

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ К СОДЕРЖАНИЮ ПРОТОКОЛОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТАХ

**А.А. Елескина, Н.В. Пятигорская, О.В. Филиппова**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Москва, Россия)

**Для цитирования:** Елескина А.А., Пятигорская Н.В., Филиппова О.В. Сравнительный анализ требований к содержанию протоколов клинических исследований в международных нормативных документах. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(4):23-26. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.4.23-26

### ■ Сведения об авторах

Елескина А.А. – соискатель на получение ученой степени кандидата наук. ORCID: 0000-0002-2152-6728

E-mail: anastasia.eleskina@yandex.ru

Пятигорская Н.В. – д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой промышленной фармации. ORCID: 0000-0003-4901-4625

E-mail: osipova-mma@list.ru

Филиппова О.В. – д-р мед. наук, профессор кафедры промышленной фармации. ORCID: 0000-0001-9470-6335 E-mail: ffiona@mail.ru

Рукопись получена: 19.07.2022

Рецензия получена: 02.11.2022

Решение о публикации: 06.12.2022

### ■ Аннотация

**Цель** – рассмотреть международные нормативные документы на предмет требований к содержанию протокола как основного документа клинического исследования.

**Материал и методы.** Были рассмотрены ICH GCP, Директива ЕС 536/2014, Приказ 200н, Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС и документы FDA. Анализ был проведен по 46 пунктам раздела 6 ICH GCP E6 (R2).

**Результаты.** Из 46 рассмотренных пунктов, включающих требования к содержанию протоколов, 40 пунктов во всех изученных документах идентичны. Кардинальные отличия содержит в себе Директива ЕС 236/2014, в которой отсутствует 6 пунктов требований и есть пункты, которые не отражены ни в одном из остальных четырех документов.

**Выводы.** Директива требует от разработчиков протоколов более подробного и качественного подхода к их написанию, предписывает более подробное описание тех или иных мер и предоставление более полной информации о препаратах. Данный документ не является взаимозаменяемым с остальными четырьмя нормативными документами. Спонсорам необходимо более внимательно анализировать возможность проведения в РФ исследований по протоколам, разработанным в ЕС, обращая внимание на дополнительные пункты требований.

■ **Ключевые слова:** клинические исследования, протокол клинического исследования, GCP, регуляторные документы.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

### ■ Список сокращений

КИ – клинические исследования; ICH CGP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice; FDA – Food and Drug Agency.

## A COMPARATIVE ANALYSIS OF CONTENT REQUIREMENTS FOR CLINICAL TRIALS PROTOCOLS IN INTERNATIONAL REGULATORY DOCUMENTS

**Anastasiya A. Eleskina, Natalya V. Pyatigorskaya, Olga V. Filippova**

Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Citation:** Eleskina AA, Pyatigorskaya NV, Filippova OV. A comparative analysis of content requirements for clinical trials protocols in international regulatory documents. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2022;22(4):23-26. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.4.23-26

### ■ Information about authors

Anastasiya A. Eleskina – an external PhD student. ORCID: 0000-0002-2152-6728 E-mail: anastasia.eleskina@yandex.ru

Natalya V. Pyatigorskaya – PhD, Professor, Head of the Industrial Pharmacy Department. ORCID: 0000-0003-4901-4625

E-mail: osipova-mma@list.ru

Olga V. Filippova – PhD, Professor, Industrial Pharmacy Department. ORCID: 0000-0001-9470-6335 E-mail: ffiona@mail.ru

Received: 19.07.2022

Revision Received: 02.11.2022

Accepted: 06.12.2022

### ■ Abstract

**Aim** – to review the international regulatory documents on the requirements for the content of the protocol as the main document of a clinical trial.

**Material and methods.** The ICH GCP, the EU Directive 536/2014, the Order 200n, the Rules of Good Clinical Practice of the EAEU and the FDA documents were reviewed. The analysis followed the 46 points of section 6 of ICH GCP E6 (R2).

**Results.** As a result, 40 of the 46 points, considering the protocols' content requirements, in all analyzed documents were similar. The essential differences were found in the Directive EU 236/2014. Firstly, the 6 points of the requirements were lacking; secondly, it contained points that were not reflected in any of the other 4 documents.

**Conclusion.** The Directive EU 236/2016 obliges the protocol developers to employ a more detailed and qualitative approach to the protocol creation and prescribes to provide a more detailed description of certain measures and information about drugs. The Directive EU 236/2016 is not interchangeable with the 4 regulatory documents mentioned above. Sponsors need to more carefully analyze the possibility of conducting clinical trials in the Russian Federation according to the protocols developed in the EU, paying attention to the additional points of the local requirements.

- **Keywords:** clinical trials, clinical trial protocol, GCP, regulatory documents.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

## ВВЕДЕНИЕ

Клинические исследования (КИ) лекарственных препаратов являются важной частью жизненного цикла любого лекарственного средства [1]. Только за 2020 год Минздрав РФ выдал 734 разрешения на проведение КИ на территории страны [2]. В настоящее время испытания лекарственных средств, участниками которых в качестве субъектов являются люди, регламентируются национальной законодательной базой и стандартами Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH), а именно: ICH E6 Good Clinical Practice во второй редакции. Данная практика призвана обеспечить уверенность в том, что представленные в ходе испытаний данные и результаты заслуживают доверия, и гарантирует, что права, целостность и конфиденциальность субъектов защищены [3]. На данный момент правила GCP являются гармонизированными, то есть отражают и объединяют существующие нормативные документы, действующие на территории Евросоюза, США, Японии, Канады. Это означает, что существующая в этих странах нормативная база, регулирующая проведение клинических испытаний, создана на основе правил надлежащей клинической практики и является взаимозаменяемой. Более того, на основании GCP были созданы локальные нормативные документы для стран – участниц ЕЭС, а также для РФ.

Наиболее важным документом для исследователей в клинических испытаниях, помимо брошюры, является протокол. В тексте документа надлежащей клинической практики дается следующее определение понятия «протокол»: «Документ, который описывает цель (и), дизайн, методологию, статистические соображения и организацию испытания» [4]. Протокол является своеобразной инструкцией по проведению КИ, в которой описывается, как и зачем оно будет проводиться [5–9]. Он содержит предписания с конкретными задачами и указаниями по их выполнению для всех, кто принимает участие в КИ. Спонсор должен гарантировать, что протокол составлен в соответствии с правилами ICH GCP.

Очевидно, что правила надлежащей клинической практики содержат четкие требования, касающиеся структуры и содержания протокола КИ. Эти же предписания отражены в локальных нормативных документах, регламентирующих организацию и проведение клинических испытаний.

## ЦЕЛЬ

Провести сравнительный анализ нормативной документации, созданной на основе надлежащей клинической практики, и оценить требования к содержанию протоколов КИ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основными методами исследования являются: литературный поиск, сравнительный анализ. Объектами исследования являются международные правила надлежащей клинической практики ICH GCP [3], требования Европейского регулятора в виде Директивы ЕС 536/2014 [10], национальные требования в виде Приказа 200н [11], Правил надлежащей клинической практики ЕЭС [12] и руководство надлежащей клинической практики FDA [3] соответственно для ЕС, РФ, ЕАЭС и США на наличие требований к содержанию протокола КИ. Анализ был проведен по 46 пунктам раздела 6 ICH GCP E6 (R2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведя сравнительный анализ документов, регулирующих организацию КИ, было установлено, что из 46 пунктов требований к содержанию протоколов КИ 40 пунктов требований во всех изученных документах идентичны. В Директиве ЕС 236/2014 выявлены расхождения от остальных 4 документов. Расхождения заключаются в отсутствии 6 пунктов требований к содержанию протоколов КИ. Обнаруженные отличия представлены в **таблице 1**.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Если говорить о пунктах, касающихся контактных данных медицинского эксперта, врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера, и контактных данных лаборатории, то стоит отметить, что данная информация не является столь важной для обеспечения безопасности пациентов в исследованиях. Спонсор или контрактная организация, проводящая исследования, располагают необходимыми контактными данными. Контактные данные главного исследователя подаются в регуляторные органы для одобрения исследования, а также имеются у мониторинговой команды, поэтому отсутствие этих данных не является критичным.

Также в требованиях к содержанию протоколов в Директиве ЕС 236/2014 отсутствует описание целей и задач исследования.

Таблица 1 / Table 1

**Отличия требований к содержанию протоколов в нормативных документах**  
**The differences in the requirements for the protocols' content in the regulatory documents**

	ICH GCP	Директива ЕС 236/2014	Приказ 200н	Правила GCP ЕЗАС	ICH GCP FDA
Контактные данные медицинского эксперта, назначенного спонсором	+	-	+	+	+
Контактные данные главного исследователя	+	-	+	+	+
Контактные данные квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера	+	-	+	+	+
Контактные данные лаборатории, вовлеченной в исследования	+	-	+	+	+
Детальное описание целей и задач исследования	+	-	+	+	+
Финансирование и страхование	+	-	+	+	+

Информация, касающаяся финансирования и страхования пациентов, присутствует в общем документе ICH GCP, однако отсутствует в Директиве ЕС 236/2014. Это вызывает вопросы, поскольку все страны, кроме США, требуют от спонсоров страхования участников исследований [13]. Более того, в Директиве 2001/20/ЕС (статья 3.2f) [14], которая утратила свою силу в связи с выходом Директивы 236/2014, было указано, что КИ может проводиться, только если предусмотрены страхование или возмещение убытков для покрытия ответственности исследователя и спонсора. В действующей в настоящее время Директиве упоминания о страховании и финансировании нет, есть лишь требование (статья 17) по описанию мер по оказанию субъектам помощи после завершения их участия в КИ, если такая дополнительная помощь необходима в связи с участием субъектов в КИ и если она отличается от стандартной ожидаемой помощи при рассматриваемом медицинском состоянии. Возможно, что данное требование и подразумевает какое-либо финансирование и страхование пациентов.

Несмотря на то что в данном нормативном документе отсутствуют требования по 6 пунктам, в нем также имеются требования к протоколам, которые не отражены ни в одном из остальных четырех документов.

Особое внимание в Директиве уделено защите персональных данных пациентов, а именно обеспечению конфиденциальности документов, а также конкретным мерам в случае ее нарушения.

Кроме того, данный документ регламентирует наличие в протоколах описания правил сбора, хранения и последующего использования биологических образцов субъектов КИ и мер по уничтожению и возврату лекарственных препаратов, применяемых в исследовании.

Нельзя не отметить и требование, связанное с подробным описанием процедуры получения информированного согласия от пациентов.

Также в Директиве присутствует требование о наличии декларации спонсора, подтверждающей, что исследователи и учреждения, участвующие в клиническом исследовании, дали разрешение

на мониторинг, аудиты и регуляторные инспекции в связи с КИ, включая положение о непосредственном доступе к первичным данным и документам. Должно быть отражено и описание конкретных мер мониторинга.

Акцент также сделан на требования к препаратам, применяемым в ходе исследования. Так, должно быть указано, разрешены ли исследуемые лекарственные препараты и вспомогательные лекарственные препараты. Если они разрешены, то будут ли совпадать условия их применения в КИ с условиями их разрешений на продажу, а если не разрешены, то необходимо обоснование применения неразрешенных вспомогательных лекарственных препаратов в клиническом исследовании. Есть допущение о том, что если КИ проводится с действующим веществом, доступным в Союзе под другими торговыми названиями в составе ряда разрешенных лекарственных препаратов, в протоколе допускается ограничиться указанием действующего вещества или кода анатомо-терапевтического-химической классификации (уровни 3–5), не указывая торговое название каждого препарата.

На первый взгляд, кажется, что данная директива не устанавливает жестких рамок для разработчиков протокола, так как отсутствуют некоторые требования из надлежащей клинической практики. Однако, несмотря на это, данный документ содержит требования для более подробного описания процесса получения информированного согласия, мер по защите конфиденциальности субъектов исследований с позиции их персональных данных, их биологических образцов, по описанию конкретных шагов по уничтожению и возврату лекарственных препаратов исследования, а также информации о применяемых в исследовании препаратах. Таким образом, Директива требует от разработчиков протоколов более подробного и качественного подхода к их написанию, связанного с озабоченностью регуляторных органов о безопасности пациентов, в связи с чем данный нормативный документ предписывает всеобъемлющее описание тех или иных мер и предоставление более полной информации о препаратах. Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что данный документ не является взаимозаменяемым

с остальными четырьмя нормативными документами. Это означает, что при желании, например, российской фармацевтической компании или любой компании из Евразийского экономического союза провести клинические испытания на территории Европейского союза могут возникнуть проблемы, и протокол придется переписывать под требования регуляторных органов ЕС. При этом и у европейских компаний сложится аналогичная ситуация с органами здравоохранения РФ, стран – участниц ЕАЭС, США и стран – участниц ИСН.

Остальные рассмотренные нормативно-правовые акты являются взаимозаменяемыми. Следовательно, при подаче протокола в регуляторные органы любой из этих стран – участниц гармонизации ИСН, в том числе РФ и стран ЕАЭС, проблем при выдаче разрешения на проведение КИ на территории этих стран возникнуть не должно, так как данная нормативная база содержит идентичные пункты требований к содержанию протоколов КИ. Это подтверждает тот факт, что GCP в рассмотренных документах при их написании было взято за основу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо более внимательно анализировать возможность проведения в РФ исследований по протоколам, разработанным в ЕС, обращая внимание на разделы, связанные с защитой личных данных пациента, а также на требования к страховым искам.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kolesnikov SI, Khokhlov AL, et al. Industrial Pharmacy: The way to create a product. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54;5:544-546. (In Russ.). [Колесников С. И., Хохлов А.Л., и др. Промышленная фармацевтика. Путь создания продукта. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54;5:544-546]. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-62-64
2. Register of permits for conducting clinical trials of medicines. (In Russ.). [Реестр разрешений на проведение клинических исследований лекарственных средств]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&Datelnc=&NumInc=&DateBeg=01.01.2020&DateEnd=31.12.2020&Protocol=&RegNm=&Statement=&Protold=&idCISstatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedB>

aseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=dateperm&orderType=desc&pagenum=1

3. Guideline I. C. H. H. *Integrated Addendum to ICH E6 (E1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2)*. Available at: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
4. European Medicines Agency. Integrated addendum to ICH E6Rr1: guideline for good clinical practice E6 (R2). 2016:12.
5. Cipriani A, Barbui C. What is a clinical trial protocol? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2010;19;2:116-117. doi: 10.1017/S1121189X00000804
6. Chan AW, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of internal medicine*. 2013;158;3:200-207. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
7. Tetzlaff JM, et al. Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review. *Systematic reviews*. 2012;1(1):1-11. doi: 10.1186/2046-4053-1-43
8. Tetzlaff JM, Moher D, Chan AW. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials*. 2012;13(1):1-10. doi: 10.1186/1745-6215-13-176
9. Moher D, Chan AW. SPIRIT (standard protocol items: recommendations for interventional trials). *Guidelines for Reporting Health Research: a user's manual*. 2014:56-67. doi: 10.1002/9781118715598.ch7
10. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Available at: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/reg\\_2014\\_536\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/reg_2014_536_en_0.pdf)
11. "On approval of the rules of good clinical practice". Order of the Ministry of Health of Russia dated April 01, 2016 N 200n. (In Russ.). [«Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н]. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_203764](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764)
12. Rules for Supervision of Clinical Practice of the Eurasian Economic Union, approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016. (In Russ.). [Правила надзора за клинической практикой Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г.].
13. Mackintosh DR, Molloy V. Differences in clinical trial conduct in US and EU investigational sites. *The Quality Assurance Journal: The Quality Assurance Journal for Pharmaceutical, Health and Environmental Professionals*. 2001;5(1):13-17. doi: 10.1002/qaj.126
14. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) No 2001/20. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=EN>

### ■ Автор для переписки

Елескина Анастасия Александровна  
Адрес: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, г. Москва, Россия, 119991.

### ■ Corresponding Author

Anastasiya A. Eleskina  
Address: Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya st., Moscow, Russia, 119991.

E-mail: [anastasia.eleskina@yandex.ru](mailto:anastasia.eleskina@yandex.ru)