших участие в исследовании после их включения, распределенных по исследовательским центрам и группам лечения, с указанием идентификационных данных пациента, причину исключения, вид лечения (лекарственный препарат и его дозу), кумулятивную дозу (при необходимости) и длительность лечения до исключения. Необходимо указать, было ли снято ослепление с пациента в момент его исключения. Рекомендуется представить дополнительную информацию, как то: важные демографические характеристики (например, возраст, пол, раса), сопутствующая терапия и значения основных переменных ответа на лечение в момент прекращения. Пример такого списка представлен в Дополнении V.

6.7.2. Отклонения от протокола

Необходимо описать все важные отклонения, затрагивающие критерии включения и невключения, проведение исследования, ведение пациентов и оценку их состояния.

В основной части отчета необходимо должным образом обобщить отклонения от протокола по исследовательским центрам и сгруппировать по категориям, например:

- пациенты, вошедшие в исследование, несмотря на то что они не попадали под критерии включения;

- пациенты, у которых в течение исследования возникли критерии исключения, но они не были исключены;

- пациенты, получавшие ошибочное лечение или неправильную дозу;

- пациенты, получавшие запрещенную сопутствующую терапию.

Сведения о пациентах, отклонившихся от протокола, необходимо представить в приложении 6.18.2, распределив их для многоцентровых исследований по исследовательским центрам.

6.8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

6.8.1. Совокупности данных, подлежащие анализу

Необходимо точно указать, какие именно пациенты были включены в каждый анализ эффективности, например, все пациенты, получившие любой из исследуемых препаратов; все пациенты с любыми данными по эффективности или с определенным минимальным количеством наблюдений; пациенты, завершившие исследование; все пациенты, наблюдавшиеся в определенный промежуток времени; пациенты с определенной степенью приверженности и так далее. Необходимо ясно указать, если это не описано в протоколе исследования, когда (по отношению к снятию ослепления) и как были сформированы критерии включения и невключения для проанализированных совокупностей данных. В целом, даже если первичный анализ, предлагаемый заявителем, основан на ограниченном количестве пациентов, необходимо предпринять попытку установления эффективности с помощью дополнительного анализа с использованием данных всех рандомизированных (или включенных иным образом) пациентов с любым объемом данных.

В приложении 6.18.3 необходимо представить табличный список всех пациентов, визитов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности (в качестве примера см. Дополнение VI настоящих методических рекомендаций). Причины исключения также должны быть проанализированы для всей группы лечения в динамике (в качестве примера см. Дополнение VII настоящих методических рекомендаций).

6.8.1.1. Демографические и другие исходные характеристики

В настоящем разделе необходимо представить групповые данные по важнейшим демографическим и исходным характеристикам пациентов, а также другие факторы, возникшие в ходе исследования, которые могли повлиять на исходы; в разделе 6.15.1 необходимо представить сопоставимость групп лечения по всем имеющим значение характеристикам с использованием таблиц и графиков. Сначала необходимо описать данные для пациентов, включенных в группы «все пациенты с данными». Далее могут следовать данные по другим группам, включенным в основные анализы, как то анализ «по протоколу» и другие, например, группы, отобранные по приверженности к лечению, сопутствующему заболеванию/лечению или демографическим/исходным характеристикам. При использовании таких групп, необходимо представить данные по дополняющим их исключенным группам. В многоцентровых исследованиях сопоставимость, по возможности, необходимо оценить как внутри центра, так и между центрами.

Необходимо представить диаграмму, отражающую взаимосвязь между всей выборкой и каждой анализируемой группой.

Важнейшие переменные зависят от природы заболевания и требований протокола, но к ним обычно относят:

демографические переменные:

возраст,

пол,

раса;

факторы заболевания:

особые критерии включения (если они не унифицированы), длительность, стадия и тяжесть заболевания и другие виды клинических классификаций и группировки, которые часто используются или имеют прогностическую значимость;

исходные значения основных клинических измерений, проведенных в ходе исследования и принятых как важные показатели прогноза или ответа на лечение;

сопутствующие заболевания в начале исследования, как то: почечная недостаточность, сахарный диабет, сердечная недостаточность;

значимые заболевания в анамнезе;

значимая ранее проводимая терапия заболевания, для лечения которого проводится настоящее исследование;

проводимая сопутствующая терапия, даже при изменении режима дозирования в ходе исследования, включая гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию; прекращенное или измененное лечение вследствие начала исследования.

прочие факторы, которые могут повлиять на ответ на лечение (например, масса тела, рениновый статус, содержание антител, метаболический статус);

прочие, вероятно, значимые переменные (например, курение, потребление алкоголя, особые диеты) и, для женщин, менструальный статус и дата последних менструаций (если уместно для данного исследования).

В дополнение к таблицам и графикам с данными по указанным исходным переменным, в приложении 6.18.4 необходимо представить табличные данные по имеющим значимость индивидуальным демографическим и исходным характеристикам, включая лабораторные показатели и все сопутствующие лекарственные препараты по каждому рандомизированному пациенту (по видам лечения, а для многоцентровых исследований и по центрам). Несмотря на то, что некоторые уполномоченные органы запрашивают все исходные данные в виде таблиц, в приложении к отчету об исследовании необходимо указать только сведения, имеющие наибольшую значимость, как правило, это переменные, перечисленные выше.

6.8.1.2. Измерение приверженности лечению

В приложении 6.18.5 необходимо обобщить, проанализировать по группам лечения и временным интервалам и представить в табличном виде любые измерения приверженности отдельного пациента к исследуемому режиму терапии и определения концентрации лекарственного препарата в жидкостях организма.

6.9. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СВОДНЫЕ ТАБЛИЦЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СВЕДЕНИЙ О ПАЦИЕНТАХ

6.9.1. Анализ эффективности

Необходимо сравнить все группы лечения по всем важным показателям эффективности (изученным первичным и вторичным конечным точкам, любым фармакодинамическим конечным точкам), а также оценке ожидаемой пользы к возможному риску для каждого пациента, если таковая осуществлялась. В целом, в исследованиях, направленных на установление эффективности, необходимо представить результаты всех запланированных в протоколе анализов и анализа, включающего всех пациентов с исследуемыми данными. В анализе необходимо отразить величину (точечная оценка) различий между группами лечения, связанный с ней доверительный интервал и результаты тестирования гипотезы, если таковая выдвигалась.

Анализы, основанные на непрерывных (например, среднее артериальное давление и балл по шкале депрессии) и категориальных переменных (например, купирование инфекции), могут быть одинаково правомочны. Как правило, оба из них необходимо представить, если они планировались и по ним имеются доступные данные. Если категории были разработаны впервые (то есть, не включены в статистический план), необходимо объяснить предпосылки их создания. Даже если основное внимание уделяется одной переменной (например, в исследовании по артериальному давлению таковой может быть величина артериального давления в положении «лежа на спине» на неделе x), необходимо, как минимум кратко, оценить и другие важные параметры (например, артериальное давление в положении «стоя» и в других временных точках). К тому же, по возможности, необходимо описать динамику

ответа на лечение во времени. Для многоцентровых исследований, при необходимости, с целью представления ясной картины по каждому центру, особенно крупному, по важным переменным необходимо представить данные и результаты анализа по каждому центру.

Если важные измерения или оценки исходов эффективности или безопасности осуществлялись более чем одной стороной (например, и исследователь, и комиссия экспертов могла высказать мнение о наличии или отсутствии у пациента острого инфаркта миокарда), необходимо отразить итоговые различия в оценках с указанием каждого пациента с несогласующимися оценками. В каждом анализе необходимо четко описать способ оценки.

Во многих случаях трудно провести границу между показателями эффективности и безопасности (например, летальные исходы в исследовании смертельного заболевания). Большинство из ниже описываемых принципов необходимо применять и при оценке важных показателей безопасности.

6.9.2. Статистические/аналитические результаты

Для экспертов по клинической и статистической частям исследования в отчете необходимо описать статистический анализ; в приложении 6.17.10 необходимо представить детализированную документацию по статистическим методам (см. Дополнение IX). Необходимо описать важные элементы анализа, включая использованные методы, поправки на демографические и исходные характеристики или сопутствующую терапию, обращение с выбываниями и отсутствующими данными, поправки на множественные сравнения, особые анализы для многоцентровых исследований и поправки на промежуточный анализ. Необходимо представить сведения о любых изменениях в анализе, произведенных после снятия ослепления.

В дополнение к общему обсуждению необходимо рассмотреть следующие вопросы (если они применимы):

6.9.2.1. Поправка на ковариаты

В отчете необходимо представить объяснения выбора и поправок на демографические и исходные характеристики, сопутствующую терапию и любые другие ковариаты или прогностические факторы, а методы осуществления поправок, результаты анализов и вспомогательные сведения (например, ковариационный анализ, значения регрессии Кокса) необходимо включить в детализированную документацию по статистическим методам. Если ковариаты или методы, использованные в данных анализах, отличаются от запланированных в протоколе, необходимо объяснить имеющиеся различия и, по возможности и необходимости, представить результаты запланированных анализов. Не являясь частью отдельного отчета об исследовании, сравнение поправок на ковариаты и прогностических факторов между отдельными исследованиями может быть информативным в резюме по данным клинической эффективности.

6.9.2.2. Обращение с выбываниями или отсутствующими данными

Существует несколько факторов, которые могут повлиять на частоту выбываний. К ним относятся: длительность исследования, природа заболевания, эффективность и токсичность исследуемого лекарственного препарата и другие факторы, не относящиеся к терапии. Игнорирование пациентов, выбывших из исследования и построение выводов исключительно на пациентах, завершивших исследование, может привести к неправильным выводам. Однако большой объем выбываний, даже включенных в анализ, может ввести в заблуждение, особенно если в одной из групп сравнения было много ранних выбываний или причины выбывания обусловлены ле-

чением или его исходами. Несмотря на то, что влияние ранних выбываний и в некоторых случаях даже суть ошибки бывает трудно установить, возможное их влияние необходимо рассмотреть как можно полнее. Рекомендуется изучить наблюдавшиеся случаи в различные временные точки или, если выбывания были достаточно частыми, сконцентрироваться на анализах в точке, когда большинство пациентов все еще находились под наблюдением и когда проявился полный эффект лекарственного препарата. Для оценки такой неполной совокупности данных рекомендуется использовать моделирование.

Необходимо оценить результаты клинического исследования не только для подгруппы пациентов, завершивших исследования, но и для всей рандомизированной популяции пациентов или, как минимум, для той ее части, в отношении которой осуществлялись хоть какие-то измерения. При анализе влияния выбываний следует учитывать и сравнивать несколько факторов исследуемых групп: причины выбывания, время до выбывания, доля выбывших в исследуемых группах в различные промежутки времени.

Необходимо описать процедуры обращения с отсутствующими данными, например, использование ожидаемых или производных данных. Необходимо представить детальное объяснение, как такие оценки или производные были получены и на каких допущениях они основаны.

6.9.2.3. Промежуточный анализ и мониторинг данных

Процесс рассмотрения и анализа данных, полученных в рамках клинического исследования (формально или неформально) может вводить систематические ошибки и (или) увеличивать ошибку I рода. Поэтому необходимо полностью описать все промежуточные анализы, формальные или неформальные, запланированные или ситуативные, осуществлявшиеся любой стороной исследования, представителями спонсора или комиссией по мониторингу данных, даже если группы лечения не были идентифицированы. Следует учитывать необходимость введения статистических поправок вследствие таких анализов. Необходимо описать любые инструкции или процедуры, использованные для проведения таких анализов. Протоколы заседаний любой комиссии по мониторингу данных или отчеты по рассмотренным на таких заседаниях данным, особенно если заседания привели к изменениям в протоколе или досрочному прекращению исследования, могут оказаться полезными и должны быть представлены в приложении 6.17.10. Необходимо описать мониторинг данных, осуществляемый без вскрытия кодов, даже если считается, что такого рода мониторинг не увеличивает ошибку I рода.

6.9.2.4. Многоцентровые исследования

Многоцентровое исследование — это исследование, проводимое по единому протоколу, включающее несколько исследовательских центров (например, клиник, поликлиник, больниц), при котором собранные данные будут анализироваться как единое целое (в отличие от последующего решения совместить данные или результаты отдельных исследований). Необходимо представить результаты по каждому центру; однако, по возможности, например, когда в центрах удовлетворительное количество пациентов с целью повышения ценности такого анализа, необходимо установить наличие качественной или количественной взаимосвязи между исследуемыми группами, принадлежащими разным центрам. Необходимо описать и объяснить любые резко отклоняющиеся или противоположные результаты между центрами, принимая такую возможность как различия в проведении исследования, характеристиках пациентов или клинических базах. Сравнение групп должно включать анализы, которые позволяют выявить различия между центрами в отношении ответа на лечение. По возможности, необходимо представить демографические, исходные и

итоговые (результат изменения исходных) данные, а также данные эффективности, по каждому центру, даже если комбинированный анализ является первичным.

6.9.2.5. Множественные сравнения/Множественность

По мере увеличения количества проведенных тестов на значимость (количества сравнений), увеличивается число ложноположительных результатов. Если имелась более чем одна первичная конечная точка (переменная исхода), более чем один анализ конкретной конечной точки или если было множество исследуемых групп или подгрупп обследованных пациентов, в статистическом анализе необходимо отразить эту множественность и либо представить статистическую поправку для предотвращения увеличения ошибки I рода, либо привести объяснения, почему такая поправка не была предусмотрена.

6.9.2.6. Использование подгруппы пациентов, у которых показана эффективность

Необходимо уделить особое внимание влиянию выбывших из анализа пациентов с имеющимися данными вследствие низкой приверженности, пропуска визитов, несоответствия требованиям исследования или по любым другим причинам. Как указано выше, для всех исследований, целью которых является установление эффективности, необходимо провести анализ, используя все имеющиеся данные, даже если такой анализ не предусмотрен заявителем в качестве первичного. В целом, рекомендуется подтвердить надежность основных выводов исследования на примере альтернативной анализируемой популяции пациентов. Любые значительные расхождения, возникающие вследствие изменения популяции пациентов для анализа, должны стать предметом подробного обсуждения.

6.9.2.7. Исследования эквивалентности с активным контролем

Если исследование с активным контролем направлено на подтверждение эквивалентности (то есть отсутствие заранее оговоренной величины различий) между исследуемым лекарственным препаратом и активным контролем/лекарственным препаратом сравнения, в анализе необходимо отразить доверительный интервал для этого сравнения между двумя лекарственными препаратами по важнейшим конечным точкам и отношение этого интервала к заранее оговоренной степени меньшей эффективности (безопасности), которая считается неприемлемой (основные условия использования активного контроля в исследованиях эквивалентности представлены в разделе 6.2.9.2).

6.9.2.8. Изучение подгрупп

Если позволяет размер исследования, необходимо изучить подгруппы, сформированные по важным демографическим и исходным характеристикам, на предмет неожиданно высоких или низких ответов и представить соответствующие результаты, например, сравнение влияния возраста, пола или расы, степени тяжести заболевания или прогностических факторов, анамнеза предыдущего лечения лекарственными препаратами того же класса и т.д. Если выдвигалась гипотеза о наличии различий между некоторыми подгруппами, гипотеза и ее проверка должны быть частью статистического анализа.

6.9.3. Сводные таблицы данных индивидуальных ответов

В дополнение к таблицам и графикам данных по группам в таблицах необходимо представить сведения об индивидуальных ответах и прочую имеющую значимость для исследования информацию. Некоторые уполномоченные органы могут требовать данные по всем пациентам в виде архивных таблиц по каждому пациенту. Тре-

бования к содержанию отчета могут варьировать от исследования к исследованию и от одного класса лекарственных препаратов к другому, поэтому заявитель обязан определить, по возможности, после консультации с регуляторным ведомством, что именно включить в приложение отчета об исследовании. В отчете об исследовании необходимо отразить, какие данные включены в качестве приложения, что представлено в более подробных архивных таблицах по отдельному пациенту, требуемых регуляторным ведомством, и что доступно по запросу.

В контролируемых исследованиях, в которых важнейшие измерения и оценки эффективности (например, посевы крови и мочи, функциональные исследования легких, частота приступов стенокардии или общие оценки) периодически повторяются, перечни данных для каждого пациента, прилагаемых к отчету, должны включать: идентификатор пациента, все измеренные и наблюдавшиеся значения важнейших показателей, включая исходные, с указанием времени проведения (например, день терапии и время суток, если это имеет значение) измерений, лекарственный препарат/дозу (при необходимости в мг/кг), любые определения приверженности и любую сопутствующую терапию на момент определения (оценки) или близкий к нему промежуток времени. Если помимо повторных оценок в исследовании проводились сравнения ответивших и не ответивших на лечение пациентов (бактериологическое излечение или неудача), их необходимо описать. В дополнение к описанию важнейших измерений в таблицах необходимо указать сведения о том, был ли пациент включен в анализ эффективности (и в который из них, если их было несколько); представить информацию о приверженности пациента к лечению, если таковая собиралась; и ссылку на соответствующие индивидуальные регистрационные карты, если таковые включены в отчет. Также полезна важная исходная информация, как то пол, возраст, масса тела, исследуемое заболевание (если в исследование включены пациенты с различными заболеваниями), его стадия и тяжесть. При оценке эффективности исходные значения важнейших измерений обычно указываются в качестве нулевых.

Описанные табличные данные необходимо представить в приложении 6.18.6 отчета об исследовании, вместо того, чтобы включать туда более объемные таблицы по индивидуальным регистрационным картам, требуемым некоторыми регуляторными ведомствами, так как они представляют собой базовые данные по эффективности, на основании которых строятся обобщенные таблицы. Однако такого рода громоздкие таблицы могут быть неудобны при проведении экспертизы, и ожидается, что имеющие практический интерес данные будут представлены. Например, если сообщается о проведении множества измерений, таблицы отдельных пациентов с важнейшими измерениями будут полезны для контроля индивидуальных результатов исследования, в которых ответ каждого пациента обобщен в одной строке или небольшом количестве строк.

6.9.4. Взаимосвязь между дозой лекарственного препарата, его концентрацией и ответом

Если доза у каждого пациента может варьировать, необходимо описать фактически полученные пациентом дозы и отразить в табличных данных все величины доз, назначенные в рамках исследования. Несмотря на то, что в исследованиях, не направленных на изучение взаимосвязи доза–эффект, возможность выявить взаимосвязь между дозой и эффектом ограничена, необходимо проанализировать доступные данные на предмет наличия такой взаимосвязи. При изучении влияния доза–эффект рекомендуется вычислить ее величину в мг/кг массы тела или мг/м² площади поверхности тела.

Сведения о концентрации лекарственного средства, при их наличии, необходимо отразить в табличных данных (приложение 6.18.5), включая указание фармакокинетических параметров и, по возможности, во взаимосвязи с клиническим ответом.

Более подробные принципы дизайна и анализа исследований, направленных на выявление влияния дозы на эффект или концентрации на эффект представлены в методических рекомендациях по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов.

6.9.5. Лекарственные взаимодействия и влияние сопутствующих заболеваний

Необходимо указать на наличие любой предполагаемой взаимосвязи между ответом и сопутствующей терапией или предыдущими или текущими сопутствующими заболеваниями.

6.9.6. Представление данных по каждому пациенту

Несмотря на то, что данные по каждому пациенту обычно отражаются в таблицах, в некоторых случаях рекомендуется составлять профили отдельных пациентов в других форматах, например, в виде графиков. Это, например, может определить значение конкретного параметра(ов) во времени, дозу лекарственного препарата за тот же период и время наступления определенных явлений (например, нежелательных явлений или смены сопутствующей терапии). Если в основном анализе использованы усредненные групповые данные, то такого рода «извлечение индивидуальных данных» имеет небольшое значение; однако если индивидуальные ответы являются важной частью анализа, такие данные могут быть полезны.

6.9.7. Заключение об эффективности

Необходимо как можно полнее представить важные выводы об эффективности, включая описание первичных и вторичных конечных точек, с использованием запланированных и альтернативных статистических подходов и результатов поискового анализа.

6.10. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Анализ данных безопасности можно провести на трех уровнях. На первом, с целью определения степени безопасности, которую можно оценить в рамках исследования, необходимо изучить величину воздействия (доза, длительность, количество пациентов). На втором необходимо указать нежелательные явления, изменения лабораторных показателей и тому подобное, сгруппированные по какому-либо внятому признаку, между сравниваемыми группами и проанализированные, при необходимости, с учетом факторов, которые могут повлиять на частоту нежелательных реакций/явлений, как то временная зависимость, взаимосвязь с демографическими характеристиками, дозой или концентрацией лекарственного средства и так далее. Наконец, необходимо указать серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления, обычно с тщательным обследованием пациентов, которые досрочно прекратили участие в исследовании вследствие нежелательных явлений, независимо от того, были ли они обусловлены приемом лекарственного препарата или нет, или скончались.

В руководстве ICH «Управление данными клинической безопасности, определения и стандарты сопроводительного отчета» содержится следующее определение серьезных нежелательных явлений: «серьезное нежелательное явление» (опыт) или реакция — это любое неблагоприятное медицинское событие, которое независимо от дозы приводит к смерти, является угрожающим жизни, требует госпитализации или ее продления, приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности/инвалидности или врожденным аномалиям/порокам развития.

В целях настоящей главы под «прочими значимыми нежелательными явлениями» подразумеваются выраженные гематологические и другие лабораторные нару-

шения и любые нежелательные явления, которые приводят к вмешательству, включая отмену лекарственной терапии, снижение дозы или назначение дополнительной терапии.

В последующих разделах необходимо проанализировать и представить следующие сведения:

обобщенные данные с использованием таблиц и графиков, представляемых в основной части отчета;

перечни данных по отдельным пациентам;

комментарии к явлениям, представляющим особый интерес.

Во всех таблицах и анализах необходимо представить сведения о явлениях, обусловленных исследуемым лекарственным препаратом или контролем.

6.10.1. Степень воздействия

Необходимо охарактеризовать степень воздействия исследуемого лекарственного препарата, а также активного контроля и плацебо, с указанием количества пациентов, подвергшихся воздействию, длительности воздействия и воздействующей дозы.

Длительность. Длительность воздействия (экспозиции) какой-либо дозы может быть выражена медианой или средним, однако также рекомендуется указать количество пациентов, подвергшихся воздействию за определенный промежуток времени, например, один день и менее, от двух дней до одной недели, от одной недели до одного месяца, от одного до шести месяцев и так далее. Количество пациентов, подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата, необходимо распределить по возрасту, полу, расовой принадлежности и другим имеющим значение параметрам, как то заболевание (если в исследование включены пациенты с различными заболеваниями), его тяжесть, сопутствующая патология.

Доза. Необходимо представить среднее или медиану использованной в исследовании дозы и количество пациентов, которым она была назначена; дозу, воздействию которой пациенты подвергались наиболее длительно или среднюю суточную дозу. Зачастую рекомендуется представить комбинированную информацию доза–длительность, как то: количество пациентов, наиболее часто подвергавшихся воздействию используемой дозой в течение заданного периода времени, максимальной дозе, максимально рекомендуемой дозе и так далее. В некоторых случаях важна кумулятивная доза. Величину дозы в зависимости от обстоятельств можно выразить в виде фактической суточной дозы, в мг/кг или в мг/м². Всех пациентов, подвергшихся воздействию различными дозами, необходимо сгруппировать по возрасту, полу, расовой принадлежности и другим имеющим значение параметрам.

Концентрация лекарственного препарата. При наличии данных о концентрации лекарственного препарата (например, концентрация во время определенного явления, максимальная плазменная концентрация, площадь под кривой «концентрация–время») последняя может оказаться полезной для выявления связи между нежелательным явлением или изменением лабораторных показателей и применением исследуемого лекарственного препарата у отдельных пациентов (приложение 6.18.5).

Предполагается, что все пациенты, вошедшие в исследование и получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, будут включены в анализ безопасности, если это условие не выполняется, необходимо представить соответствующие объяснения.

6.10.2. Нежелательные явления

6.10.2.1. Краткое резюме по нежелательным явлениям

Необходимо представить краткое резюме по всем нежелательным явлениям (НЯ), зарегистрированным в ходе исследования (с представлением в других разделах детализированных таблиц и анализов). В таких таблицах и анализах необходимо

отразить явления, обусловленные как исследуемым лекарственным препаратом, так и контролем.

6.10.2.2. Представление данных о нежелательных явлениях

В сводных таблицах (раздел 6.15.4) необходимо отразить все нежелательные явления, возникшие после начала применения исследуемых лекарственных препаратов (включая явления, скорее всего, обусловленные самим заболеванием или сопутствующей патологией, если только с регуляторным ведомством заранее не было достигнуто соглашения об отнесении оговоренных явлений к обусловленным заболеваниям). Таблицы должны включать сведения об изменении витальных параметров и любые изменения лабораторных показателей, которые рассматриваются как серьезные нежелательные явления или прочие значимые нежелательные явления.

В большинстве случаев в таких таблицах рекомендуется отразить «признаки и симптомы, возникшие в ходе лечения» (ПСВЛ) — это такие признаки и симптомы, которые не были зарегистрированы до начала исследования или которые усугубились в течение исследования, если они имели место до его начала.

В таблице необходимо перечислить все нежелательные явления, количество пациентов в каждой группе лечения, в которой возникли нежелательные явления, и частоту их возникновения. Если лечение носит циклический характер, например, противоопухолевая химиотерапия, то такие результаты рекомендуется представить для каждого цикла отдельно. Нежелательные явления необходимо сгруппировать по системам органов. Затем, если используется система градации степени тяжести (например, легкая, средней степени, тяжелая), то каждое явление допускается охарактеризовать с этой точки зрения. В таблицах также допускается распределить нежелательные явления по степени причинно-следственной связи, например, возможно обусловлены и не обусловлены или использовать другую шкалу, как то не связаны или возможно, вероятно, определено связаны. Даже при использовании оценки причинно-следственной связи в таблицы необходимо включить все нежелательные явления, вне зависимости от степени взаимосвязи с принимаемым лекарственным препаратом, включая явления, которые считаются проявлением интеркуррентных заболеваний. Последующие анализы исследования или сводной базы данных безопасности могут помочь выявить нежелательные явления, которые обусловлены или не обусловлены исследуемым лекарственным препаратом. Поэтому для анализа и оценки данных таких таблиц важно установить каждого пациента, у которого возникло рассматриваемое нежелательное явление. Ниже представлен пример такой таблицы.

Таблица 1

	Легкие НЯ		Средней степени НЯ		Тяжелые НЯ		Итого		Всего С+НС
	Связаны*	НС*	Связаны	НС	Связаны	НС	Связаны	НС	
Орган системы А									
Явление 1	6 (12 %) N11**	2 (4%) N21 N22	3 (6 %) N31 N32 N33	1 (2 %) N41	3 (6 %) N51 N52 N53	1 (2 %) N61	12 (24 %)	4 (8 %)	
Явление 2									

* НС — «не связаны»: градация «связаны» может быть расширена, как то определено, возможно, вероятно.

** Идентификационный номер пациента.

В дополнение к таким полным таблицам, в основной части отчета необходимо представить дополнительную сводную таблицу, в которой сравнивались бы исследуемая и контрольная группы, без указания идентификационных номеров пациентов, ограничивающуюся частыми нежелательными явлениями (например, теми, которые возникали не менее чем у 1 % пациентов группы).

Чтобы установить истинную частоту нежелательных явлений, при их описании необходимо не только отразить оригинальное определение, данное исследователем, но и попытаться сгруппировать взаимосвязанные явления (т. е. явления, которые, возможно, представляют собой один и тот же феномен). Одним из способов является использование стандартного словаря нежелательных реакций/явлений.

6.10.2.3. Анализ нежелательных явлений

Базовые сведения о частоте нежелательных явлений, описанные в разделе 6.10.3.2 (и представленные в разделе 6.15.4) отчета, необходимо использовать для сравнения исследуемой группы и группы контроля. Для такого анализа рекомендуется объединить все явления, независимо от тяжести и причинно-следственной обусловленности, с целью более простого параллельного сопоставления сравниваемых групп. К тому же, несмотря на то, что обычно такое осуществляют при целостном анализе безопасности, если позволяют размер исследования и его дизайн, рекомендуется изучить более частые нежелательные явления, которые подозреваются как обусловленные лечением, на предмет их возникновения в зависимости дозы (в том числе в мг/кг или мг/м²); режима дозирования; длительности лечения; общей дозы; демографических характеристик, как то: возраст, пол, раса; прочих исходных признаков (например, функция почек); исходов эффективности и концентрации лекарственного препарата. Также рекомендуется изучить время возникновения нежелательных явлений и их длительность. Основываясь на результатах исследований или фармакологических свойствах исследуемого лекарственного препарата, дополнительно допускается проводить ряд других анализов.

Проведение тщательной статистической оценки каждого нежелательного явления не требуется. При первичном представлении и изучении данных можно выявить, что значительная часть явлений не обусловлена демографическими и прочими исходными параметрами. Если исследование маленькое, а количество явлений относительно небольшое, бывает достаточным ограничиться анализом сравнения групп лечения и контроля.

При определенных обстоятельствах по сравнению с представлением общей частоты нежелательных явлений более информативными могут оказаться таблицы смертности или другие подобного рода анализы. При цикличности лечения, например, при противоопухолевой химиотерапии, рекомендуется провести анализ результатов в рамках каждого отдельного цикла.

6.10.2.4. Перечень нежелательных явлений по каждому пациенту

В приложении 6.18.7 необходимо перечислить все нежелательные явления по каждому пациенту, включая одно и то же явление, возникшее несколько раз, с указанием как предпочтительного, так и данного исследователем оригинального термина. Перечень составляется по исследователю и группе лечения и должен включать:

- идентификатор пациента;
- возраст, расу, пол, массу тела (рост, если имеет значение);
- расположение ИРК в отчете, если представлена;
- нежелательное явление (предпочтительный термин, оригинальный термин);
- длительность нежелательного явления;

тяжесть (например, легкая, средней степени, тяжелая);
серьезность (серьезное/несерьезное);
предпринятые меры (без вмешательства, снижение дозы, прекращение лечения, назначение дополнительной терапии и т. д.);
исходы (например, в формате CIOMS);
оценку причинно-следственной связи (например, связана/не связана), в таблице или другим образом необходимо описать алгоритм ее проведения.

дату возникновения или дату визита, при котором было выявлено нежелательное явление;

время возникновения нежелательного явления по отношению к последней принятой дозе исследуемого лекарственного препарата (если применимо);

терапию на момент возникновения или недавно проведенную терапию;

величину дозы исследуемого лекарственного препарата в абсолютном выражении, в мг/кг или мг/м² в момент возникновения явления;

концентрацию лекарственного препарата (если известна);

длительность лечения исследуемым лекарственным препаратом;

сопутствующую терапию во время исследования.

В начале перечня или предпочтительно на каждой странице необходимо расшифровать все аббревиатуры и условные сокращения.

6.10.3. Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления

Необходимо уделить особое внимание летальным исходам, другим серьезным нежелательным явлениям и прочим значимым нежелательным явлениям.

6.10.3.1. Перечень летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

В отношении нижеуказанных явлений необходимо представить перечни, содержащие информацию, описанную в разделе 6.10.3.4.

6.10.3.2. Летальные исходы

В разделе 6.15.5 по каждому пациенту необходимо перечислить все летальные исходы, зарегистрированные в ходе исследования, включая период наблюдения по завершении терапии, а также летальные исходы, возникшие вследствие процесса, начатого во время исследования.

6.10.3.3. Прочие серьезные нежелательные явления

В разделе 6.15.5 необходимо представить все серьезные нежелательные явления (помимо летальных исходов, но включая серьезные нежелательные явления, связанные во времени или предшествующие смерти). В перечень необходимо включить лабораторные нарушения, патологически измененные жизненно важные показатели и патологические данные осмотра, расцененные как серьезные нежелательные явления.

6.10.3.4. Другие значимые нежелательные явления

В разделе 6.15.5 необходимо представить выраженные гематологические и прочие лабораторные нарушения (помимо явлений, подпадающих под определение серьезных) и другие события, которые привели к вмешательству, включая отмену терапии исследуемым лекарственным препаратом, снижению дозы или значительной дополнительной сопутствующей терапии, которые не подпадают под определение серьезных нежелательных явлений.

6.10.4. Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

Необходимо представить краткое описание каждого летального исхода, каждого прочего серьезного нежелательного явления, а также других значимых нежелательных явлений, которые расценены как имеющие особый интерес вследствие их клинической значимости. В зависимости от количества такие описания необходимо представить либо в основной части отчета, либо в разделе 6.15.6. Явления, которые однозначно не связаны с исследуемым лекарственным препаратом, допускается не описывать или описать очень кратко. В целом, описание должно содержать следующую информацию: природу и выраженность явления; течение заболевания, приведшее к явлению с указанием времени введения исследуемого лекарственного препарата; значимые лабораторные показатели; отменялся ли лекарственный препарат и когда; контрмеры; находки на вскрытии; мнение исследователя и спонсора (если применимо) в отношении причинно-следственной связи.

В дополнение к этому, необходимо представить следующую информацию:

идентификатор пациента;

возраст и пол пациента;

общее клиническое состояние пациента (если применимо);

заболевание, по поводу которого пациент был включен в исследование (если для всех пациентов оно совпадает, то его не указывают), с указанием его длительности (текущего эпизода);

значимые сопутствующие/перенесенные заболевания с указанием времени их возникновения и длительности;

значимая сопутствующая/предшествующая медикаментозная терапия с указанием режимов дозирования;

назначенный исследуемый лекарственный препарат, его доза (если она отличалась от пациента к пациенту) и длительность применения.

6.10.5. Анализ и обсуждение летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

Необходимо во взаимосвязи с безопасностью исследуемого лекарственного препарата оценить значимость летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений, приведших к отмене исследуемого лекарственного препарата, снижению его дозы или применению вспомогательной терапии. Необходимо уделить особое внимание, не является ли какое-либо из этих явлений ранее непредвиденным важным нежелательным явлением исследуемого лекарственного препарата. В отношении серьезных нежелательных явлений это обстоятельство играет особо важную роль; рекомендуется для выявления взаимосвязи по времени применения исследуемого лекарственного препарата и оценки риска во времени использовать таблицы смертности или подобные анализы.

6.11. ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

6.11.1. Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту (6.18.8) и отклонений лабораторных данных от нормы (6.15.7)

По требованию регуляторных ведомств результаты всех имеющих отношение к безопасности лабораторных исследований должны быть доступны в виде табличных перечней в следующем формате: каждый ряд представляет собой визит пациента, в течение которого осуществлялись лабораторные исследования, в котором пациенты сгруппированы по исследователю (если он не один) и группе лечения; каждый столбец включает важные демографические данные, сведения о дозе лекарственного

препарата и результаты лабораторных исследований. Из-за того, что не все исследования могут уместиться в одной таблице, их необходимо логически сгруппировать (гематологические исследования, биохимия печени, электролиты, анализы мочи и так далее). Необходимо с помощью подчеркивания, заключения в скобки или иным образом выделить все отклоняющиеся от нормы значения. Если того требует регулятор, перечень необходимо подать как часть регистрационного досье, либо он должен быть наготове в случае запроса.

Таблица 2

Перечень лабораторных данных

Пациент	Время	Возраст	Пол	Раса	Масса тела, кг	Доза, мг	АЛТ	АСТ	ЩФ	и т. д.
№ 1	T0	70	М	Е	70	400	V1*	V5	V9	
	T1						V2	V6	V10	
	T2						V3	V7	V11	
	T3						V4	V8	V12	
№ 2	T10	65	Ж	Н	50	300	V13	V16	V19	
	T21						V14	V17	V20	
	T32						V15	V18	V21	

* V_n — значение лабораторного параметра.

Для всех регуляторных ведомств в разделе 6.15.7, используя вышеописанный формат, необходимо представить перечень всех лабораторных отклонений по каждому пациенту. По лабораторным отклонениям, имеющим особую значимость (лабораторные отклонения, имеющие потенциальную клиническую значимость), рекомендуется представить дополнительные сведения, как то нормальные значения до и после отклонений, значения, взаимосвязанных лабораторных показателей. В некоторых случаях желательно исключить определенные лабораторные отклонения из последующего анализа. Например, изолированные, не повторяющиеся небольшие отклонения некоторых лабораторных параметров (например, концентрация мочевой кислоты или электролитов) или случайные низкие значения некоторых лабораторных исследований (например, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, содержания азота мочевины крови и так далее) можно расценить как, вероятно клинически незначимые и исключить. Однако любые решения такого рода необходимо четко обосновать, а в представленном (или доступном по запросу уполномоченного органа) полном перечне значений необходимо указать каждое лабораторное отклонение.

6.11.2. Оценка каждого лабораторного показателя

Необходимая оценка лабораторных значений должна, отчасти, определяться наблюдаемыми результатами, однако, в целом, необходимо провести нижеописанный анализ. Для каждого лабораторного исследования необходимо провести, если применимо и позволяет размер исследования, сравнение между исследуемой и контрольной группами. В дополнение в анализе необходимо указать диапазон нормальных значений каждого лабораторного показателя.

6.11.2.1. Динамика лабораторных показателей во времени

По каждому параметру в каждый период времени на протяжении всего исследования (например, на каждом визите) необходимо представить следующие данные:

значения групповой средней или медианы, размах значений, количество пациентов с отклоняющимися от нормы значениями или с отклоняющимися на определенную величину значениями (например, двукратно превышающими верхнюю границу нормы, в пять раз выше границы нормы; необходимо обосновать такой выбор). Допускается использовать графики.

6.11.2.2. Индивидуальные изменения

Необходимо представить анализ индивидуальных лабораторных изменений по каждой исследуемой группе. Для этого допускается использовать разные подходы, включая нижепредставленные.

I. «Таблицы сдвигов» — таблицы, отражающие количество пациентов, находящихся ниже, в пределах или выше нормальных значений и далее через определенные промежутки времени.

II. Таблицы, отражающие количество или долю пациентов с изменением лабораторного показателя на заранее установленную величину через определенные промежутки времени. Например, для азота мочевины крови могло быть принято решение о необходимости его описания, если изменение превышает 10 мг/дл. По этому параметру необходимо было бы представить количество пациентов с изменением, не превышающим или превышающим данную границу, на одном или более визитов, обычно пациентов группируют отдельно в зависимости от исходного значения азота мочевины крови (нормального или повышенного). Возможным преимуществом такого способа представления по сравнению с таблицами сдвигов является способность уловить изменения определенной величины, даже если конечное значение является нормальным.

III. Граф, сопоставляющий исходное значение и значения лабораторных параметров, наблюдаемых в ходе лечения по каждому пациенту с указанием точки, соответствующей исходному значению на оси абсцисс, и последующие значения на оси ординат. Если изменений не происходит, точка, представляющая каждого пациента, будет находиться на линии 45° . Общий сдвиг в сторону высоких значений проявится в виде скопления точек (кластера) над линией 45° . Ввиду того, что такой способ представления обычно отражает только одну временную точку для одной группы, с целью интерпретации данных потребуются серии таких графов во времени для исследуемой и контрольной групп. С другой стороны, указанный способ представления позволяет отразить исходное и наиболее отклоняющееся значение. Он легко выявляет резко отклоняющиеся значения (для таких значений рекомендуется указывать идентификаторы пациентов).

6.11.2.3. Клинически значимые индивидуальные отклонения

Необходимо проанализировать клинические изменения, определенные заявителем как значимые. В разделах 6.10.5 и 6.15.6 необходимо представить описание каждого пациента, чьи лабораторные отклонения были расценены как серьезное нежелательное явление и, в некоторых случаях, как прочее значимое нежелательное явление. При использовании шкалы степени токсичности (например, ВОЗ, шкала Национального института рака США), необходимо независимо от степени тяжести охарактеризовать изменения, квалифицированные как тяжелые. По каждому параметру необходимо представить анализ клинически значимых изменений и краткое описание отмены терапии по результатам лабораторных измерений. Необходимо оценить значимость изменений и их причинно-следственную связь с исследуемой терапией, например, с помощью анализа таких признаков как взаимосвязь с дозой, концентрацией лекарственного препарата, исчезновение в течение терапии, положительная реакция на отмену, положительная реакция на возобновление и характер сопутствующей терапии.

6.12. ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ДАННЫЕ ОБЪЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПРОЧИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТЬ

Подобно лабораторным параметрам необходимо проанализировать и представить сведения о жизненно важных показателях, прочих данных объективных исследований и других наблюдениях, затрагивающих безопасность. Если имеются доказательства наличия фармакологического эффекта, необходимо установить любую зависимость от дозы или концентрации лекарственного препарата или взаимосвязь с характеристиками пациента (например, заболеванием, демографическими данными, сопутствующей терапией), а также описать клиническую значимость наблюдений. Необходимо уделить особое внимание изменениям, которые не причислены к переменным эффективности и тем самым, расцененным как нежелательные явления.

6.13. ЗАКЛЮЧЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ

Необходимо проанализировать общую безопасность исследуемого лекарственного препарата, уделив особое внимание явлениям, возникшим вследствие изменения дозы, необходимости сопутствующей терапии, серьезным нежелательным явлениям, явлениям, возникшим в ответ на отмену терапии, и летальным исходам. Необходимо выявить всех пациентов или их группы, подверженных повышенному риску, придав особое значение потенциально уязвимым из них, которые могут быть представлены небольшим количеством, например, детям, беременным, ослабленным пожилым, пациентам со значительными нарушениями метаболизма и выведения лекарственных средств и т. д. Необходимо описать последствия оценки безопасности возможного применения лекарственного препарата.

6.14. ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо со ссылками на вышеописанные таблицы, схемы и разделы (по мере необходимости) кратко обобщить и обсудить результаты изучения эффективности и безопасности и отношение ожидаемой пользы к возможному риску. Причем это не должно быть простым повторением описанных результатов, но и не быть новыми результатами.

В обсуждении и выводах необходимо четко указать на любые новые или непредвиденные находки, комментарии по поводу их значимости и рассмотреть любые потенциальные затруднения, как то противоречивость взаимосвязанных признаков. Необходимо рассмотреть клиническую значимость и важность результатов в свете других имеющихся данных. Необходимо указать на всю пользу и особые меры предосторожности для пациентов или групп риска или все последствия проведения исследований в будущем. С другой стороны, такого рода обсуждения могут быть представлены в сводных данных по безопасности и эффективности всего досье (интегрированные сводные данные).

6.15. ТАБЛИЦЫ, СХЕМЫ И ГРАФИКИ, ОПИСАННЫЕ В ОТЧЕТЕ, НО НЕ ВКЛЮЧЕННЫЕ В НЕГО

Для визуального обобщения важных результатов или с целью пояснения результатов, которые сложно вычленишь из таблиц, необходимо использовать рисунки (схемы).

Важные демографические данные, данные по эффективности и безопасности необходимо представить в виде обобщающих схем и таблиц в тексте отчета. Однако,

если в силу больших размеров или количества представление таких сведений в тексте затруднительно, их, наряду со вспомогательными или дополнительными схемами, таблицами или перечнями, необходимо представить в настоящем разделе с перекрестными ссылками на текст отчета.

6.15.1. Демографические данные

Сводные схемы и таблицы.

6.15.2. Данные по эффективности

Сводные схемы и таблицы.

6.15.3. Данные по безопасности

Сводные схемы и таблицы.

6.15.4. Представление данных о нежелательных явлениях

6.15.5. Перечень летальных исходов, прочих серьезных и значимых нежелательных явлений

6.15.6. Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

6.15.7. Перечень лабораторных показателей, отклоняющихся от нормы (по каждому пациенту)

6.16. ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ

Необходимо представить список научных статей, важных для оценки исследования. Копии важных публикаций необходимо представить в виде приложений. Ссылки необходимо оформить в соответствии с утвержденными мировыми стандартами Декларации Ванкувера 1979 г. о «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» или в соответствии с системой, используемой в «Химических рефератах» (Chemical Abstracts Service, CAS).

6.17. ПРИЛОЖЕНИЯ

В начале раздела необходимо указать полный перечень приложений отчета об исследовании. Некоторые из указанных приложений допустимо, по разрешению регуляторных ведомств, не представлять вместе с отчетом, а держать наготове на случай запроса. Поэтому заявитель обязан четко указать приложения, которые представлены в отчете.

Н.В. Чтобы приложения были доступными по запросу, их подготовку необходимо завершить на момент подготовки регистрационного досье на подачу.

6.17.1. Информация об исследовании

6.17.2. Протокол и поправки к нему

6.17.3. Образец индивидуальной регистрационной карты (только уникальные страницы)

6.17.4. Типовая информация, представляемая пациентам, и образец формы информированного согласия

6.17.5. Перечень и характеристика исследователей и других важных участников исследования, включая краткое (на одну страницу) резюме или его эквивалент, подтверждающий квалификацию и опыт в проведении данного клинического исследования

6.17.6. Подписи главных или координирующих исследователей и представителя спонсора

6.17.7. Перечень пациентов, получавших исследуемые лекарственные препараты из особых серий, при использовании более чем одной серии

6.17.8. Схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и распределение по группам лечения)

6.17.9. Свидетельство об аудите (если имеется)

6.17.10. Документация по статистическим методам

6.17.11. Документация по стандартизации между различными лабораториями и обеспечению качества процедур (если использовалась)

6.17.12. Публикации, основанные на исследовании

6.17.13. Важные публикации, отраженные в отчете

6.18. Перечень данных по пациентам

6.18.1. Пациенты, прекратившие исследование

6.18.2. Отклонения от протокола

6.18.3. Пациенты, исключенные из анализа эффективности

6.18.4. Демографические данные

6.18.5. Приверженность к лечению и/или сведения о концентрации лекарственного препарата (если имеются)

6.18.6. Данные об индивидуальной эффективности

6.18.7. Перечень нежелательных явлений (по каждому пациенту)

6.18.8. Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту

6.19. Индивидуальные регистрационные карты

6.19.1. ИРК при летальных исходах, прочих серьезных нежелательных явлениях и отмене исследуемых лекарственных препаратов вследствие нежелательных явлений

6.19.2. Прочие представленные ИРК

6.20. Перечень данных по каждому пациенту

КРАТКИЙ ОБЗОР

Название спонсора/компании:	Индивидуальная таблица исследования, являющаяся частью досье	(Только для национальных регуляторов)	
Название готового лекарственного препарата:			Том:
Название действующего вещества:			Страница:
Название исследования:			
Исследователи:			
Исследовательский(е) центр(ы):			
Публикации (ссылки):			
Исследуемый период (годы): (дата первого включенного) (дата последнего завершившего)	Фаза разработки:		
Цели:			
Методология:			
Количество пациентов (запланированных и проанализированных):			
Диагноз и основные критерии включения:			
Исследуемый лекарственный препарат, доза, путь введения, номер серии:			
Длительность лечения:			
Терапия сравнения, доза, путь введения, номер серии:			

Название спонсора/компании:	Индивидуальная таблица исследования, являющаяся частью досье	(Только для национальных регуляторов)	
Название готового лекарственного препарата:			Том:
Название действующего вещества:			Страница:
Критерии оценки:			
Эффективность:			
Безопасность:			
Статистические методы:			
РЕЗЮМЕ–ВЫВОДЫ			
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ:			
РЕЗУЛЬТАТЫ БЕЗОПАСНОСТИ:			
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:			
Дата отчета:			

ПОДПИСЬ ГЛАВНОГО(ЫХ) ИЛИ
КООРДИНИРУЮЩЕГО(ИХ) ИССЛЕДОВАТЕЛЯ(ЕЙ)
ИЛИ НАЗНАЧЕННОГО СПОНСОРОМ МЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРТА

НАЗВАНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ:

АВТОР(Ы)
ИССЛЕДОВАНИЯ:

Я прочел настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования

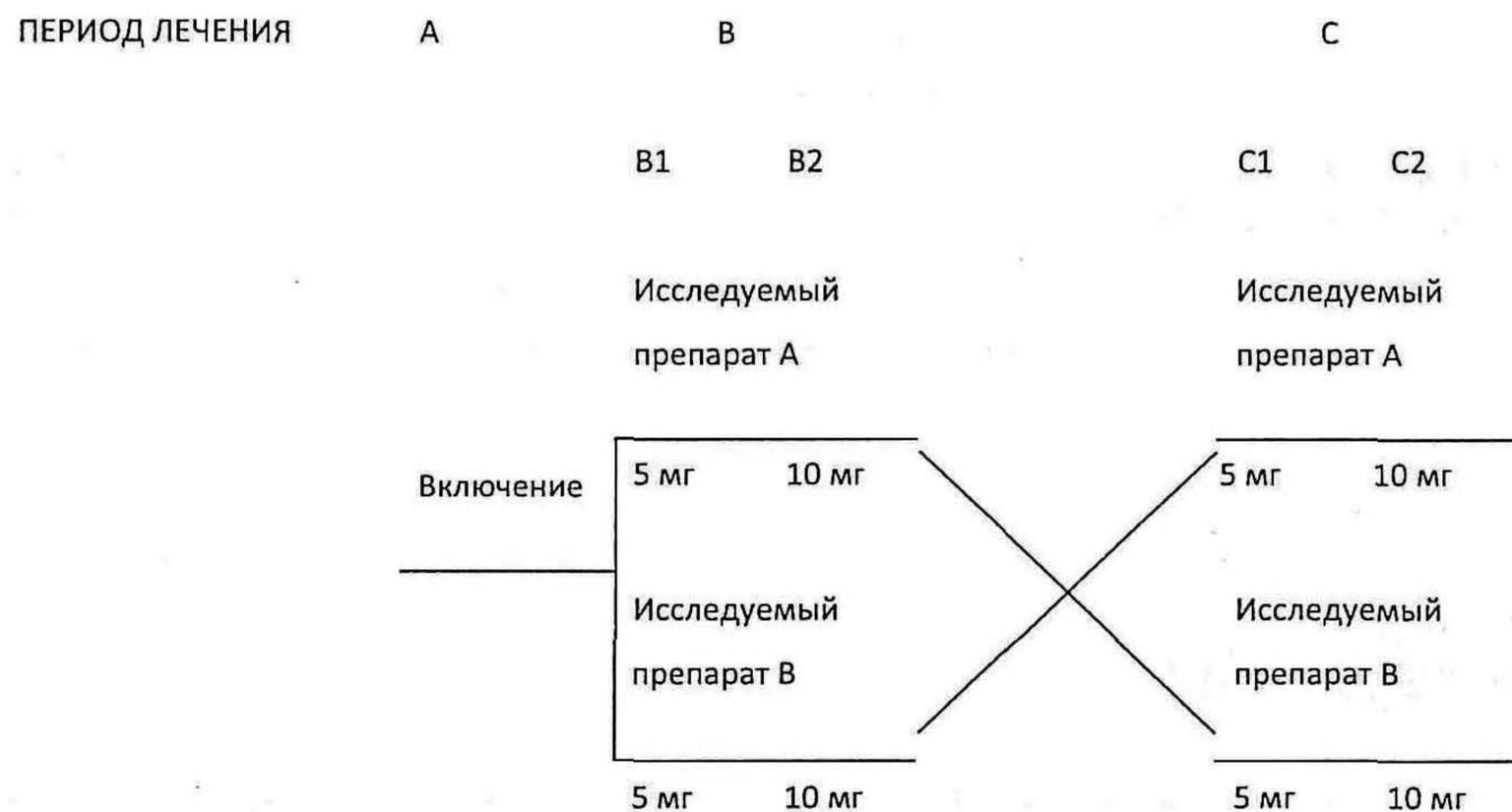
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ: _____ ПОДПИСЬ(И) _____

ИЛИ НАЗНАЧЕННЫЙ СПОНСОРОМ
МЕДИЦИНСКИЙ ЭКСПЕРТ

ОРГАНИЗАЦИЯ: _____

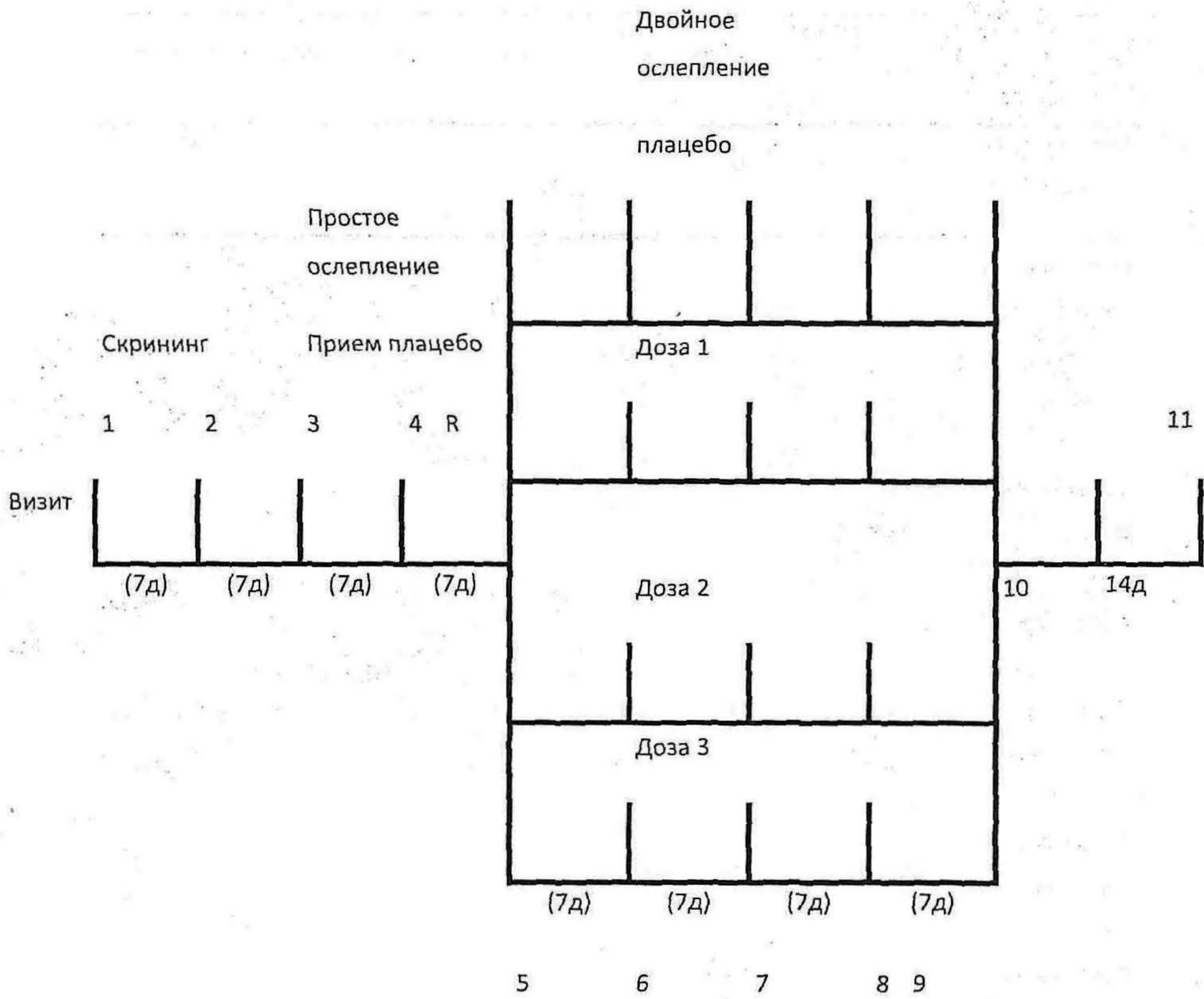
ДАТА: _____

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И СХЕМА ОЦЕНКИ



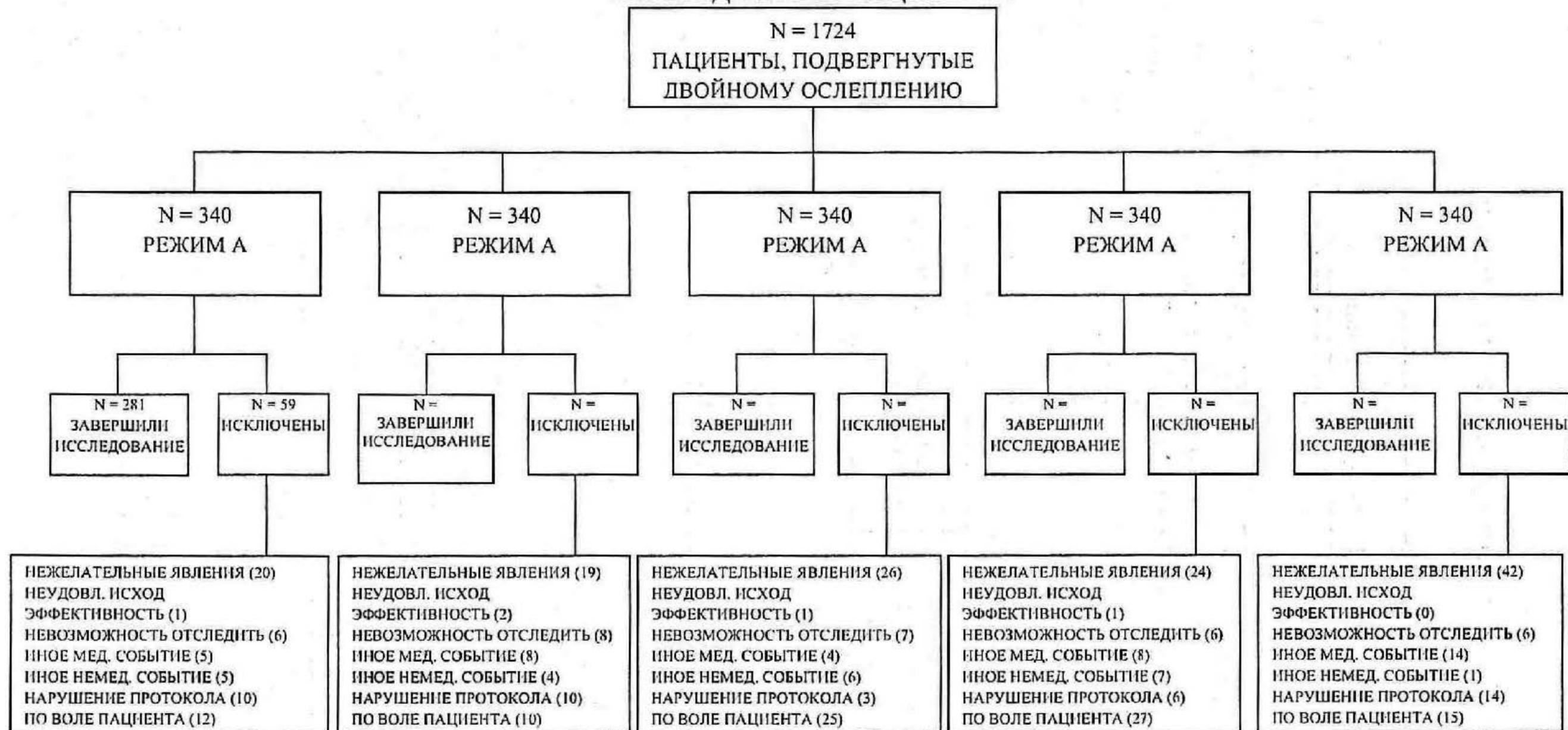
Недели	-2 (-3)	0	3	6	9	12
Визит	1	2	3	4	5	6
Нагрузочная проба 24 ч	x ¹	x ²	x	x	x	x
История болезни	x					
Объективный осмотр	x					x
ЭКГ	x					x
Лаб. данные	x					x
Нежелательные явления		x	x	x	x	x

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И СХЕМА ОЦЕНКИ



Оценка	Скри- нинг	Вклю- чение	До лечения		Лечение			Последующее наблюдение		
			0	1	2	3	4	5	6	8
Неделя исследования	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8
Информирован- ное согласие	x									
Анамнез	x									
Объективный осмотр	x									
Эффективность:										
Первичные переменные	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Вторичные переменные	x	x	x	x		x			x	x
Безопасность:										
Нежелательные явления	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Лабораторные показатели	x	x	x			x		x	x	
Масса тела	x		x						x	x

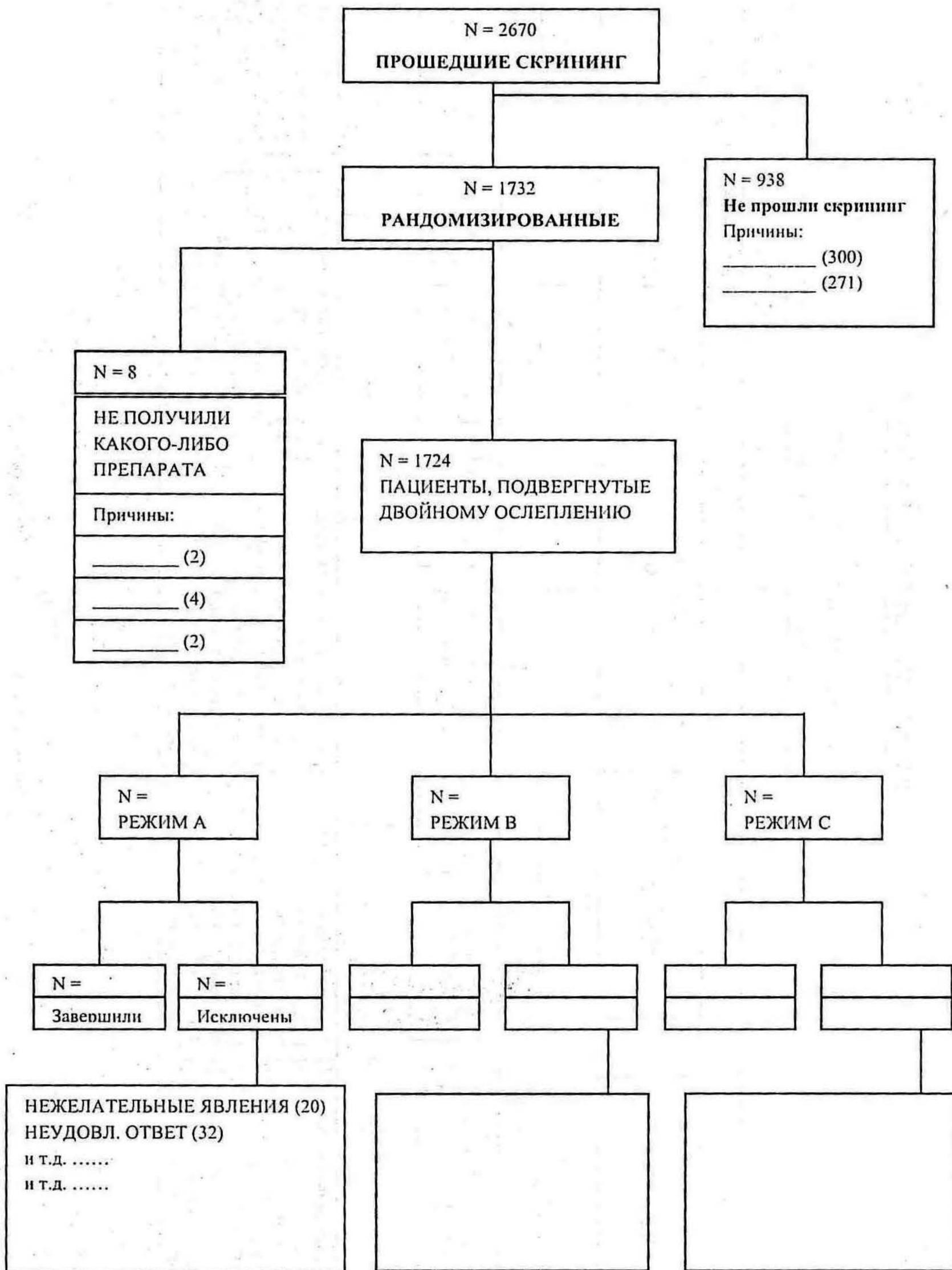
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ



N=1361

ПАЦИЕНТОВ ЗАВЕРШИЛИ ИССЛЕДОВАНИЕ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ



ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

ПЕРЕЧЕНЬ ПАЦИЕНТОВ, ПРЕКРАТИВШИХ
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА

центр:								
Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Посл. визит	Длительность	Доза	Сопутствующая терапия	Причины отмены
Исследуемый лекарственный препарат								Нежелательная реакция*
								* * *
								Неэффективность терапии
Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Посл. визит	Длительность	Доза	Сопутствующая терапия	Причины отмены
Активный контроль/препарат сравнения								
Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Посл. визит	Длительность	Доза	Сопутствующая терапия	Причины отмены
Плацебо								

*Реакция, приведшая к отмене терапии

(Повторить в отношении других центров)

ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

ПЕРЕЧЕНЬ ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ,
ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

центр:

Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Исключенное наблюдение	Причина(ы)
-------------	-----------	-----	---------	------------------------	------------

Исследуемый лекарственный препарат

Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Исключенное наблюдение	Причина(ы)
-------------	-----------	-----	---------	------------------------	------------

Активный контроль/препарат сравнения

Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Исключенное наблюдение	Причина(ы)
-------------	-----------	-----	---------	------------------------	------------

Плацебо

(Повторить в отношении других центров)

Таблицы ссылок

Всего:

ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ,
ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Исследуемый лекарственный препарат

N=

Неделя

Причина	1	2	4	8
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
Итого	_____	_____	_____	_____

(Для других групп необходимо также составить подобные таблицы)

Руководство к разделу 6.9.2. (статистические/аналитические результаты) и приложению 6.17.10

А. Статистический анализ

В приложении необходимо представить детали статистического анализа каждой первичной переменной эффективности. Минимальные требования к детализированному отчету:

а) статистическая модель, лежащая в основе анализа. Она подлежит точному и полному описанию, при необходимости со ссылками на литературу;

б) формулировка исследуемого клинического предположения, выраженная в конкретных статистических терминах, например, в форме нулевой и альтернативной гипотез;

с) статистические методы, использованные для оценки эффекта, построения доверительных интервалов и др. В соответствующих случаях необходимо указывать ссылки на литературу;

д) допущения, лежащие в основе статистических методов. Необходимо, насколько это позволяют статистические выкладки, показать, что данные удовлетворяют ключевым допущениям, особенно при необходимости подтверждения обоснованности заключений. Если заявителем проведены обширные статистические анализы, важно рассмотреть степень их соответствия запланированным до получения результатов исследования, и если они не соответствуют друг другу, необходимо описать, каким образом для исключения субъективной ошибки (субъективности) были выбраны конкретные виды анализа с целью построения выводов. Это особенно важно для анализов подгрупп, так как если они не были запланированы, такого рода анализы, как правило, не обеспечивают надежных оснований для однозначных выводов.

(i) если данные о событиях подвергались трансформации, следует представить обоснование необходимости трансформации данных, а также интерпретацию оценок эффектов лечения, основанных на трансформированных данных;

(ii) обсуждение правильности выбора статистических процедур и обоснованность статистических заключений будут являться отправной точкой для статистика регуляторного ведомства при определении необходимости повторного анализа данных;

е) критерий значимости, выборочное распределение критерия значимости при справедливости нулевой гипотезы, значения критерия значимости, уровень значимости (т. е. p -значение) и промежуточные сводные данные в формате, позволяющем статистику регуляторного ведомства быстро и легко верифицировать результаты анализа. Необходимо указать, являются ли p -значения одно- или двусторонними. Необходимо представить обоснования использования односторонних критериев.

Например, анализ, основанный на применении критерия Стьюдента (t -критерий) должен содержать значения t -статистики, связанные с ней степени свободы, p -значение, величины двух выборок (групп), среднее и дисперсию каждой из выборок, объединенную оценку дисперсии. Документация многоцентровых исследований, проанализированная с помощью дисперсионного анализа должна включать следующие минимальные сведения: таблицу дисперсионного анализа с выделением центров, лекарственных препаратов, эффекта взаимодействия этих факторов, остаточную и общую дисперсии. Для исследований с перекрестным дизайном документация должна включать сведения о последовательностях включения пациентов, пациентах внутри последовательностей, исходных значениях в начале каждого периода, отмывке и ее длительности, выпадениях в течение каждого периода, лекарственных препаратах, периодах, дисперсии, обусловленной взаимодействием этих факторов (лекарствен-

ных препаратов и периодов), остаточной и общей дисперсиях. Для каждого источника изменчивости, исключая общую дисперсию, в таблице необходимо указать степени свободы, сумму квадратов, среднее квадратичное, соответствующий критерий F, р-значение и среднее значение суммы квадратов.

В каждый момент наблюдений промежуточные сводные данные должны отражать демографические характеристики и данные об ответах на лечение (усредненные или сгруппированные иным образом) по каждой комбинации центр–вид лечения (или другому элементу дизайна, как то последовательность).

В. Формат и содержание требуемой информации, подаваемой по запросу статистика регуляторного ведомства

В отчете каждого контролируемого клинического исследования необходимо указывать перечни данных (табличные) о пациентах, использованных спонсором в статистических анализах, и таблицы, подтверждающие выводы и основные находки. Эти перечни данных требуются статистику регуляторного ведомства: спонсора могут попросить их представить в распознаваемом компьютером формате.

Литература

1. Structure and Content of Clinical Study Reports, E3 // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf (дата обращения: 17.09.2012).