

СВОДКА

комментариев и предложений, поступивших по итогам общественного обсуждения
проекта рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии

Наименование проекта рекомендации: «Руководство по принципам применения биостатистики
в клинических исследованиях»

№ п/п	Комментарии и предложения, поступившие в рамках общественного обсуждения проекта рекомендации	Позиция департамента Евразийской экономической комиссии, ответственного за подготовку проекта рекомендации
	Эксперт Драницына М.А.	
1.	П.6 Тем не менее, следует<u>Необходимо</u> максимально полно выявить потенциальные источники систематических ошибок для того, чтобы попытаться их устранить<u>ограничить</u> <i>Изменение на более строгую формулировку. Кроме того, известно заранее, что далеко не всегда можно их устранить, поэтому в такой формулировке может быть интерпретировано, что не надо и пытаться.</i>	Отклонено. Строгая формулировка не допускается форматом рекомендации. Учтено.
2.	«надежность повторной оценки одним экспертом» (как альтернатива понятия «повторной оценки разными экспертами», присутствующего в тексте). <i>Целесообразно вернуть определение (по тексту понятие упоминается в пункте 2б), чтобы гармонизировать документ с легисим в основу руководством ICH.</i>	Учтено.
3.	П.9 «генерализуемость, генерализация (обобщаемость)» – степень, с которой данные клинического исследования можно надежно экстраполировать с субъектов исследования на более широкую популяцию пациентов и более широкий диапазон<u>широкую группу</u> клинических условий применения лекарственного препарата; <i>Для слова range использован перевод «группа», которая может подразумевать разрозненный (дискретный) набор условий, а не непрерывный.</i>	Учтено.
4.	«двойное маскирование» – метод сохранения ослепления при распределении комплектов лекарственных препаратов для осуществления вмешательств в клиническом исследовании, если два вмешательства нельзя сделать идентичными.	Отклонено. Без определяемого слова не ясно к чему относится понятие комплекта. В рамках клинической разработки лекарственного

Комплекты лекарственных препаратов готовят для вмешательства А (активный лекарственный препарат и неотличимое от него плацебо) и для вмешательства В (активный лекарственный препарат и неотличимое от него плацебо). Затем субъекты клинического исследования получают два набора комбинированного вмешательства: либо активный лекарственный препарат А и плацебо В, либо плацебо А и активный лекарственный препарат В; Внесены уточняющие добавления. Формулировка «лекарственный препарат для осуществления вмешательства» может подразумевать, что вмешательство есть нечто большее, чем, например, обобщение для понятия «лекарственный препарат» (или «хирургическая операция», например), а это противоречит дальнейшему тексту определения и документа (например, в тексте встречается понятие «исследуемое вмешательство»).	препарата он может быть предназначен для выполнения лечения совместно с иными медицинскими технологиями (оперативное вмешательство, проведение инструментального исследования). Учтено.
5. «предпочтительные и включенные термины» — низший уровень словарных терминов в иерархическом словаре, с помощью которых кодируется описание, сделанное исследователем, при этом предпочтительный термин относится к уровню, на котором группируются включенные термины, используемые для репортирования в рамках клинического исследования с целью последующего расчета частоты возникновения явления (например, указание исследователя «Боль в левой руке» может быть закодировано включенным термином «Боль в суставе», который репортируется в виде предпочтительного термина «Артралгия»); <u>Включенный термин — это низший уровень словарного термина, с помощью которого кодируется описание, сделанное исследователем.</u> <u>Предпочтительный термин — уровень группировки включенных терминов, используемый для репортирования частоты возникновения явления. Например, указание исследователя «Боль в левой руке» может быть закодировано включенным термином как «Боль в суставе», который репортируется на уровне предпочтительного термина как «Артралгия».</u> В текущей формулировке происходит смешивание понятий, поскольку определения «предпочтительные термины» и «включенные термины» не	Учтено. Учтено, с редакторской правкой

	отделены в начале раздела. На наш взгляд, оптимальное решение — разделить на два определения.	
6.	«принцип «совокупность по протоколу»» (валидные случаи, выборка эффективности, выборка поддающихся оценке субъектов) принцип, устанавливающий, что эффект тактики вмешательства лучше всего оценивается с помощью анализа фактического режима вмешательства, то есть анализа совокупности данных, полученных от подмножества субъектов, которые выполнили требования протокола клинического исследования в достаточной степени для того, чтобы обеспечить сносимость полученных данных отражать с высокой вероятностью эффект вмешательства в соответствующей научной модели исследования. Выполнение требований протокола клинического исследования включает в себя такие условия как достижение субъектом исследования необходимой степени вмешательства, доступность результатов измерений у данного субъекта и отсутствие серьезных нарушений протокола данным субъектом исследования; «принцип «по протоколу» (валидные случаи, выборка эффективности, выборка поддающихся оценке субъектов) – принцип, устанавливающий, что эффект тактики вмешательства лучше всего оценивается с помощью анализа фактического режима вмешательства, то есть анализа совокупности данных, полученных от подмножества субъектов, которые были подвержены требованиям протокола в достаточной степени для того, чтобы обеспечить способность полученных данных с высокой вероятностью отражать эффект вмешательства в соответствии с научной моделью исследования. Приверженность включается в себя такие условия как достижение субъектом исследования необходимой степени вмешательства, доступность результатов измерений у данного субъекта и отсутствие серьезных нарушений протокола данным субъектом исследования; Введено новое понятие «принцип «совокупность по протоколу», по-видимому, по аналогии с определением «принцип «по намерению лечить». Если придерживаться аналогии, то целесообразно удалить слово «совокупность» и оставить «принцип «по протоколу». Целесообразно здесь и по тексту документа не производить замену термина «приверженность» и производные от него на «выполнение требований протокола клинического исследования», поскольку это значительно перегружает определение. Термин «приверженность» в	Учено.

	соответствующем контексте широко используется в регуляторных документах, в частности, в 79 Решении (Надлежащая клиническая практика).	
7.	«содержательная валидность» – степень <u>с которой переменная (например, рейтинговая шкала) измеряет то, что она должна измерять</u> соответствия оценок переменной (например, рейтинговой шкалы) реальному измеряемому диапазону вида-вменательства в клиническом исследовании; Определение значительно переработано, в частности внедрено понятие «реальный измеряемый диапазон вида вмешательства», что искажает заложенный в определение смысл. Более того, исходно речь идет не об оценках переменной (по шкале, например), а о переменной непосредственно (например, шкала ВАШ сама по себе обладает содержательной валидностью для оценивания боли, однако оценки по этой шкале по тем или иным причинам (ошибки регистрации, например) могут не соответствовать реальности). С целью поддержания высокого уровня гармонизации с лучшим в основу документом ICH целесообразно вернуть согласованное на заседании рабочей группы определение.	Отклонено. Определение отредактировано. Предлагаемый вариант содержит тавтологический оборот «измеряет то, что должен измерять». Переменная не выполняет измерения. В приведенном примере переменная – это боль, а оценка переменной – шкала ВАШ.
8.	П.11 Достижение указанных глобальных целей обычно требует упорядоченной программы клинической разработки в виде совокупности клинических исследований, каждое из которых имеет свои конкретные цели, как это указано в Руководстве по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Евразийской коллегии экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11). Программу клинической разработки следует изложить в одном или в нескольких протоколах клинических исследований с соответствующими временными точками принятия решений и достаточной гибкостью их оценки; позволяющими проводить модификации программы клинической разработки по мере накопления информации. Достижение указанных глобальных целей обычно требует упорядоченной программы клинических исследований, каждое из которых имеет свои конкретные цели, как это указано в Руководстве по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11). Программу клинической разработки следует изложить в регистрационном досье с соответствующими	Учтено, с редакторской правкой.

11.	Переменные глобальной оценки клинического исследования Формулировка допускает неправильную интерпретацию (смысловое слияние «оценки клинического исследования»). Целесообразно оставить добавление «клинического исследования» в заголовке 2 (Предмет клинического исследования), это дополнение будет по умолчанию распространяться на все включенные подзаголовки.	Отклонено. Использование оборота «клинического исследования» в подзаголовке не означает его распространение на все дальнейшие подзаголовки, в соответствии с Правилами внутреннего документооборота в Евразийской экономической комиссии, утвержденным Решением Коллегии ЕЭК от 5 мая 2015 г. № 46. В целях исключения неправильной интерпретации добавлен предлог «при».
12.	П.27 В некоторых случаях (как правило, в неврологии и в психиатрии) для измерения совокупной безопасности, совокупной эффективности и (или) совокупной полезности вмешательства разрабатывают переменные глобальной оценки. Переменная данной разнородности объединяет в себе объективные переменные и общее впечатление исследователя о состоянии или изменении состояния субъекта исследования и обычно представляет собой шкалу упорядоченных категориальных рейтинговых оценок. В некоторых случаях для измерения совокупной безопасности, совокупной эффективности и (или) совокупной полезности вмешательства разрабатывают переменные глобальной оценки. Переменная данной разнородности объединяет в себе объективные переменные и общее впечатление исследователя о состоянии или изменении состояния субъекта исследования и обычно представляет собой шкалу упорядоченных категориальных рейтинговых оценок. Переформулировано с изменением смысла исходного текста, поскольку изначально говорится именно о проработанности переменных глобальных оценок в указанных областях, но не в целом об их разработке и пригодности. Целесообразно вернуться к согласованной на рабочей группе редакции.	Учтено.
13.	П.32 Предложены статистические критерии валидации суррогатных переменных, но опыт их использования относительно ограничен. На практике надежность суррогатной точки зависит от следующих факторов: биологической убедительности взаимосвязи между клинической эффективностью и суррогатной точкой;	

	подтверждения в эпидемиологических исследованиях прогностической ценности переменной выбранной в качестве суррогатной точки для оценки клинического исхода; доказательства на основе ранее проведенных клинических исследований, что влияние вмешательства на суррогатную точку соотносится с влиянием вмешательства на клинический исход. Зависимость между клинической эффективностью и суррогатными точками для одного препарата обязательно будет применима при лечении одного и того же заболевания к лекарственному препарату с другим механизмом действия. Предложены статистические критерии валидации суррогатных переменных, но опыт их использования относительно ограничен. На практике надежность суррогатной переменной зависит от следующих факторов: биологической убедительности взаимосвязи между клинической пользой и суррогатной переменной; подтверждения в эпидемиологических исследованиях прогностической ценности переменной, выбранной в качестве суррогатной для оценки клинического исхода; доказательства на основе ранее проведенных клинических исследований, что влияние вмешательства на суррогатную переменную соотносится с влиянием вмешательства на клинический исход. Зависимость между клинической и суррогатной переменными для одного препарата обязательно будет применима при лечении одного и того же заболевания к лекарственному препарату с другим механизмом действия. <i>Изменена формулировка с искажением смысла документа, легшего в основу. Целесообразно переформулировать с целью поддержания высокого уровня гармонизации с лучшим в основу документом ICH. Кроме того, поскольку в оригинале на протяжении всего раздела и в его заголовке в оригинале используется термин Variable(s), целесообразно использовать унифицированный термин «переменная» по ходу раздела.</i>	Учтено. Отклонено. В тексте используется термин «клиническая эффективность» Учтено. Учтено. Учтено.
14.	П.33 Если это необходимо, в клиническом исследовании допускается применение подхода с дихотомической категоризацией исследуемой переменной, либо введение для непрерывных или порядковых переменных иного вида категоризации. Наиболее распространенной дихотомической категоризацией	

	является использование критериев «успех/неуспех» или «ответ/отсутствует ответ». Дихотомические критерии требуют: точной формулировки, например, указания минимального процента улучшения (но сравнении с исходным значением) в случае их использования для оценки непрерывной переменной; указания величины, соответствующей некоторому пороговому уровню превышения которого позволяет выставить соответствующую категорию (например, «хороший»), в случае порядковой рейтинговой шкалы. Примером применения порогового уровня является использование значения диастолического давления — равного 90 мм рт. ст. относительно которого проиходит дихотомическая категоризация степени снижения давления («ответ — на лечение/отсутствует ответ на лечение»); Если это необходимо, в клиническом исследовании для непрерывных или порядковых переменных допускается применение подхода с дихотомической категоризацией исследуемой переменной или введение иного вида категоризации. Наиболее распространенной дихотомической категоризацией является использование критериев «успех/неуспех» или «ответ/отсутствие ответа». Дихотомические критерии требуют: точной формулировки, например, указания минимального процента улучшения (по сравнению с исходным значением) в случае их использования для оценки непрерывной переменной; указания величины, соответствующей некоторому пороговому уровню превышения которого позволяет выставить соответствующую категорию (например, «хороший»), в случае порядковой рейтинговой шкалы. Примером порогового уровня является значения диастолического давления равного 90 мм рт. ст., относительно которого может происходить дихотомическое деление выраженности изменения артериального давления. Изменена формулировка с искажением смысла документа, легшего в основу. Целесообразно переформулировать с целью поддержания высокого уровня гармонизации с лучшим в основу документом ICH.	Учтено.	Отклонено. Словосочетание «дихотомическое деление» является парафразом термина «дихотомическая категоризация», употребляемого по тексту. Понятие «деление выраженности давления» – неясно и допускает неоднозначное истолкование.
15.	П.36 Метод ослепления (маскировки) направлен на ограничение возникновения осознанных или неосознанных систематических ошибок при проведении и интерпретации клинического исследования, связанных с влиянием исходного знания вида изучаемого вмешательства в каждой группе субъектов исследования	Отклонено. Без уточнения не ясно, на что влияют знания.	Отклонено. Без уточнения не ясно, на что влияют знания.

	на: Поскольку вид вмешательства однозначно определяет группу субъектов исследования, выделенное дополнение избыточно. Кроме того, указание исходного может быть интерпретировано как до начала исследования, при этом раскрытие в любой момент исследования также может оказывать влияние и вносить систематическую ошибку. Целесообразно вернуться к согласованной на рабочей группе редакции.	
16.	П.38 Двойное слепое исследование – это исследование, в котором ни субъект исследования, ни кто-либо из исследователей или персонала спонсора, вовлеченных в осуществление вмешательства или клиническую оценку субъектов (включая любое лицо, определяющее соответствие субъектов критериям отбора, оценивающее конечные точки или проверяющее степень соблюдения протокола клинического исследования), не знают о получаемом субъектом вмешательстве. Такая степень ослепления ненулевых необработанных данных поддерживается на протяжении всего исследования, и только после достижения приемлемого уровня качества очистки данных ослепление <u>для соответствующего персонала снимается таких данных для соответствующего</u> Целесообразно здесь и по тексту документа не производить замену термина «приверженность» и производные от него на «степень соблюдения протокола клинического исследования», поскольку это перегружает изложение. Термин «приверженность» в соответствующем контексте широко используется в регуляторных документах, в частности, в 79 Решении (Надлежащая клиническая практика). Целесообразно исключить добавление «полученных необработанных данных» с целью поддержание максимальной гармонизации с исходным документом, поскольку речь идет о степени (ослепления) в отношении вовлеченных участников исследования, но не о данных, обработанных каким-либо образом или нет. (will appropriate personnel be unblinded (ослепляется тот объект, который обладает зрением)).	Учтено.
17.	П.39Все вышеперечисленные случаи не являются основанием для отказа от применения метода двойного ослепления по формальному признаку. Тем не менее необходимо приложить максимум усилий для преодоления	Отклонено. Не ясно, как измерить «максимум усилий» и как усилия преодолевают затруднения. Также утрачен смысл.

	указанных затруднений. Целесообразно вернуться к исходной редакции, чтобы не был утрачен смысл.	
18.	П.46 Несмотря на то, что простая, или неограниченная рандомизация является допустимым подходом, ... Техническая ошибка. В том случае, если составной союз целиком входит в придаточную часть, знаки препинания ставятся следующим образом: В) Если придаточная часть предшествует главной – запятая ставится только после всего придаточного предложения. http://new.gramota.ru/spravka/punctuation/punctuation-attach3	Учено.
19.	П.58 Распространенным и в целом удовлетворительным использованием 2x2-перекрестного дизайна является подтверждение биозквивалентности двух производственных-рецептур одного и того же лекарственного препарата. Непонятно, что подразумевается под «производственной рецептурой». Целесообразно исключить дополнение с целью поддержания высокого уровня гармонизации с легшим в основу документом ICH и вернуться к согласованному на заседании рабочей группы варианту.	Отклонено. Термин «производственная рецептура» применен в соответствии с правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.
20.	П.68 В некоторых клинических исследованиях (например, в некоторых крупных исследованиях с изучением смертности и участием включением очень небольшого числа субъектов исследования в каждом из клинических центров), могут отсутствовать причины ожидания какого-либо влияния какого-либо-центра на первичные и вторичные переменные, поскольку также-клинические центры, скорее всего, не оказывают клинически значимого влияния на общий вывод по исследованию. Переформулировано с модификацией изначального смысла. С целью поддержания высокого уровня гармонизации с легшим в основу документом ICH целесообразно заменить «влияния какого либо центра» на «какого-либо влияния центра» и удалить «также». Кроме того, в отношении субъектов исследования лучше использовать термин включены (вместо участвуют).	Отклонено. Выбор термина «включением» будет согласован в рамках проведения правой экспертизы и редактирования. Учено.
21.	П.70 В случае если обнаружена гетерогенность эффектов вменательств, ее необходимо интерпретировать с осторожностью и активно искать объяснение	

этому факту с позиций других особенностей организации исследования или характеристик субъектов. Такое объяснение обычно подразумевает тщательный дальнейший анализ и интерпретацию. Чтобы обеспечить устойчивость оценок эффекта вмешательства при наличии гетерогенности этого эффекта вмешательства (на что может указывать выраженное количественное взаимодействие между эффектом вмешательства и видом клинического центра) следует использовать альтернативные оценки эффекта вмешательства с присвоением таким альтернативным оценкам от разных клинических центров весовых коэффициентов, соответствующих этим центрам. Иные подходы в данном случае возможны только при наличии соответствующего обоснования их применения в отчете о клиническом исследовании. Следует установить причину любой гетерогенности эффекта вмешательства, характеризующейся выраженными качественными взаимодействиями между эффектом вмешательства и видом клинического центра. Если причина гетерогенности эффекта вмешательства не установлена следует проводить дополнительные клинические исследования до тех пор, пока эффект вмешательства можно будет предсказать с достаточной степенью надежности.

Если обнаружена гетерогенность эффектов вмешательств, ее необходимо интерпретировать с осторожностью и активно искать объяснение этому факту с позиций других особенностей организации исследования или характеристик субъектов. Такое объяснение обычно подразумевает тщательный дальнейший анализ и интерпретацию. В отсутствие объяснения, чтобы обосновать устойчивость оценок эффекта вмешательства при наличии гетерогенности этого эффекта вмешательства (на что может указывать выраженное количественное взаимодействие между эффектом вмешательства и клиническим центром) могут использоваться альтернативные оценки эффекта вмешательства с присвоением оценкам от разных клинических центров весовых коэффициентов. Следует установить причину любой гетерогенности эффекта вмешательства, характеризующейся выраженными качественными взаимодействиями между эффектом вмешательства и клиническим центром. Если причина гетерогенности эффекта вмешательства не установлена, то могут потребоваться дополнительные клинические исследования, прежде чем эффект вмешательства можно будет предсказать с достаточной степенью надежности.

Согласованный на заседании рабочей группы вариант переформулирован с

Учено.

	внедрением: Исбыточности («в случае если»), Искажение смысла («обеспечить» вместо «обосновать»; альтернативные оценки уже предполагают использование весовых коэффициентов, то есть к ним такие коэффициенты уже не применяются); Дополнение («Иные подходы в данном случае возможны только при наличии соответствующего обоснования их применения в отчете о клиническом исследовании»), Усиление долженствования в отношении проведения дополнительных клинических исследований. С целью поддержания высокого уровня гармонизации с лучшим в основу документа ICH целесообразно вернуться к согласованному на заседании рабочей группы варианту	Учтено. Учтено. Отклонено. Предложенная редакция в отсутствии объяснения не понятна. Также не ясно где должно быть приведено данное объяснение. Учтено.
22.	Исследования <u>для подтверждения</u> превосходства Исследования <u>для подтверждения</u> эквивалентности и не меньшей эффективности и (или) безопасности лекарственного препарата Исследования для подтверждения зависимости «доза – ответ» Целесообразно унифицировать представление заголовков согласно варианту, согласованному на заседании рабочей группы	Учтено.
23.	П.72 С научной точки зрения эффективность наиболее убедительно устанавливается с помощью <u>не</u> подтверждения; превосходства над плацебо в плацебоконтролируемом исследовании; превосходства над активным контролем вмешательством в исследовании с активным контролем; установления зависимости «доза – ответ». Переформулировано с модификацией изначально заложенного смысла. Под уместностью/пригодностью понимается определенная целесообразность, а не просто сам факт применения. С целью поддержания высокого уровня гармонизации с лучшим в основу документа ICH целесообразно приблизиться к	Отклонено. В соответствии с ранее учтенными замечаниями. (№ п/п 22)

	согласованному на заседании рабочей группы варианту.	
24.	П.73... Применение <u>Пригодность</u> <u>платцебо-контроля</u> или <u>активного контроля</u> <u>в</u> <u>каждом</u> <u>клиническом исследовании</u> <u>необходимо</u> <u>обобщивать</u> <u>определять</u> <u>в</u> <u>каждом</u> <u>конкретном случае</u> <u>протоколе</u> <u>каждого</u> <u>конкретного</u> <u>клинического</u> <u>исследования</u>. Переформулировано с модификацией изначально заложенного смысла. Под уместностью/пригодностью понимается определенная целесообразность, а не просто сам факт применения. С целью поддержания высокого уровня гармонизации с лучшим в своем роде документом ICH целесообразно приблизиться к согласованному на заседании рабочей группы варианту.	Учтено.
25.	П.74 В некоторых случаях исследуемый <u>испытуемый</u> <u>лекарственный препарат</u> <u>сравнивают</u> <u>с</u> <u>референтным</u> <u>лекарственным</u> <u>препаратом</u> <u>(вмешательством)</u> <u>без</u> <u>цели</u> <u>подтверждения</u> <u>превосходства</u> <u>эффекта</u> <u>исследуемого</u> <u>лекарственного</u> <u>препарата</u>. Переформулировано с искажением смысла. Согласно определению 79 Решения исследуемым лекарственным препаратом может быть как испытуемый лекарственный препарат, так и вмешательство сравнения (в том числе плацебо), поэтому использованная формулировка может вносить путаницу. Варианты замены: Испытуемый (использован в предлагаемой редакции); Разрабатываемый (альтернатива предлагаемой редакции). Целесообразно отследить по всему тексту.	Отклонено. В Решении Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 79 понятие «исследуемый лекарственный препарат» применяется как в значении «испытуемый лекарственный препарат и вмешательство сравнения», так и в значении «только испытуемый лекарственный препарат» (п.5.5.9, 5.5.11, 5.17.3)
26.	П.75 Исследование биоэквивалентности всепроизведенных <u>лекарственных</u> <u>препаратов</u> <u>попадает</u> <u>в</u> <u>первую</u> <u>категорию</u> <u>то</u> <u>есть</u> <u>относится</u> <u>к</u> <u>исследованиям</u> <u>эквивалентности</u>. В некоторых случаях исследования клинической эквивалентности проводятся с другими целями (например, подтверждение эквивалентности нового <u>воспроизведенного</u> <u>исследуемого</u> <u>лекарственного</u> <u>препарата</u> <u>референтному</u> <u>лекарственному</u> <u>препарату</u>, который уже зарегистрирован, если эти лекарственные препараты не абсорбируются при <u>примеме</u> <u>внутрь</u> и не попадают в кровоток). Согласованный на заседании рабочей группы вариант переформулирован с внесением:	Учтено.

	Избыточности («воспроизведенных лекарственных препаратов» (биоэквивалентность без уточнения широко используется в других документах Союза, например, в 78 Решении) «то есть относится к исследованным эквивалентности» (об этом говорится в предыдущем предложении); Искажение смысла и потенциальные неправильные интерпретации («нового исследуемого лекарственного препарата»); Исследование БЭ по фармакокинетической конечной точке возможны не только для формулий для приема внутрь (например, трансдермальный пластырь). Целесообразно приблизиться к исходному варианту.	
27.	П.79 Необходимо внимательно подбирать активные компараторы. Примером подходящего активного компаратора была бы широко применяемая терапия, эффективность которой при соответствующем показании была четко установлена и охарактеризована количественно в хорошо спланированном) и хорошо документированном исследовании (исследованиях) превосходства, и от которой можно с надежностью ожидать проявления схожей эффективности в намеченном активно контролируемом исследовании. Технические ошибки.	Учтено.
28.	П.80-Границу эквивалентности необходимо указать в протоколе исследования в виде наибольшей разницы в оценках эффективности, которую можно считать клинически приемлемой, при этом она должна быть меньше разниц оценок эффективности, продемонстрированных в исследованиях превосходства активного компаратора. Внесены противоречивые дополнения, поскольку везде по тексту в данном разделе и, в частности, в предложении, предваряющим данное, говорится об эффективности и (или) безопасности. Таким образом, в текущей формулировке упомянута безопасность. Целесообразно вернуться к исходному варианту, поскольку из контекста раздела понятно, что имеется в виду.	Отклонено. Поскольку без уточнения не ясно о какой разнице идет речь. В редакцию пункта внесены уточнения.
29.	П.82 Вывод об эквивалентности или не меньшей эффективности и (или) безопасности, основанный на получении незначимого результата тестирования нулевой гипотезы об отсутствии разницы между испытуемым исследуемым лекарственным препаратом и активным компаратором, не приемлем.	Отклонено. В Решении Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 79 понятие «исследуемый лекарственный препарат» применяется как в значении «испытуемый лекарственный препарат и вмешательство сравнения», так и в

30.	Согласно определениям 79 Решения исследуемым лекарственным препаратом может быть как испытуемый лекарственный препарат, так и мешательство сравнения (в том числе плацебо), поэтому использованная формулировка может вносить путаницу. Целесообразно отследить по всему тексту. П.83 Есть также ряд особенностей при выборе анализируемых совокупностей. Субъекты, исключенные или выбывшие из группы вмешательства или группы компаратора, с большей вероятностью не достигают ответа, тем самым результаты использования полной анализируемой совокупности могут вносить систематическую ошибку в пользу подтверждения эквивалентности исследуемого лекарственного препарата. Добавление нецелесообразно, особенно учитывая определение «исследуемого лекарственного препарата» из 79 Решения.	значении «только испытуемый лекарственный препарат» (п.5.5.9, 5.5.11, 5.17.3)
31.	П.84 Изучение соотношения между ответной реакцией организма на новый исследуемый лекарственный препарат соединения и его дозы, можно получить на всех фазах разработки и с помощью любых подходов в соответствии... Техническая ошибка.	Отклонено. В Решении Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 79 понятие «исследуемый лекарственный препарат» применяется как в значении «испытуемый лекарственный препарат и мешательство сравнения», так и в значении «только испытуемый лекарственный препарат» (п.5.5.9, 5.5.11, 5.17.3)
32.	П.87 Число <u>Количество</u> субъектов в клиническом исследовании должно всегда быть достаточно большим для получения надежного ответа на поставленные вопросы. <u>Указанное число</u> Количество обычно определяют, руководствуясь основной целью исследования. Если размер выборки определяется на какой-то другой основе, то это необходимо указать и обосновать. Например, исследование, размер выборки которого рассчитывается на основе вопросов или требований безопасности либо важных вторичных целей, может требовать большего количества <u>числа</u> субъектов, нежели исследование, размер которого определяется на основе первичного вопроса эффективности, как это указано в Руководстве по общим вопросам клинических исследований... Поскольку число есть единица счета, выражающее количество (для счетных объектов), целесообразно вернуться к согласованному варианту, как более точному. Число в контексте субъектов или пациентов используется и в других документах Союза (в частности, в 78 и 79 Решениях). Целесообразно отследить по тексту документа.	Отклонено. Число-это цифровое обозначение, используемое в математике. В данном случае речь идет о количестве субъектов.

33.	П.89 Искомая разница между вмешательствами может основываться на предположении о минимальном эффекте, имеющем клиническую значимость при ведении пациентов, или на предположении об ожидаемом эффекте нового вмешательства, если предполагается, что он должен быть больше, чем у стандартного вмешательства. Традиционно значение-вероятности ошибки I рода принимается равным 5 % или менее либо его значение устанавливается с учетом каких-либо поправок, вносимых из соображений множественности сравнений; на конкретный выбор могут влиять априорное правдоподобие тестируемой гипотезы и желаемый вклад результатов. ЗначениеV—вероятность ошибки II рода традиционно принимается равным 10 или 20 %; в интересах спонсора – удерживать это значение на наименьшем достижимом уровне, особенно в случае исследований, которые затруднительно или невозможно провести повторно. <i>Переформулировано с внедрением в текст избыточных речевых оборотов. Целесообразно приблизиться к согласованному варианту.</i>	Учтено. Редакционная правка последнего предложения, связанная с исправлением стиля изложения.
34.	П.100 В некоторых случаях изменения целесообразны (например, в долгосрочных исследованиях, когда появление новых научных знаний в области медицины из источников, непосредственно не связанных с исследованием не-еязанных-е неперестенными данными исследование или по результатам промежуточных анализов указывает на необходимость изменения критериев отбора). <i>Внесенное уточнение искажает смысл, поскольку в исходном варианте обсуждаются сведения, полученные в той же области медицины, но не в рамках рассматриваемого исследования.</i>	Учтено, с редакторской правкой.
35.	П.101 В многоцентровых исследованиях указанные меры-подходы применяются к отдельным центрам в рамках всего клинического исследования. <i>Целесообразно приблизиться к согласованному варианту, поскольку непосредственно меры не указаны.</i>	Учтено.
36.	Заголовки Промежуточный анализ и ранняя остановка клинического исследования <i>Выделенное дополнение избыточно и гетерогенно по отношению к другим подзаголовкам раздела того же уровня.</i>	Отклонено. В предложенной редакции заголовка не понятно, что останавливается.

37.	П.104 Если дизайн исследования и цель мониторинга предусматривают несколько конечных точек, то этот аспект множественных сравнений также следует учитывать при планировании статистической обработки <u>и анализе результатов данных</u>. <i>В текущей редакции внесено уточняющее дополнение, которое не охватывает весь спектр ситуаций.</i>	Учтено.
38.	П.108 Большинство клинических исследований, направленных на обоснование эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата, должны продолжаться до завершения набора всего запланированного размера выборки; исследования подлежат ранней остановке только <u>по этическим причинам в-ену</u> этических аспектов или если запланированная мощность исследования более не считается приемлемой. <u>Только ч</u>Часть исследований будет предусматривать изучение серьезных жизнеугрожающих исходов или смертности, которые из этических соображений могут потребовать последовательного мониторинга накапливающихся сравнительных данных о вмешательствах. <i>В текущей редакции внесены изменения с искажением смысла («этических аспектов» (касаются, каждого исследования, обязательно носят негативный характер); «часть» вместо «только часть»)</i>	Учтено.
39.	П.109 Во многих клинических исследованиях исследуемых лекарственных препаратов, особенно оказывающих большое влияние на здоровье населения, ответственность за мониторинг сравнений исходов эффективности и (или) безопасности необходимо возложить на внешнюю независимую группу (независимый комитет по мониторингу данных), совет по мониторингу данных и безопасности или комитет по мониторингу данных), обязанности которых необходимо четко описать. <i>Техническая ошибка или переформулировка с искажением смысла (это возможные разные наименования одной группы).</i>	Учтено.
40.	Заголовок Роль независимого комитета по мониторингу данных при оценке хода клинического исследования	Отклонено. Роль независимого комитета по мониторингу данных полностью прописана в Решении Совета Коллегии ЕЭК от 3 ноября

	Внесено уточняющее дополнение. Данное уточнение ограничивает роль НКМД (см. также первое предложение раздела: 113. В целях периодической оценки хода клинического исследования, данных о безопасности и критических переменных эффективности, а также составления рекомендаций спонсору о продолжении, модификации или прекращении исследования спонсор вправе учредить независимый комитет по мониторингу данных. Целесообразно приблизиться к исходной редакции.	2016 г. № 79. Данный раздел касается участия независимого комитета по мониторингу данных при оценке хода клинического исследования, как указано в п.113-115 проекта.
41.	П.114 Записи должны быть доступны для ознакомления лицам, осуществляющим мониторинг, аудит и инспекции клинических исследований; по завершении клинического исследования. Внесено дополнение, которое сужает круг лиц, которым могут быть доступны эти сведения, исключая, в частности, экспертов. Записи должны быть доступны, всем кому по окончании исследования могут быть доступны сведения о ходе исследования.	Отклонено. Указания, что записи должны быть доступны всем, кому могут быть доступны не ясное. Пункты 113-115 проекта касаются мониторинга, аудита, инспекции предусмотренных Решением Совета Коллегии ЕЭ от 3 ноября 2016 г. № 79. Согласно Решению Совета Коллегии ЕЭ от 3 ноября 2016 г. № 78 записи заседаний независимого комитета по мониторингу данных не подлежат включению в состав регистрационного досье лекарственного препарата и требуются для ознакомления экспертов.
42.	Раздел Анализ данных и подзаголовки Заголовок «Анализ данных» задает четкий контекст и сферу применения подразделов, поэтому целесообразно исключить добавление «анализ данных» к подзаголовкам и приблизить к формулировкам исходного документа.	Отклонено. Заголовок раздела соответствует разделу исходного документа ICH.
43.	П.117 План статистического анализа может быть написан в виде отдельного документа, составляемого после <u>подготовки</u> протокола исследования. ... План статистического анализа необходимо рассмотреть и, обновлять по результатам ослепленной проверки данных (при необходимости) и окончательно оформить до снятия ослепления. План статистического анализа может быть написан в виде отдельного документа, составляемого после завершения подготовки протокола исследования. ...	Учтено.

	План статистического анализа необходимо рассмотреть, обновлять по результатам ослепленной проверки данных (при необходимости) и окончательно оформить до снятия ослепления. <i>Внесены уточняющие формулировки. Техническая ошибка.</i>	
44.	П.120 <u>В некоторых случаях</u> следует предусмотреть документирование сведений о всех субъектахов, в отношении которых были инициированы процедуры исследования (например, вступительный период). <i>Ужесточение требований по сравнению с легшим в основу документом ICH E9. Техническая ошибка.</i>	Учтено.
45.	П.136 При проведении любого клинического исследования всегда имеются какие-либо отсутствующие данные (значения). Тем не менее исследование можно рассматривать в качестве валидного, если используются адекватные методики <u>методы</u> работы с отсутствующими данными (значениями) и, в частности, если они заранее определены в протоколе исследования. Определение методов допустимо оптимизировать за счет обновления данного аспекта в плане статистического анализа во время ослепленной проверки. В настоящее время не существует универсальных методик <u>методов</u> работы с отсутствующими данными (значениями). Необходимо изучить чувствительность результатов анализа к методике-методам работы с отсутствующими данными (значениями), особенно если число отсутствующих данных (значений) значительно. <i>Поскольку отсутствующее значение есть вариант отсутствующих данных, поэтому данное дополнение избыточно и приводит к перегрузке формулировок. Целесообразно использовать более общий термин «метод» при описании подходов к отсутствующим данным, поскольку метод является синонимом подхода, а методика — это конкретная процедура, а в тексте речь в большей степени о подходах/методах, нежели конкретных процедурах/техниках.</i>	Учтено.
46.	П.142 Конкретная выбранная статистическая модель должна отражать текущие <u>актуальные</u> медицинские и статистические данные-сведения об анализируемых переменных, а также статистический дизайн исследования. <i>Целесообразно не использовать «данные» в отношении анализируемых переменных, чтобы избежать путаницы с данными</i>	Учтено.

	рассматриваемого/планируемого исследования. Варианты замены: сведения (использован в предлагаемой редакции), информация (альтернатива предлагаемой редакции), значения (альтернатива предлагаемой редакции).	
47.	Заголовок: Корректировка уровня значимости и доверительного интервала уровня Заголовков нуждается в корректировке, поскольку в классических учебниках по статистике используются варианты доверительный уровень (или "уровень доверия" как самостоятельный термин, не требующий пояснения чего и кому). В качестве источника можно ориентироваться на Г.И. Ивченко, Ю.И. Медведев, Математическая статистика (см. стр. 82.), в котором для обозначения данной сущности используется термин доверительный уровень (или доверительная вероятность) (книга может быть представлена при необходимости).	Учено.
48.	Заголовки Оценка безопасности и переносимости Содержание оценки безопасности и переносимости Заголовок «Оценка безопасности и переносимости» задает четкий контекст и сферу применения подразделов, поэтому целесообразно исключить добавление «безопасности и переносимости» к подзаголовкам и приблизить к формулировкам исходного документа.	Отклонено. Использование оборота «безопасности и переносимости» в подзаголовке не означает его распространение на все дальнейшие подзаголовки, в соответствии с Правилами внутреннего документооборота в Евразийской экономической комиссии, утвержденным Решением Коллегии ЕЭК от 5 мая 2015 г. № 46.
49.	п.169 Необходимо тщательно оценить влияние всех случаев потери субъектов исследования и данных, исключения субъектов из исследования — группы вмешательства и крупных нарушений протокола исследований на основные анализы первичной переменной (переменных). Замена «из вмешательства» на «из исследования» некорректна, поскольку пациента из группы вмешательства не всегда подразумевает исключение пациента из исследования (например, публикация, в название которой вынесен указанный тезис — Cobo E, Stephen S, Elmore M. <i>Withdrawing from the treatment does not mean from the study.</i> Bull World Health Organ. 2008;86(10):C. doi:10.2471/blt.08.057737. Целесообразно приблизиться к согласованному на группе варианту.	Учено.

50.	П.171 При этом в случае неослепленного анализа на основе полученных данных могут возникнуть новые вопросы, требующие статистической оценки. Следствием этого может стать дополнительный <u>и возможно сложный статистический анализ статистический анализ или уделение уже запланированного анализа:</u> Внесено избыточное и очевидное по своей сути уточнения («на основе полученных данных» — ничто другое не может подвергаться анализу с учетом контекста документа), искажен смысл (в оригинале не упоминается усложнение запланированного анализа). Целесообразно приблизиться к согласованной на заседании рабочей группы редакции.	Учтено, с редакторской правкой.
51.	П.174 С этой целью лишь, выполняющее статистический анализ статистик исследования должен-денно входить в число лиц, отвечающих за подготовку отчета о клиническом исследовании, и одобрить его. В Глоссарии предусмотрено определение для лица, выполняющего статистический анализ, — статистик исследования. Целесообразно использовать заданное определение, а не его объяснение.	Учтено.
	Р.Игла, руководитель Российского отдела биостатистики компании Параксель	
52.	П.5 Принципы, изложенные в настоящем Руководстве, применимы в <u>первую очередь</u> к проведению клинических исследований поздних фаз разработки лекарственных препаратов, многие из которых являются исследованиями, подтверждающими эффективность лекарственных препаратов. В руководстве неточен перевод фразы: «The principles outlined in this guidance are primarily relevant to clinical trials conducted in the later phases of development, many of which are confirmatory trials of efficacy.»	Учтено.
53.	П.7 Например, нарушения протокола и исключение субъектов из анализа, основанное на знании конкретного исхода у конкретного субъекта Исправление опечатки, несогласованное предложение.	Учтено.
54.	П.15. В связи с этим подтверждающие клинические исследования должны быть достаточными для четкого и однозначного ответа на каждый клинический вопрос, наиболее — соответствующий гипотезам об эффективности или безопасности исследуемого лекарственного препарата.	Учтено.

	Слово “наиболее” лишнее. Оно делает акцент на том что мы вроде бы выбираем из нескольких вопросов, которые соответствуют гипотезам эффективности и безопасности. На самом деле мы просто задаем вопросы соответствующие гипотезам, элемента выбора нет. Кроме того в оригинальном тексте ICH E9 также нет такой окраски.	
55.	П.38. Оно требует, чтобы применяемые в исследовании вмешательства были неотличимы (по внешнему виду, вкусу и др.) до либо-вокак <u>до так и во</u> время его применения, и чтобы ослепление должным образом поддерживалось во время всего исследования. Текущая версия допускает двоякую трактовку выделенного текста: что вмешательство может отличаться либо до либо во время применения, но не обязательно и до и во время.	Учтено.
56.	П.48 В многоцентровых исследованиях <u>необходимо организовать централизованную процедуру рандомизации.проецедуры—рандомизации необходимо организовать централизованно.</u> Данная фраза может приводить к неправильному пониманию. Словосочитание «should be organised centrally» в ICH E9 предполагает что нужно делать рандомизацию с учетом множества центров. В данном переводе «необходимо организовать централизованно» может пониматься как общая фраза, о том что нужно организовать рандомизацию централизованно для всех центров разом. Рекомендуется располагать отдельной случайной схемой для каждого центра, то есть в <u>проводить стратификацию по центрам или распределять нескольких полных блоков в каждый центр.целях—стратификации—по центру—или распределения нескольких полных блоков в каждый центр.</u> Текущее предложение непонятно из-за слишком большого количества вводных слов (например “в целях”). Предлагаемая формулировка более понятна для будущих пользователей руководства.	Учтено, с редакторской правкой.
57.	П.63 Такого рода исследование <u>являноее-быбычно является</u> подтверждающим в более поздних фазах разработки лекарственного препарата и вначале-бы <u>включочает</u> себя большое число исследователей и центров.	Учтено.

	Предложения в согласительном наклонении не очень хорошо подходят по стилю в данном документе.	
58.	П.63... может, в сложных ситуациях, снизить ценность многоцентрового исследования до такой степени, что его нельзя будет рассматривать в качестве источника убедительного доказательства выдвинутых спонсором MB гипотез. <i>Исправление опечатки</i>	Учено.
59.	П.79 Примером подходящего активного компаратора была бы широко применяемая терапия, эффективность которой при соответствующем показании была четко установлена и охарактеризована количественно в хорошо спланированном) и хорошо документированном исследовании (исследованиях) превосходства, и от которой можно с надежностью ожидать проявления схожей эффективности в намеченном активно контролируемом исследовании. <i>Исправление опечатки: 2 закрывающие скобки и ни одной открывающей.</i>	Учено.
60.	П.81 Поскольку две нулевые гипотезы взаимоисключающие независимы , ошибка I рода контролируется должным образом. <i>Неправильный перевод. Математическое определение независимых гипотез (событий) – это то что вероятность одновременного возникновения этих событий равна произведению вероятностей отдельных событий. В данном случае рассматриваются 2 односторонние нулевые гипотезы: (А) различие вмешательств выше чем верхняя граница эквивалентности и (В) различие вмешательств ниже чем нижняя граница эквивалентности. То что эти гипотезы независимы неверно, так как вероятность одновременного возникновения А и В равна нулю, а произведение индивидуальных вероятностей А и В будет отлично от нуля.</i>	Учено.
61.	П.106 Если возникает необходимость изменения исследования, все последующие изменения статистических процедур необходимо при первой возможности описать в поправке к протоколу исследования, особенно в части обсуждения влияния на анализ и выводы, к которому у могут привести подобные изменения. <i>Исправление опечатки.</i>	Учено.
62.	П.120 Следует предусмотреть документирование сведений о всех субъектах ах ев , в	Учено.

66.	П.175 Его можно сопроводить, ее ни, статистическим объединением результатов (при необходимости). Исправление опечатки.	Учено.
-----	---	--------

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Д.Д. Джусупова

«11» марта 2020 г.