

Заключительный отчет клинического исследования и практика публикаций

О.И. Мохов
г. Москва

Результаты клинического исследования необходимо собрать и обобщить в отчете. Вы сами можете и не быть автором отчета, но полезно представлять его цель, содержание и процесс разработки. Эти аспекты заключительного отчета исследования представлены в данной статье в обобщенном виде. Заключительный отчет о клиническом исследовании является регулятивным документом, предназначенным для распространения результатов каждого исследования, а также тех исследований и тех лекарств, которые имеют наилучшие перспективы на фармацевтическом рынке. Заключительный отчет об исследовании преследует несколько важных целей:

- информировать руководство фармацевтической фирмы и регулирующие органы о конечных результатах исследования;
- заложить основу для будущих публикаций и презентаций на соответствующих встречах специалистов;
- а также, способствовать планированию деятельности по дальнейшей разработке препарата.

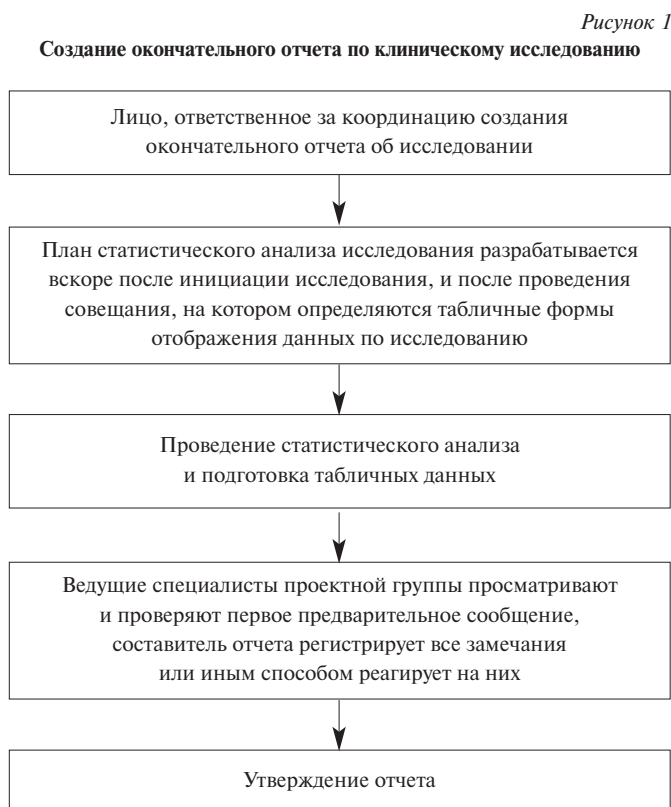
В данной статье основное внимание будет уделено непосредственно заключительному отчету об исследовании и вопросам публикаций данных клинического исследования лекарственных средств.

Процесс создания окончательного отчета о клиническом исследовании. В разных фармацевтических фирмах различные группы специалистов несут ответственность за авторство отчета. Если Вы являетесь ведущим специалистом, то к Вам, безусловно, будут обращаться с просьбой составить проект того или иного раздела отчета и/или принять участие в его редактировании, и, возможно, хорошо оплатят Ваш труд. Заметим, что для составления окончательного отчета необходимо привлекать специалистов по статистике.

Процесс создания отчета включает следующие шаги (рис. 1):

1. производится назначение лица, несущего ответственность за координацию действий по созданию заключительного отчета по исследованию;
2. при проведении дефинитивных (определяющих/истолковывающих) или поддерживающих исследований, сразу после инициации исследования, пишется план статистического анализа исследования и на максимально раннем этапе этого исследования проводится совещание по детальному планированию с целью определения форм таблиц, отображающих данные по исследованию. В идеале это происходит, как только накапливается 75% данных;
3. статистический анализ проводится, а табличные данные готовятся в соответствии с Протоколом, планом статистического анализа, а также планами по отображению данных;
4. первое предварительное сообщение просматривается и проверяется ведущими специалистами проектной группы исследования;
5. осуществляется проверка отчета;
6. проанализированные комментарии, предложенные оценки могут прилагаться к составленному отчету.

Предварительное обзорное рассмотрение отчета имеет важное значение. В большинстве случаев обзорное обобщение отчета должно осуществляться члена-



ми проектной группы исследования или экспертами-консультантами.

В Европе исследователи должны подписывать аффидевит (письменное показание под присягой), которые подтверждают их согласие с окончательным отчетом.

Отчеты о I-II фазах исследований должны рассматриваться и проверяться экспертами в области фармакокинетики и/или фармакодинамики.

Содержание окончательного отчета об исследовании. Окончательные отчеты об исследовании должны отвечать стандартам, принятым соответствующими регулирующими органами. Необходимо разрабатывать типовой отчет, который удовлетворял бы регулирующим органам в тех случаях, когда исследование должно пройти процедуру регистрации.

В табл. 1 приводится обобщенный вариант содержания отчета. В Вашу компетенцию может не входить обязательное знание всех аспектов отчета об исследовании, но к Вам могут обратиться с просьбой составить предварительные варианты различных частей такого отчета. Общее знакомство со всеми разделами отчета дает Вам возможность квалифицировано подготовить предварительное сообщение по той части отчета, которая поручена Вам.

Все отчеты должны включать распечатки случаев серьезных неблагоприятных явлений или реакций, а также случаев без них, факты остановки испытаний без осложнений, а также факты смертельных исходов.

Передача и сохранение окончательного отчета об исследовании. Утвержденный окончательный отчет по исследованию направляется в соответствующую регулятивную группу фармацевтической компании, которая надежно сохраняет его в форме электронного файла. Как только отчет зафиксирован в файле регулятивной группы фармацевтической компании, все рабочие файлы, находящиеся в других местах, должны быть уничтожены.

Некоторые организации отсылают копию заключительного отчета по исследованию в распоряжение исследователей, хотя такой порядок не является обяза-

Таблица 1

Общее содержание отчета об исследовании

Название раздела	Формулировка содержания
Титульная страница	<ul style="list-style-type: none"> • №№ Протокола • Название отчета • Фамилия и место работы исследователя (исследователей) • Фамилии и номера телефонов спонсоров • Дата первого набора пациентов и дата последнего набора пациентов • Дата остановки исследования (если это имеет место) • Дата отчета
Оформление оглавления	<ul style="list-style-type: none"> • Общее количество страниц, разнесенное по названиям каждой существенной части содержания с указанием соответствующих страниц • Перечень приложений • Перечень таблиц, вынесенных за пределы текста
Информация о тестовых материалах	<ul style="list-style-type: none"> • №№ лотов • Описания долговременных материалов, которые пополняются в ходе исследования • Разновидности активных, контрольных, медицинских препаратов
Вступление	<ul style="list-style-type: none"> • Краткая формулировка общего замысла и плана испытания • Краткая история вопроса, фоновые условия, осуществление проекта • Специфические характеристики, цели исследования
Цели исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Конкретные цели • Вторичные цели • Примечание о том, были ли цели заранее спланированы или сформулированы в ходе исследования
План исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Общий план исследования и его модель • Описание модели и групп контроля в форме разбора мнений • Социальные характеристики, участвующих в исследовании пациентов • Метод распределения пациентов по группам • Выбор дозировок • Маскировочное кодирование пациентов • Переменные эффективности и безопасности • Соответствие дозам • Уместность и единообразие измерений • Критерии эффективности • Сопутствующая терапия • Исключение пациентов из исследования или из анализа
Спланированные в Протоколе статистические методы	<ul style="list-style-type: none"> • Статистические или аналитические планы • Статистическое определение выборки
Местонахождение включенных в исследование пациентов	<ul style="list-style-type: none"> • Отчетность по всем пациентам, которые были включены в исследование • Отображаемые данные о многоцентровом исследовании, анализируемые соответствующим исследовательским центром

Общее содержание отчета об исследовании

Название раздела	Формулировка содержания
Результаты по параметру эффективности	<ul style="list-style-type: none"> • Наборы данных, подвергнутых анализу • Демографические и фоновые характеристики пациентов, относящихся к разным категориям населения, и результаты сравнения лечебных групп • Анализ каждой меры по обеспечению эффективности и табуляция данных по каждому отдельному пациенту <ul style="list-style-type: none"> – Анализ мер по эффективности – Статистические/аналитические вопросы <ul style="list-style-type: none"> • Выверка на ковариаты • Обработка пропущенных данных и восстановление недостающих данных • Промежуточные анализы и мониторинг данных • Многоцентровые исследования • Многократные конечные показатели • Применение «подгрупп эффективности» пациентов • Исследования активного контроля • Полный анализ подгрупп • Табуляция данных о реакциях каждого отдельного пациента • Документация по статистическим методам <ul style="list-style-type: none"> – Рассмотрение вопросов статистического характера <ul style="list-style-type: none"> • Статистическая модель • Изложение протестированных клинических претензий • Мощность • Статистические методы оценки эффектов • Исходные положения, лежащие в основе применяемых методов • Значения тестовой статистики и р-значения • Анализ соотношений, полученных доз, дозовой реакции и других реакции (например, артериального давления) • Анализ взаимодействий по схеме «лекарство - лекарство» и «лекарство - заболевание» • Отображение данных о каждом отдельном пациенте

тельным для всех. В странах Европы исследователь обязан подписывать аффидевит, удостоверяя, что отчет корректен и его содержание точно отражает проведенное исследование. Если содержание конкретной статьи отвечает всем тем требованиям, которые предъявляются к содержанию окончательного отчета, и, если предполагается, что не будут иметь место необоснованные задержки в процессе передачи этих статей, то для опубликования они могут передаваться вместо окончательного отчета.

Другие отчеты, публикации и презентации. Окончательные отчеты по исследованию представляют собой важнейший информационный материал для утверждения со стороны регулирующих органов. Однако научные публикации являются более важными в плане информирования медицинской общественности и широкой публики о свойствах нового лекарственного средства. Далее раскрываются принятые установки, которыми можно придерживаться при публикации научных результатов в специализированных обзорно-информационных сборниках и других научных журналах.

Окончательный отчет об исследовании в сравнении с журнальными статьями. Значение научных публикаций и окончательных отчетов по исследованию определяется важностью соответствующей фазы разработки и целями исследования. Написание окончательно-

го отчета осуществляется, прежде всего, в регистрационных целях и должно давать ответы на вопросы об эффективности и безопасности лекарственного средства в контролируемых условиях. Публикуемые статьи предназначены для информирования медицинской общественности путем ответа на вопросы, относящиеся к клинической практике на основе надежных научных доказательств. То есть, для кого предназначен каждый из этих двух типов текстов, также отличаются друг от друга. Окончательные отчеты обычно пишутся собственными специалистами фармацевтической фирмы с последующим предоставлением в регулирующие органы. Что же касается публикаций в научных журналах, то они адресованы той части медицинской общественности, которая занимается лечебной практикой и научной работой. Спустя некоторое время, содержательные моменты различных научных статей, становятся достоянием средств массовой информации, привлекая внимание будущих потребителей лекарственных средств.

Исходя из различий целей и круга читателей, характерных для каждого из двух типов текстов, становится ясным, что пока лекарственное средство находится в процессе разработки, интерес к окончательному отчету об исследовании выше, чем к журнальным статьям.

Таблица 1 (Окончание)

Общее содержание отчета об исследовании

Название раздела	Формулировка содержания
Результаты по параметру безопасности	<ul style="list-style-type: none"> • Степень воздействия • Испытания с неблагоприятным исходом <ul style="list-style-type: none"> – Изложение случаев в форме описания – Отображение и анализ всех случаев – Условия распределения по группам – Анализ случаев неблагоприятных явлений или реакций – Распечатка случаев неблагоприятных явлений или реакций по каждому пациенту – Отображение и анализ смертельных исходов, исключений из исследования из-за неблагоприятных явлений или реакций, а также серьезных или потенциально серьезных случаев неблагоприятных явлений или реакций • Лабораторно-клиническая оценка <ul style="list-style-type: none"> – Распечатка индивидуальных лабораторных замеров по каждому пациенту – Распечатка каждого аномального лабораторного показателя – Оценка каждого лабораторного параметра <ul style="list-style-type: none"> • Среднее значение • Индивидуальные изменения в каждом отдельном пациенте • Маркированные индивидуальные отклонения от нормы
Обобщенный обзор и выводы	<ul style="list-style-type: none"> • Краткий обобщенный обзор результатов исследования по критериям эффективности и безопасности • Недостатки исследования
Справочная литература	<ul style="list-style-type: none"> • Статьи из специальной литературы по определенному вопросу • Перечень важных публикаций
Приложения	<ul style="list-style-type: none"> • Перекрестные ссылки на все использованные материалы • Протокол, образец ИРК, поправки к Протоколу • Публикации, относящиеся частично или полностью к результатам исследования • Список исследований • Схема рандомизации и коды • Документация по статистическим методам • Распечатки данных по пациентам <ul style="list-style-type: none"> – Демографические данные – Данные индивидуальных реакций по параметру эффективности – Распечатки неблагоприятных явлений или реакций – Запись о каждом аномальном лабораторном показателе

Окончательный отчет является материалом первостепенного значения на исследовательских фазах I, II, III. На IV фазе первостепенное значение приобретают материалы журнальных публикаций. Однако публикация результатов испытаний на III фазе также имеет немаловажное значение. Исследования на ключевых II или III фазах обычно важны для обоих типов текстов и в зависимости от того, насколько новаторским является лекарственное средство, значение журнальных публикаций или презентаций на конгрессах, съездах, пленумах и семинарах специалистов столь же велико, как и отчет для регулирующего органа. **На ранних этапах работы по клиническому проекту необходимо разрабатывать политику будущих публикаций**, поскольку бюджет фармацевтической компании, может ограничивать средства, выделяемых на написание отчета об исследовании. Если существует потребность в публикации материалов исследования, то средства на это должны выделяться в обязательном порядке. Фармацевтическим компаниям необходимо разрабатывать планы по про-

ведению презентаций и выпуску публикаций по вопросам, которые касаются разработки и регистрации лекарственного средства.

Содержание и формат обоих типов публикаций, указанных выше, отличаются друг от друга. Окончательные отчеты по исследованию являются регулятивными документами, имеющими жесткую структурную форму. Что касается журнальных статей, то они пишутся в соответствии с форматом и стилем изложения, которые присущи конкретному журналу.

Оба типа публикаций могут создаваться как собственными сотрудниками фармацевтической фирмы, так и привлеченными специалистами. Иногда, в предварительной форме отчета (*промежуточные статьи*), исследователями пишутся журнальные статьи. Однако все они должны рассматриваться и утверждаться соответствующими специалистами заказчика. Нередко данные для таких статей предоставляются самим заказчиком. Табл. 2 обобщает характеристики каждого типа текстового материала.

Окончательные отчеты о клиническом исследовании и журнальные статьи

Параграфы	Окончательные отчеты об исследовании	Журнальные статьи
Цели	<ul style="list-style-type: none"> • Для принятия решений по регистрации, • Создать документы по вопросам эффективности и безопасности • Определить клинические и коммерческие перспективы лекарственного средства 	<ul style="list-style-type: none"> • Путем ответа на вопросы, которые относятся к клинической практике и основываются на надежных научных доказательствах, информировать медицинскую общественность
Для кого предназначены тексты	<ul style="list-style-type: none"> • Регулирующим органам • Специалистам фармацевтической компании, отвечающим за принятие решений 	<ul style="list-style-type: none"> • Практикующим врачам • Научно-медицинской общественности
Содержание и формат	<ul style="list-style-type: none"> • Отчет, имеющий первостепенное значение на I, II и III фазе • Определяются регулирующими органами 	<ul style="list-style-type: none"> • Отчет, имеющий первостепенное значение на IV фазе • Определяется редакцией журнала

Предварительное планирование журнальных публикаций ускоряет их выход в свет. Предварительное планирование журнальных публикаций, работы по управлению данными, а также времени для статистической обработки может оказаться полезным и сэкономить время, особенно при проведении исследований на IV фазе клинических исследований. Вы можете начать разрабатывать планы по публикациям в то же время, когда планируете процесс исследования в целом. Необходимо планировать публикации, в которых следует отражать актуальные вопросы клинической практики, т.е. вопросы, которые будут представлять интерес для читателей этих публикаций. Такой предварительный анализ помогает очертить те вопросы, которые Вам придется решать в ходе клинического исследования.

Возможность опубликовать материал на страницах узко специализированного, обзорно-информационного, рецензируемого или научно-популярного медицинского журнала может заинтересовать различных авторов. Следует рассмотреть возможность включения, по крайней мере, одного ведущего в определенной области специалиста (opinion leader) в работу по клиническому исследованию и предложить ему возглавить список авторов планируемых публикаций. Такой специалист может порекомендовать соответствующие журналы для публикаций или подтвердить сделанный Вами выбор.

Когда данные по исследованию проанализированы, и статья, в предварительном варианте, написана, необходимо, чтобы она была просмотрена собственными и/или привлеченными специалистами фармацевтической компании, прежде чем она будет опубликована.

За рубежом в этой работе фармацевтические компании придерживаются кодекса Американской Ассоциации Фармацевтических Исследователей и Производителей (PhRMA) в их деятельности по продвижению на рынок фармацевтической продукции. Этот кодекс непосредственно регулирует создание материалов, способствующих продвижению лекарств на рынок, в частности, распространению рекламы и рассылке почтовых отправок по соответствующим адресам. Важнейшим требованием, которое предъявляется к журнальной статье, является то, что ее содержание не должно расходиться с результатами клинических исследований, отраженными в окончательном отчете по клиническому исследованию.

Независимо от того, имеется ли в наличии отработанный вариант окончательного отчета по клиническому исследованию, в журнальной статье должны быть в полном объеме соблюдены и отражены этические нормы и положения, научные стандарты, статистические принципы и юридические законы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альева Н.Г. Инициативный отчет о побочных реакциях лекарственных средств. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 27-30
2. Асецкая И.Л. Изыскание и разработка новых лекарственных средств. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 4-11
3. Зубков В.В. Неблагоприятные реакции лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2001, №1, с. 52-60
4. Клинические испытания лекарств // под редакцией Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. – Издательство «Морион», Киев, 2002 г. – 352 стр.
5. Клинические исследования // Мелихов О.Г., - Издательство «Атмосфера», Москва, 2003 г. – 200 стр.
6. Клинический проектный менеджмент: Учебное пособие // Белоусов Ю.Б., Вялков А.И., Белоусов Д.Ю. - Издательство «Геотар-Мед», Москва, 2003 г. – 448 стр.
7. Леонова М.В., Асецкая И.Л. Разработка протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с. 14-17
8. Мальшева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2002, №1, с. 6-13
9. Мелихов О.Г., Атарщиков Д.С. Нежелательные явления в клинических исследованиях лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2003, №2, с. 11-16
10. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с. 19-25
11. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №1, с. 8-20
12. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных испытаний в РФ» (утверждено Минздравом РФ 29 декабря 1998 г.)
13. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под редакцией Ю.Б. Белоусова, Москва, 2000 г. – 584 стр.
14. Руководство по клиническим испытаниям III-IV фаз современных фторхинолонов // Мохов О.И., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Фомина И.П., Буданов С.В., Деревянко И.И. Издательство «Растерс», Москва 1998 г.
15. Сторожак Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Мальшева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 18-22
16. Фирсов И.С., Климовская Н.В. Аудит клинического исследования. // Качественная клиническая практика, 2002, №3, с. 10-21
17. Фирсов И.С., Мохов О.И. Мониторинг клинического исследования. // Качественная клиническая практика, 2002, №2, с. 12-17
18. Эммануэль В.Л., Мирошенков П.В. Лабораторные тесты в клинических исследованиях. // Качественная клиническая практика, 2002, №4, с. 11-17 Общим правилом должно стать то, что статьи, посвященные биомедицинским исследованиям на людях, не должны приниматься к публикации без одобрения исследования Этическим Комитетом научно-исследовательского учреждения.