



# ФАРМРЫНОК

14.03.06. Фармакология,  
клиническая фармакология

14.04.03. Организация  
фармацевтического дела



doi: 10.21518/1561-5936-2020-11-12-18-24

## Клинические исследования в эпоху коронавируса: управление рисками

Алексей Водовозов, «Ремедиум»

Пандемия COVID-19 создала уникальные проблемы для сообщества клинических испытаний (КИ) как в плане быстрого проведения КИ препаратов и вакцин против COVID-19, так и во многих существующих КИ, не связанных с COVID-19, которые либо временно приостановлены, либо адаптированы под новые реальности. Организаторы КИ сыграли ключевую роль в принятии решений, оценке рисков и адаптации процессов испытаний, тесно сотрудничая с другими членами исследовательской группы. Регуляторные органы (FDA, EMA, Минздрав России и др.), еще в марте 2020 г. давшие первоначальные рекомендации по адаптации методологии КИ к новым условиям, в дальнейшем обобщив и проанализировав опыт КИ, подготовили рекомендации, которые смогут помочь всем сторонам КИ с минимальными потерями справиться с рисками, связанными как с самим COVID-19, так и с противоэпидемическими мероприятиями, проводимыми в разных странах мира.

**Ключевые слова:** клинические исследования, EMA, FDA, рекомендации, COVID-19, управление рисками

### v Clinical trials in the Coronavirus era: management of risks

Aleksey Vodovozov, Remedium

The COVID-19 pandemic has caused unique problems facing the clinical trials (CT) community both in terms of the rapid implementation of CTs of COVID-19 drugs and vaccines, and many ongoing non-COVID-19 CTs that are either suspended or adapted to new realities. The CT organizers have played a key role in decision making, risk assessment and adaptation of trial processes, working side by side with other members of the trial team. Regulatory authorities (FDA, EMA, Ministry of Health of Russia, etc.), which issued initial recommendations for adapting the clinical trial methodology to new conditions as far back as March 2020, and then later on, generalized the experience in the management for clinical trials. The recommendations made based on the reviewed experience can help all CT parties to cope with the risks associated with both COVID-19 itself and anti-epidemic measures in different countries of the world with minimal losses.

**Keywords:** clinical trials, EMA, FDA, recommendations, COVID-19, risk management

#### ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 внесла и продолжает вносить коррективы во многие аспекты жизни, включая научные

исследования. В первой половине 2020 г. это привело к быстрому снижению числа участников, набираемых в клинические исследования

(КИ) во многих странах. Так, в США в апреле оно было на 70% ниже, чем в допандемический период, к июню эти потери удалось частично

компенсировать, но этот показатель все равно оказался на 38% ниже предыдущих лет [1]. Во второй половине года ситуация стабилизировалась, и в реестре КИ на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) зарегистрировано около 55 тыс. КИ с участием или набором пациентов и более 157 тыс. завершенных или приостановленных без публикации результатов [2]. В европейском реестре за этот период указано более 18 тыс. зарегистрированных КИ [3]. Риск остановки КИ по всему миру остается. Это может быть связано, например, с вводимыми в различных государствах ограничительными мероприятиями, из-за которых закрываются или перепрофилируются медицинские учреждения, прерываются логистические цепочки поставок исследуемого продукта, а отмена межгосударственных и сокращение внутригосударственных перемещений людей существенно затрудняет набор добровольцев. И в Евросоюзе, и в США регуляторами были выпущены рекомендации по различным аспектам организации КИ и смягчения влияния пандемии на управление данными, статистику и другие составляющие, обеспечивающие поддержание требуемых стандартов качества. В настоящем обзоре предлагается анализ рекомендаций ЕМА [4] и FDA [5], реализация их ключевых положений, применимых в любой стране и компании, проводящей КИ в период пандемии.

### ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Руководители исследования и спонсоры должны проверить наличие любых руководств по ведению пациентов, подходящих для исследования, в соответствии с критериями включения и исключения, которые должны применяться в любом из центров, участвующих в КИ. Документы исследования, на которые может повлиять это руководство, должны быть соответствующим образом изменены, а любые действия, необходимые для смягчения его последствий, должны быть

приняты, задокументированы и надежно сохранены.

Спонсор должен оценить влияние нормативных положений на клинические испытания от соответствующих регулирующих органов, которые применяются к исследованию, чтобы решить, следует ли создавать независимый комитет по мониторингу данных (НКМД), если он еще не создан. НКМД должен оценить влияние COVID-19 и новых правил, если таковые имеются, на проводимое КИ. Любые действия и решения НКМД должны быть задокументированы и надлежащим образом сохранены в мастер-файле КИ.

Меры по борьбе с пандемией COVID-19 в разных странах глубоко изменили возможность участия и проведения клинических испытаний. Любое влияние этого нового незапланированного и неожиданно изменения образа жизни на КИ как с точки зрения осуществимости в принципе, так и с точки зрения сроков должно быть тщательно проанализировано всеми участниками клинического испытания (спонсором, контрактной исследовательской организацией, клиническими мониторами, врачами-исследователями, пациентами и т. д.). Потенциальные и реальные последствия должны быть четко и объективно оценены, чтобы можно было заранее принять соответствующие меры по их смягчению. Любая задержка или изменение в проведении исследования должны быть четко заявлены и доведены до сведения всех участников клинического исследования и регулирующих органов. Запись в реестре или реестрах КИ, в котором зарегистрировано исследование, должна быть незамедлительно обновлена. Предпосылки и любые предпринятые действия должны быть надлежащим образом задокументированы и сохранены в мастер-файле КИ.

### УПРАВЛЕНИЕ ДАННЫМИ

Безопасность пациентов, участвующих в любом КИ, имеет первостепенное значение при принятии любого

решения на любом этапе исследования. Все данные о безопасности должны быть собраны так, как это предусмотрено протоколом. Любое действие по смягчению последствий должно в любом случае обеспечивать надлежащий сбор сведений о возникающих нежелательных явлениях (НЯ). Спонсор КИ должен усовершенствовать наиболее подходящие процессы сбора, управления и передачи сообщений о НЯ и соответствующим образом обучить все заинтересованные стороны. Следует учитывать баланс между безопасностью пациента и достоверностью данных, всегда уделяя приоритетное внимание безопасности пациента в случае конфликта.

Должны быть приняты меры на случай непредвиденных обстоятельств, в т. ч. сформулировано, как именно создаются и вносятся поправки к протоколу КИ, как выглядят формы отчетов и прочая документация. Все эти меры должны быть должным образом зарегистрированы вместе с причинами и обоснованием, которые привели к этому результату, после их утверждения в реестре КИ. Возможно, потребуется попросить пациентов дать новое информированное согласие. Необходимо также оценить необходимость изменения формулировок или иных корректировок в информированном согласии. Любые обсуждения и решения должны быть задокументированы и записаны. Возможное повторное согласие должно быть задокументировано, также необходимо провести дополнительное обучение всех заинтересованных сторон.

Отклонения от протокола и недостающие данные, вероятно, будут встречаться чаще по сравнению с исходным планом исследования из-за ранее описанных проблем у пациентов и исследователей. Любые вопросы следует собирать, а исследователям должны быть предоставлены наиболее полные инструкции на этот счет. Из-за увеличения числа таких событий потребуется больше времени для их сбора, описания и хранения; изменения

ТАБЛИЦА 1. Риски и решения. Организационные вопросы		
Аспект	Риски	Меры по смягчению последствий
Руководящие документы в дополнение к рекомендациям EMA и FDA	Некоторые страны/регионы могли издать свои руководящие документы. Определенное заболевание может потребовать особого руководства: например, Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT) выпустило отдельный документ о пациентах с хроническими заболеваниями легких/ сердца и трансплантатами, механической поддержкой кровообращения и легочными сосудистыми заболеваниями [6]	Проверить наличие руководящих документов, касающихся воздействия/управления COVID-19 в области, в которой проводится КИ. Проверить также наличие актов национального законодательства и клинических руководств. Эти документы, если они имеются, следует в первую очередь использовать для планирования действий по смягчению последствий
Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД)	НКМД еще не организован  КМД уже существует	Рассмотреть возможность создания независимого КМД, что рекомендовано как EMA, так и FDA, с обязанностями, подробно описанными в документе «EMA – Пункты, которые следует учитывать в отношении последствий COVID-19 для методологических аспектов текущих клинических испытаний» [7].  Пересмотреть положение о НКМД, включая упомянутые выше обязанности
Сроки проведения КИ	Задержки в сроках КИ ожидаются из-за многих факторов: отмена заседаний этических комитетов, закрытие административных офисов и невозможность пересмотреть или подписать приложение для КИ, задержки в выполнении протокола и внесении поправок в информированное согласие, задержки с набором пациентов, задержки с вводом/очисткой/запросом данных, отставание, связанное с ожиданием нормализации эпидситуации	Необходима тщательная оценка влияния этих задержек на запланированные мероприятия и их финансовые последствия. Должен быть составлен соответствующий план. Необходимо обновить общедоступные данные о реестрах КИ

в процессе управления данными вследствие увеличения количества отклонений от протокола должны быть обеспечены, отслежены и утверждены. НКМД, если он был создан, должен собраться и действовать соответствующим образом. Спонсор исследования должен обеспечить соответствующие меры по смягчению последствий. Размер выборки следует пересмотреть, скорее всего, в сторону увеличения для сохранения валидности получаемых данных. Любые последующие действия необходимо оценить, а все заинтересованные стороны – знать о нововведениях и быть обученными для действия в изменившихся условиях. Естественно, все решения и действия должны

быть оформлены и зафиксированы в реестре КИ.

В период COVID-19 люди активнее пользуются интернетом и технологическими ресурсами, необходимыми для его использования. Таким образом, возможно, что технологические активы, обычно используемые в КИ, не будут полностью доступны по мере необходимости и планирования из-за более широкого использования этих инфраструктур в мире. Следует переоценить доступность технологий; любые действия, требуемые для обеспечения адекватной технологии, должны быть идентифицированы, реализованы, описаны и переданы соответствующим заинтересованным сторонам,

а соответствующая документация должна быть представлена в реестр КИ.

Также могут сильно пострадать и цепочки поставок. Это может повлиять на распределение исследуемых продуктов среди задействованных медицинских центров и пациентов. Спонсор исследования должен установить порядок действий для минимизации этих рисков. Возможные последствия для соблюдения пациентом режима лечения следует оценивать, отслеживать, описывать и хранить.

Во время пандемии COVID-19 мониторы могут не иметь возможности посещать места проведения КИ, как это изначально планировалось. Спонсор должен

рассмотреть возможность оптимизации использования программ централизованного и удаленного мониторинга, чтобы обеспечить контроль над медицинскими центрами. Следует выявить проблемы,

из-за которых мониторы не смогли выполнить или были вынуждены откладывать контрольный визит в медицинский центр. Возможность альтернативной программы мониторинга (если таковая имеется)

должна быть обсуждена с медицинскими центрами для определения необходимых действий. Любое решение должно быть зарегистрировано в соответствии с требованиями, доведено до сведения

ТАБЛИЦА 2. Риски и решения. Управление данными		
Аспект	Риски	Меры по смягчению последствий
Влияние пандемии COVID-19 на безопасность пациентов	Безопасность пациентов имеет первостепенное значение и лежит в основе каждого решения независимо от любых потенциальных последствий для продолжающегося КИ	Исследователи должны продолжить сбор данных о побочных эффектах и других данных безопасности, указанных в протоколе (в зависимости от исследования) от участников, с помощью альтернативных средств: например, телефонного контакта, виртуального посещения, альтернативного места для оценки, местных лабораторий или центров визуализации
Другие изменения в проведении КИ	Могут потребоваться чрезвычайные меры, такие как отсрочка запланированных визитов, отзыв участников КИ, внедрение новых методов сбора данных	Важно прагматично и систематически собирать информацию о мерах, связанных с пандемией, а также о том, были ли затронуты пациенты испытаний или их проведение и каким образом, а также о подгруппах подвергшихся/не подвергавшихся воздействию и инфицированных/неинфицированных пациентов. Спонсоры и клинические исследователи должны задокументировать и сообщить регулятору, как ограничения, связанные с COVID-19, привели к изменениям в проведении КИ и какова будет продолжительность этих изменений
Отсутствие данных	Ожидается увеличение количества недостающих данных	Важно фиксировать конкретную информацию в отчете о заболевании, объясняющую причину(ы) увеличения количества недостающих данных, включая связь с COVID-19. Возможные последствия: пересмотреть формы отчетов. Если невозможно записать такую информацию в отчет, разработать специальные процедуры, обеспечивающие систематический сбор этих данных в центрах КИ. Оценить потребность персонала, участвующего в КИ, в новых тренингах
Наличие технологических инструментов у медицинских центров	ИТ-системы и любые другие технологические инструменты или поддержка этих систем могут быть временно недоступны	Оценить постоянную доступность и поддержку систем информационных технологий и любых других технологических инструментов, необходимых для поддержки КИ. Необходимо продумать резервные планы при недоступности этих средств
Изменение мониторинга на местах	Во время пандемии COVID-19 мониторы КИ могут не иметь доступа к центрам КИ для посещения на местах, как это планировалось изначально	Если запланированные посещения для мониторинга на месте больше невозможны, спонсору следует рассмотреть возможность оптимизации использования программ централизованного и удаленного мониторинга, чтобы обеспечить контроль над медицинскими центрами
Информированное согласие	Может потребоваться повторное согласие участников, уже включенных в КИ	Определить, как документировать это повторное согласие, особенно если оно получено альтернативными способами. Например, если устное согласие было получено по телефону, его можно дополнить подтверждением по электронной почте. Затем, как только пациенты смогут посетить конкретный медицинский центр, должны применяться обычные процедуры получения согласия
Влияние изменений в распределении исследуемого продукта на оценку соблюдения режима лечения	Могут потребоваться изменения в распределении исследуемого продукта	Оценить влияние любой альтернативной доставки/возврата исследуемого продукта на оценку приверженности лечению и соблюдения пациентом режима приема продукта



ТАБЛИЦА 3. Риски и решения. Статистическая обработка результатов		
Аспект	Риски	Меры по смягчению последствий
Определение конечной точки	Может возникнуть необходимость заменить очную оценку конечной точки удаленной оценкой или расширить определяемое протоколом временное окно для оценки конечной точки или включить/удалить компоненты из составной конечной точки. Новые интеркуррентные события могут возникнуть в результате пандемии COVID-19 [9]	Влияние любого изменения в определении конечной точки, будь то изменение методов или изменение времени, должно быть тщательно оценено при анализе чувствительности. Возможные последствия: если конечную точку нужно измерять иначе, чем указано в исходном протоколе КИ, рассмотреть возможность замены методов и определить наиболее подходящую стратегию для проверки результатов, если таковая имеется. В случае, когда конечная точка определяется относительно даты рандомизации, если между рандомизацией и началом лечения имеется значительная задержка, оценить возможность переноса даты начала конечной точки как начала лечения. Для альтернативного сбора образцов обратиться к согласованию и проверке. Особое внимание уделять конечным точкам, в которых пандемия может напрямую повлиять на исходы пациентов, например в отношении респираторных заболеваний или показателей качества жизни. В случае возникновения сопутствующих событий, связанных с пандемией, оценить влияние на исследование с помощью системы оценок [10]
Отклонения от протокола	Пандемия COVID-19 может привести к большому количеству отклонений от протокола, чем обычно	Перед блокировкой базы данных спонсоры должны решить, как отклонения протокола, связанные с COVID-19, будут обрабатываться в предварительно заданных условиях в плане статистического анализа. Возможные последствия: оценить влияние ожидаемых отклонений протокола на запланированный статистический анализ. Пересмотреть план статистического анализа при необходимости
Трудности с получением исследуемого продукта во всех или некоторых центрах проведения КИ	Пандемия COVID-19 может вызвать проблемы с поставками исследуемого продукта	Отсутствие исследуемого препарата можно рассматривать как интеркуррентное событие, связанное с пандемией. Если исследуемый препарат был недоступен в течение длительного времени, может оказаться целесообразным исключить из анализа всех участников, потенциально затронутых этим заболеванием. Это решение должно основываться на такой информации, как местоположение и дата рандомизации, а не на информации о пациентах, полученной после исходного уровня, поскольку это может внести систематическую ошибку в анализ. Возможные последствия: решить, может ли недоступность исследуемого вмешательства квалифицироваться как связанное с пандемией интеркуррентное событие, и определить влияние на оценку. Оценить, следует ли исключать из статистического анализа пациентов, которые не принимали исследуемый продукт из-за его недоступности. Оценить влияние этих исключений из исследования на размер выборки
Наличие разнородных популяций	Вероятно, будут созданы три группы пациентов (до, во время и после COVID-19), по крайней мере, в районах со значительным распространением инфекции COVID-19: некоторые пациенты участвовали в КИ до начала пандемии, некоторые – во время пандемии, при этом, возможно, подвергались сопутствующим мерам, а некоторые – после окончания пандемии	На валидность результатов КИ может влиять присутствие различных групп субъектов. Возможные последствия: пересмотреть план статистического анализа. Оценить необходимость внесения поправок в протокол для повторной оценки размера выборки

заинтересованных сторон и сохранено в реестре КИ.

### СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Первая оценка, которую необходимо провести в команде статистиков и клиницистов, заключается в том, могли ли меры, принимаемые в связи COVID-19 или сам COVID-19 повлиять на возможность достижения целей КИ. Первичные и ключевые вторичные конечные точки должны быть в центре внимания этой оценки.

Как обычно, следует избегать модификаций КИ, основанных на данных, которые могут внести систематическую ошибку в интерпретацию результатов, например, информации, раскрывающей величину терапевтического эффекта. Однако существуют и другие модификации

запланированного статистического анализа, которые не вносят систематической ошибки и должны быть приняты во внимание.

Изменение графика посещений пациентами врачей-исследователей, связанное с пандемией, может иметь некоторые последствия, включая пропущенные визиты, недостающие данные, изменение дат сбора данных, изменение лабораторий, в которых проводятся анализы крови, мочи, учреждений, где проводятся визуализирующие исследования. Частота выбывания пациента может быть увеличена как из-за противоэпидемических мероприятий, так и из-за заболевания участников КИ COVID-19. Все эти изменения должны быть согласованы с заинтересованными сторонами, и желательно предпринять наиболее подходящие меры по смягчению перечисленных

рисков, чтобы гарантировать поддержание требуемого GCP качества статистики, интегрируя их с другими действиями.

Если количество недостающих данных, связанных с выбыванием участников, увеличивается или продолжительность наблюдения сокращается по сравнению с тем, что было запланировано в протоколе, размер выборки исследования (или продолжительность наблюдения) следует пересмотреть, возможно, путем слепого анализа методов и оценки воздействия повторных расчетов на статистический вывод (например, p-value и доверительные интервалы). В случае если повторная оценка размера выборки уже запланирована, требуется оценить необходимость любых изменений в этом анализе. В случае если это не было предусмотрено протоколом, следует

ТАБЛИЦА 4. Риски и решения. Медицинская документация

Аспект	Риски	Меры по смягчению последствий
Отчет о КИ	Воздействие COVID-19 на клиническое испытание должно быть описано, чтобы регулирующие органы могли оценить, как пандемия повлияла на сроки, качество и результаты исследования	<p>Все изменения и последствия, связанные с пандемией COVID-19, должны быть описаны в соответствующих разделах отчета (или в отдельном документе).</p> <p>Ниже приводится список основных аспектов, которые необходимо решить:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Описать все меры на случай непредвиденных обстоятельств, предпринятые во время нарушения COVID-19, чтобы управлять проведением КИ.</li> <li>• Задokumentировать, как ограничения, связанные с COVID-19, привели к изменениям в проведении КИ и уточнить продолжительность этих изменений.</li> <li>• Предоставить список всех субъектов, пострадавших от срыва КИ, связанного с COVID-19, с указанием уникального идентификационного кода субъекта и сайта КИ, а также описание того, как изменилось участие субъекта.</li> <li>• Описать анализ и соответствующие обсуждения, которые касаются воздействия реализованных мер на случай непредвиденных обстоятельств (например, прекращение участия субъекта, альтернативные процедуры, используемые для сбора критических данных по безопасности и/или эффективности) на результаты безопасности и эффективности.</li> <li>• Описать все изменения, которые потребовались для запланированного анализа протокола в результате принятия мер на случай непредвиденных обстоятельств и их последствий (например, изменения в первичном анализе эффективности, повторная оценка размера выборки и т. д.).</li> <li>• Описать влияние противоэпидемических мероприятий на качество КИ (если это применимо к конкретной ситуации)</li> </ul>
Публикации в рамках КИ	Необходимо оценить влияние COVID-19 на план коммуникации	<p>Все изменения и последствия, связанные с пандемией COVID-19, должны быть описаны в соответствующих разделах любой публикации, описывающей результаты КИ, чтобы читатели могли понять влияние пандемии COVID-19 на сроки, результаты, и качество исследования, о котором сообщается в публикации, в дополнение к рекомендациям GPP [11]</p>
Протокол исследования	Необходимо оценить влияние COVID-19 на протокол исследования	<p>Все изменения и последствия, связанные с пандемией COVID-19, должны быть описаны в соответствующих разделах протокола КИ.</p> <p>Если они значительны, их необходимо сформулировать и оформить в виде поправок к протоколу. Соответствующие поправки к протоколу должны быть ранжированы и, если они значительны, утверждены в соответствии с GCP</p>

его скорректировать. Не исключено проведение промежуточного анализа для оценки влияния противоэпидемических мер или собственно COVID на проводимое КИ, при этом в первую очередь необходимо ориентироваться на безопасность участников.

В своем недавнем руководстве FDA рекомендует, чтобы «спонсоры консультировались с соответствующим отделом проверки FDA при рассмотрении изменений протокола и изменений в плане статистического анализа, которые могут повлиять на анализ и интерпретацию этих конечных точек» [8].

### МЕДИЦИНСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

Любые действия, вмешательства, встречи, касающиеся влияния COVID-19 на КИ, должны быть задокументированы. Документ может быть написан опытным экспертом в соответствии с действующими стандартами и сохранен в мастер-файле КИ. Любые изменения в протоколе или любом другом связанном с КИ документе должны быть написаны профессионально, в соответствии с теми же стандартами,

которые использовались при разработке, запуске и проведении КИ. Любые изменения в сроках и проведении исследования должны быть незамедлительно внесены в отчет в реестре КИ, в котором оно зарегистрировано.

Запланированные мероприятия по раскрытию информации, включенные в протокол исследования, должны быть пересмотрены, чтобы соответствовать другим изменениям, необходимым в связи с пандемией COVID-19. Любые изменения в запланированном раскрытии результатов должны быть включены в протокол КИ. Любые поправки к протоколу исследования и любые решения, принятые из-за COVID-19, зарегистрированные в мастер-файле КИ, должны быть включены экспертом в итоговый отчет о КИ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 привела к существенным изменениям в методах проведения клинических испытаний. Сквозной темой многих из этих изменений было быстрое продвижение использования современных коммуникационных

технологий. Виртуальным стало подавляющее большинство коммуникаций с менеджерами КИ, использующими ряд платформ для проведения важных обсуждений с группами управления КИ, независимыми этическими комитетами, клиническими базами, спонсорами и в некоторых случаях субъектами. Кроме того, во многих исследованиях во время пандемии были перенесены важные процедуры, такие как информированное согласие и сбор данных о первичных исходах в онлайн [12].

Рекомендации регуляторов направлены на тщательное планирование как уже идущих, так и предстоящих КИ с учетом рационального подхода ко всем аспектам применительно ко всем заинтересованным сторонам. Благодаря им у исследователей и групп управления КИ появилась возможность внедрить альтернативные подходы к планированию и проведению клинических испытаний в будущем, чтобы повысить эффективность и одновременно снизить затраты и риски, которые неотступно сопровождают пандемию COVID-19.



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. Release 7.0. Medidata Solutions, Inc., a Dassault Systèmes company, 2020., pp. 1–18.
2. Home – ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (дата обращения 10.12.2020).
3. Clinical Trials Register. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> (дата обращения: 10.12.2020).
4. European Medicines Agency. International regulators provide guiding principles for COVID-19 clinical trials. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/international-regulators-provide-guiding-principles-covid-19-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/international-regulators-provide-guiding-principles-covid-19-clinical-trials_en.pdf) (дата обращения: 10.12.2020).
5. FDA Drug and Device Resources. ClinicalTrials.gov – clinical trial conduct during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/clinical-trial-conduct-during-covid-19-pandemic> (дата обращения: 10.12.2020).
6. Michaels M.G., La Hoz R.M., Danziger-Isakov L., Blumberg E.A., Kumar D., Green M. et al. Coronavirus disease 2019: implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1768–1772. doi: 10.1111/ajt.15832.
7. Implications of Coronavirus Disease (COVID-19) on Methodological Aspects of Ongoing Clinical Trials, European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials> (дата обращения: 10.12.2020).
8. FDA Guidance for Industry. Statistical considerations for clinical trials during the COVID-19 public health emergency. Available at: <https://www.fda.gov/media/139145/download> (дата обращения: 10.12.2020).
9. European Medicines Agency. ICH E9 (R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials – Step 2b (2017).
10. Meyer R.D., Ratitch B., Wolbers M., Marchenko O., Quan H., Li D., et al. Statistical Issues and Recommendations for Clinical Trials Conducted During the COVID-19 Pandemic. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 2020;12(4):399–411. doi: 10.1080/19466315.2020.1779122.
11. Battisti W.P., Wager E., Baltzer L., Bridges D., Cairns A., Carswell C.I. et al. Good publication practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):461–464.
12. Mitchell E.J., Ahmed K., Breeman S. et al. It is unprecedented: trial management during the COVID-19 pandemic and beyond. *Trials*. 2020;21:784. doi: 10.1186/s13063-020-04711-6.