

ВСЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ. ВСЕ ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ ДОСТУПНЫ¹

Август 2013

Кампания AllTrials призывает к регистрации и опубликованию результатов всех законченных и продолжающихся клинических испытаний (КИ).

КИ – это исследования, предназначенные для оценки желательных и нежелательных эффектов медицинских вмешательств. В Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, которая формулирует принципы медицинских исследований с участием людей, утверждается, что каждый исследователь, проводящий КИ, обязан зарегистрировать его и сообщить его результаты. Миллионы добровольцев приняли участие в КИ с целью помочь узнать больше об эффектах лечебных вмешательств, однако важный этический принцип обнародования результатов КИ часто игнорируется. В связи с этим в январе 2013 года была инициирована кампания AllTrials, которая сейчас поддерживается тысячами пациентов, врачей и исследователей во всем мире, а также сотнями организаций, представляющих интересы миллионов людей.

В данном документе описано, как достигнуть в глобальном масштабе такой ситуации, при которой будут регистрироваться все КИ и будут обнародоваться все их результаты. Для достижения этой цели необходимы усилия регулирующих органов и регистраторов, спонсоров КИ, университетов и институтов, профессиональных и научных сообществ, медицинских журналов, пациентов и исследователей.

Этот документ является частью продолжающегося обсуждения, в котором в течение ближайших недель и месяцев будут участвовать многие организации. Пожалуйста, присылайте ваши мнения и предложения на alltrials@senseaboutscience.org

Какая информация о клинических испытаниях должна быть зарегистрирована и опубликована?

В отчетности о КИ есть четыре уровня информации:

- 1) сведения из регистра КИ о том, что КИ было проведено,
- 2) краткое представление результатов КИ,
- 3) полный отчет о методах и результатах КИ,
- 4) индивидуальные данные пациентов, участвовавших в КИ.

Кампания AllTrials касается первых трех уровней информации. В настоящее время во многих странах выдвинуты предложения о том, каким образом был бы возможен обмен данными пациентов между исследователями.

¹Настоящая публикация представляет собой перевод на русский язык документа «All trials registered. All results reported», опубликованного на <http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2013/09/What-does-all-trials-registered-and-reported-mean.pdf>.

Перевод выполнен О.Ю. Ребровой при участии В.С. Домбровского.

1. Регистрация клинического испытания и его протокола

Резюме. Планируемое КИ вместе с аннотацией его протокола должно быть зарегистрировано до включения в него первого участника. Незарегистрированные, но уже завершённые КИ должны быть зарегистрированы ретроспективно. Это особенно важно для КИ, в ходе которых изучались лекарственные препараты или другие вмешательства, используемые в настоящее время (включая КИ, проведенные до создания регистров КИ).

Около 40% опубликованных КИ применяемых в настоящее время лечебных вмешательств не были зарегистрированы². Это число не включает незарегистрированные испытания, которые никогда не были опубликованы.

В настоящее время ситуация улучшается: все больше спонсоров КИ и исследовательских организаций настаивают, чтобы испытания регистрировались, а для КИ некоторых медицинских средств это является юридическим требованием в странах Евросоюза, США и пяти других странах³.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила «Перечень сведений для регистрации КИ»⁴, включающий 20 пунктов и определяющий минимум информации, который должен быть предоставлен для регистрации КИ. Для регистрации должен быть представлен первоначальный протокол КИ (т.е. обоснование и предпосылки для проведения КИ, информация об участниках исследования, информированное согласие, описание исследуемого вмешательства, первичные и основные вторичные исходы, метод сбора данных и план статистического анализа и другие сведения, описанные в руководстве SPIRIT⁵, опубликованном в 2013 году).

Проспективная регистрация КИ является золотым стандартом по причинам, изложенным в Оттавском заявлении 2005 г.⁶. Все КИ, не зарегистрированные проспективно, должны быть зарегистрированы в настоящее время, то есть ретроспективно. Это особенно важно для КИ эффективности и безопасности применяемых в настоящее время вмешательств, часть которых была проведена до того, как регистрация испытаний стала возможной. Сведения о многих зарегистрированных КИ являются неполными с точки зрения соответствия установленному ВОЗ перечню сведений и должны быть дополнены.

Нет никакого оправдания для не регистрации планируемых или законченных КИ. Крупнейшим регистром в мире является clinicaltrials.gov. Он принимает регистрации из любой точки мира и допускает ретроспективную регистрацию. Существует множество

² Huser 2013, Freshwater 2013, Shane 2013, van de Wetering 2012, Jones 2012, Scherer 2012, McGee 2011, Mathieu 2009, Rasmussen 2009

³ http://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index2.html

⁴ WHO Trial Registration Data Set <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html>

⁵ SPIRIT 2013 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials <http://www.bmj.com/content/346/bmj.e7586>

⁶ Krleza-Jeric K et al for the Ottawa Group 2005 Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa Statement <http://www.bmj.com/content/330/7497/956>

национальных и региональных регистров, а также других, поддерживаемых спонсорами, учреждениями и корпорациями. Около 20 из них собраны в регистрационной сети ВОЗ⁷.

Рост числа регистров с различными требованиями ограничивает полезность и прозрачность доступной информации. Исследователи, которые должны зарегистрировать одно и то же КИ в разных регистрах, испытывают большую административную нагрузку. КИ может быть зарегистрировано в нескольких регистрах, но эти записи не связаны между собой. Кроме того, в настоящее время ни исследователи, ни пациенты не имеют возможности единого поиска всех КИ конкретного вмешательства.

Система регистрации может быть модернизирована и стандартизирована в международном масштабе. В настоящее время идут дискуссии на предмет определения небольшого количества регистров, таких как Индийский регистр, clinicaltrials.gov и Европейского регистра как глобальных центров, из которых информация будет поступать в локальные регистры. Эти локальные регистры должны предоставлять возможность для размещения дополнительной информации и ссылок на связанные документы, в т.ч. формы информированного согласия и публикации, а также сообщений от исследователей о незарегистрированных КИ.

Распространение централизованной информации в нижестоящие точки может быть более реальным, чем объединение информации из нескольких источников в центральный регистр (последнее происходит сейчас, хотя и в очень ограниченном масштабе). Небольшое число глобальных центров позволит стандартизировать структуру данных, а, следовательно, сделает возможным объединение записей и поиск. Другая возможность может заключаться в требовании предоставления идентификационных номеров данного КИ во всех регистрах, где оно зарегистрировано. Обе стратегии обеспечат возможность отслеживать КИ от момента их регистрации до публикации результатов.

Реализация и мониторинг

Должно быть невозможно получить финансирование КИ, включая финансирование со стороны государства, продать продукт или получить разрешение на КИ без подтверждения его регистрации.

Нормативное регулирование. В некоторых странах требование регистрации уже стало или вскоре станет обязательным для КИ, на основании которых выдается разрешение на продажу лекарственного средства. Предложенный документ «Регулирование клинических испытаний в Евросоюзе» (EU Clinical Trials Regulation) будет требовать регистрации как одного из условий разрешения любого нового КИ медицинского продукта. Закон США TEST (US TEST Act), представленный в 2013 году, требует, чтобы КИ, включаемые в заявку для получения лицензии, были зарегистрированы до их начала. Поправки к закону об Управлении по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) 2007 г. (The FDA Amendments Act 2007) уже требуют, чтобы КИ, проводимые хотя бы в одном клиническом центре США, были зарегистрированы в течение 21 дня после момента включения первого пациента. В каждой стране могут быть разработаны свои процедуры нормативного и этического одобрения КИ в целях стимулирования регистрации и мониторинга соответствия сведениям, указанным при регистрации.

Спонсоры. Заявки на финансирование КИ или возмещение затрат на них могут включать четкие указания на то, что КИ будут зарегистрированы, а их результаты опубликованы.

⁷ The WHO Registry Network <http://www.who.int/ictrp/network/en/>

Некоторые спонсоры уже практикуют это. Спонсорские организации должны запрашивать идентификационный номер КИ и контролировать в меру своих возможностей соответствие сведениям, указанным при регистрации. Также может быть запрошено подтверждение регистрации всех предыдущих КИ данного исследователя.

Журналы и профессиональные сообщества. В 2005 году Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) заявил о намерении публиковать только отчеты о КИ, зарегистрированных при их начале. Требование сообщения идентификационного номера КИ поможет более эффективно следить за соблюдением этого правила. Однако для того, чтобы преодолеть временной разрыв между регистрацией КИ и публикацией его результатов, журналы должны проанализировать, какие решения принимались ими в отношении незарегистрированных КИ и КИ, проводившихся ранее введения требования регистрации. В будущем журналы также могут просить сообщать регистрационные данные КИ, а также отмечать в публикации, если информация о незарегистрированном КИ появляется в ней впервые. Профессиональные организации и научные сообщества должны прописать в своих кодексах поведения обязанность своих членом регистрировать КИ. Они также могут лоббировать это требование в целях его превращения в международный стандарт.

2. Краткое представление результатов клинического испытания

Резюме. В течение одного года после завершения КИ его краткие результаты должны становиться доступными в том регистре, где оно было зарегистрировано. Краткие результаты всех проведенных КИ медицинских средств, применяемых в настоящее время, должны быть доступны уже сегодня. Краткие результаты включают в себя информацию о первичных и любых вторичных исходах и статистическом анализе. Глобальные регистры должны включать такую структурированную информацию.

Аудит, опубликованный в 2012 году, показал, что результаты лишь пятой части КИ, зарегистрированных на clinicaltrials.gov, были обнародованы в течение одного года после их завершения⁸. При этом различные исследования показали, что испытания с отрицательными результатами остаются неопубликованными в два раза чаще, чем с положительными⁹. Публикация всех результатов снизит публикационное смещение и поможет исследователям и организаторам здравоохранения готовить более надежные систематические обзоры безопасности и эффективности медицинских вмешательств.

Миллионы пациентов добровольно участвуют в КИ в ожидании того, что результаты, порожденные их усилиями, увеличат знания об их заболеваниях и методах лечения. Публикация результатов реализует этическую ответственность, описанную в Хельсинкской Декларации, которую несет исследователь за пациентов при проведении КИ.

В течение года после завершения КИ¹⁰ краткие результаты должны быть опубликованы в регистре, в котором это КИ было зарегистрировано. Современные направления в развитии регистров имеют целью обеспечить более четкий график обновления каждой записи и

⁸ Prayle AP 2012 Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study <http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7373>

⁹ Song et al 2010 Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1408.pdf>

¹⁰ Дата окончания КИ – это дата получения последних данных.

более ясно указывать на отсутствие информации о результатах. Это поможет не только повысить соответствие требованиям, но и улучшить осведомленность исследователей о том, что от них требуется.

Результаты КИ вмешательств, используемых в настоящее время, но ранее не опубликованные, теперь должны быть опубликованы. Регистры должны обеспечить возможность направления заявок на получение результатов КИ от третьих лиц, вести журнал направляемых спонсорам запросов на непредоставленную своевременно информацию, а также ответов на эти запросы.

Отчеты о кратких результатах КИ, размещаемые в регистре, должны как минимум содержать пункты, имеющиеся на странице результатов clinicaltrials.gov (краткая информация об участниках, протокол и поправки к нему, краткие результаты для заранее определенных первичных и вторичных конечных точек, информацию о нежелательных явлениях и статистическом анализе)¹¹. В противном случае должна быть добавлена дополнительная информация в регистре, в котором было зарегистрировано это испытание. Результаты могут быть представлены в различных форматах - в виде статей в рецензируемых журналах, отчетов о КИ в составе заявок на лицензирование, отчетов грантодателям и т.д. Они могут содержать все краткие результаты или их часть. Ссылки и документы также могут быть загружены в регистры.

Регистры в настоящее время имеют разные форматы для представления результатов. Например, на clinicaltrials.gov результаты не могут быть загружены как PDF-файлы. В идеале каждый крупный регистр может требовать, чтобы результаты были загружены в таком формате, который позволяет осуществлять поиск по основным параметрам КИ и обмен информацией между регистрами. В некоторых регистрах осуществляется контроль логической непротиворечивости в записях. Глобальные регистры безусловно также обязаны обеспечить это для того, чтобы быть полезными и управляемыми.

Международный комитет редакторов медицинских журналов заявил, что публикация результатов в регистре не является препятствием для последующей их публикации в журнале. В публикации о КИ в журнале должен быть указан идентификационный номер КИ в регистре.

Реализация и мониторинг

Нормативное регулирование. Поправки к закону об Управлении по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) 2007 г. (The FDA Amendments Act 2007) требуют, чтобы результаты КИ, проводимых хотя бы в одном клиническом центре США, были опубликованы на clinicaltrials.gov в течение года после завершения. FDA имеет право штрафовать спонсоров КИ, не исполняющих эту норму, однако редко делает это. Должны ли быть результаты испытания размещены или была предоставлена отсрочка, часто является предметом юридических дискуссий, по итогам которых остается неясным, законно ли просрочено размещение результатов КИ. Предлагаемый документ «Регулирование клинических испытаний в Евросоюзе» (EU Clinical Trials Regulation) будет требовать публикации кратких результатов каждого зарегистрированного КИ в течение года по его завершении, а Европейская Комиссия (European Commission) обсуждает, как правильно это реализовать. Органы, выдающие разрешения на КИ, в каждой стране должны рассмотреть вопрос об усилении мониторинга отчетности и обеспечить текущий открытый общественный аудит предоставления отчетности по каждому КИ.

¹¹ Предлагаемый перечень сведений о кратких результатах КИ приведен в Приложении

Спонсоры. Разрешения на КИ, лицензирование, решения о возмещении расходов на лекарственные средства, а также заявки на финансирование могут включать требование опубликования в регистре результатов КИ в течение года после его окончания. Некоторые спонсоры начали это практиковать - прибегать к приостановке финансирования до тех пор, пока результаты не станут общедоступными. Также может требоваться подтверждение, что результаты всех прошлых испытаний, проведенных исследователем, были опубликованы.

Журналы и профессиональные сообщества. Журналы должны четко заявить, что размещение кратких результатов испытания в регистре не является препятствием для последующей публикации. Ряд журналов поддержали Заявление о восстановлении неизвестных и незавершенных КИ (Restoring Invisible and Abandoned Trials), которое дает исследователям амнистию сроком до одного года для публикации результатов неопубликованных ранее испытаний¹². Профессиональные сообщества должны обеспечить, чтобы кодексы поведения их членов содержали требования о представлении кратких результатов КИ.

3. Полный отчет

Резюме. Спонсоры КИ или другие лица, готовящие полные отчеты о КИ для получения лицензии или любых других целей, должны обеспечить общедоступность отчета. Описание нежелательных явлений и индивидуальные данные пациентов могут не включаться в полный отчет, но должны предоставляться по запросу исследователей так же, как сейчас предоставляются сообщения о неблагоприятных событиях - с обязательством, что ни один обоснованный запрос не будет отклонен.

Полные отчеты (Clinical Study Reports) или их аналоги в некоммерческих проектах содержат большое количество подробной информации о методах, анализе, результатах и выводах КИ¹³. Эта информация необходима, чтобы принимать и оценивать решения о вмешательствах, а также оценивать опубликованные краткие результаты. Полные отчеты о КИ представляются для принятия решений о регулировании и лицензировании и составляются по стандартной структуре, установленной руководством ICH GCP¹⁴. Полные отчеты должны становиться общедоступными с момента их создания.

Полные отчеты иногда содержат описания нежелательных явлений, наблюдаемых у участников испытания. Эта информация важна для понимания соотношения между рисками и преимуществами вмешательства. Эти описания могут содержать идентифицируемую информацию о пациенте, которая, возможно, требует редактирования. Научный сотрудник или компания, написавшие отчет, должны предоставлять эту информацию по запросу исследователя, предъявившего протокол своего плана исследования, без отказа в обоснованном запросе. Это должно быть аналогично схеме предоставления полного описания нежелательных явлений назначенных лекарств в

¹² Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings *BMJ* 2013;346:f2865 <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865>

¹³ Doshi & Jefferson, 2012 Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open* <http://bmjopen.bmj.com/content/3/2/e002496.full>

¹⁴

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf

добровольных сообщениях в регулирующие органы от врачей и пациентов через систему Yellow Card в Великобритании¹⁵.

Полные отчеты также содержат индивидуальные данные каждого участника КИ в специальном отдельном разделе. **Мы не призываем к публикации индивидуальных данных пациента**, хотя в настоящее время идут широкие дискуссии на тему доступности этой информации, когда она представляет ценность для исследований. Уполномоченный по правам человека Евросоюза (The EU Ombudsman) постановил, что удаление индивидуальных данных пациента из полных отчетов перед их публикацией не является существенным бременем. Некоторые компании (GSK) заявили о намерении делать все свои полные отчеты общедоступными, за исключением персональной информации о пациентах. Другие компании (Roche) заявили о намерении предоставлять такую информацию по требованию.

Реализация и мониторинг

Нормативное регулирование. Предлагаемый документ «Регулирование клинических испытаний в Евросоюзе» (EU Clinical Trials Regulation) будет содержать указание, что с момента принятия решения о разрешении на продажу (лицензировании) никакая информация в отчете о КИ не должна считаться коммерческой тайной. Прозрачность политики Европейского агентства по лекарствам (The European Medicines Agency) состоит в том, чтобы предоставлять по запросу любой имеющийся у них полный отчет. Другие страны должны принять аналогичный подход.

4. Индивидуальные данные пациента

AllTrials не призывает к публикации индивидуальных данных пациента.

В настоящее время во многих странах предлагаются варианты решений, направленных на улучшение обмена такой информацией на благо будущих исследований. Это позволит повысить точность оценок преимуществ лечения в результате мета-анализов первичных данных пациентов, а также выявлять подгруппы пациентов, отвечающих на вмешательство лучше или хуже. Группы пациентов, спонсоры медицинских исследований и исследователи обеспокоены невозможностью повторно использовать данные выполненных исследований. Они стремятся к разработке соглашений, которые дают возможность повторного использования данных, и обращают внимание регулирующих органов на вопрос: не обернутся ли новые правила защиты данных необоснованной нагрузкой и ограничением на повторное использование данных завершенных исследований?

Кампания AllTrials является инициативой организаций Bad Science, BMJ, Центра доказательной медицины (Centre for Evidence-based Medicine), Cochrane Collaboration, James Lind Initiative, PLOS и Sense About Science и в настоящее время курируется в США Dartmouth's Geisel School of Medicine и институтом политики здравоохранения и клинической практики (Dartmouth Institute for Health Policy & Clinical Practice). Кампания AllTrials запущена в январе 2013 года с призывом регистрировать и публиковать результаты всех клинических испытаний.

www.alltrials.net

¹⁵ Yellow Card Scheme – MHRA <https://yellowcard.mhra.gov.uk>

Приложение. Перечень сведений о кратких результатах клинических испытаний

Краткое изложение результатов клинического исследования должно содержать информацию по следующим пунктам:

1. Информация о КИ:

- a) Идентификатор КИ
- b) Другие идентификаторы
- c) Информация о спонсорах
- d) Информация о педиатрическом регулировании
- e) Этап анализа результатов
- f) Общая информация о КИ
- g) Целевая популяция и число включенных участников КИ

2. Описание участников исследования

- a) Информация о наборе участников¹⁶
- b) Период до назначения вмешательства
- c) Период после назначения вмешательства

3. Исходные характеристики:

- a) возраст (обязательная характеристика)
- b) пол (обязательная характеристика)
- c) специфическая для исследования характеристика (необязательная характеристика)

4. Конечные точки:

- a) Описание конечных точек
- b) Результаты статистического анализа по конечной точке №1*
- c) Результаты статистического анализа по конечной точке №2.

* Информация должна предоставляться по всем конечным точкам, которые определены в протоколе.

5. Нежелательные явления (НЯ):

- a) Информация о НЯ
- b) Группа, предоставляющая отчет о НЯ
- c) Серьезные НЯ

¹⁶ Даты, исследовательские центры и др. (Ред. перевода)

d) НЯ, не являющиеся серьезными

6. Дополнительная информация:

a) Существенные изменения протокола

b) Приостановки и возобновления КИ

c) Ограничения и предостережения

7. Полный протокол