

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДАПТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПАНДЕМИИ COVID-19 НЕСКОЛЬКИХ СПОНСОРОВ

А. Л. Хохлов, А. А. Елескина <sup>✉</sup>, Л. М. Бельчик

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, создала огромную нагрузку на системы здравоохранения по всему миру. Под этим влиянием оказались и клинические исследования новых лекарственных препаратов, в течение которых спонсоры столкнулись с рядом проблем, в том числе с обеспечением безопасности пациентов и сохранением возможности получения достоверных данных в ходе текущих исследований. Целью данного исследования было сравнение протоколов клинических исследований двух спонсоров на их адаптивность к пандемии вируса SARS-CoV-2, утвержденных органами здравоохранения России в течение трех лет, с 2017 по 2019 г. включительно. Всего было изучено 23 протокола и 51 поправка. Поправки, опубликованные в 2020 г. обоими спонсорами, подверглись сравнительному анализу для определения степени влияния на них пандемической ситуации. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием корреляционного анализа. Были сделаны выводы о подходе спонсоров к планированию клинических исследований и о запасе прочности протоколов клинических исследований.

**Ключевые слова:** COVID-19, клинические исследования, протокол клинического исследования, поправка к протоколу клинического исследования

**Вклад авторов:** А. Л. Хохлов — редактирование, финальное утверждение рукописи; А. А. Елескина — разработка идеи и проведение работы, анализ и интерпретация результатов, обработка литературы, написание текста; Л. М. Бельчик — написание текста, редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Анастасия Александровна Елескина  
Революционная ул., д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; anastasia.eleskina@yandex.ru

**Статья поступила:** 24.04.2024 **Статья принята к печати:** 20.05.2024 **Опубликована онлайн:** 30.06.2024

**DOI:** 10.24075/medet.2024.008

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ADAPTABILITY OF COVID-19 PANDEMIC CLINICAL TRIAL PROTOCOLS BY SEVERAL SPONSORS

Khokhlov AL, Eleskina AA <sup>✉</sup>, Belchik LM

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has put a huge strain on health systems around the world. Clinical trials of new drugs were also influenced by the pandemic, during which Sponsors came across a number of problems, including ensuring patient safety and maintaining the ability to obtain reliable data in the course of ongoing research. The purpose of this study was to compare the protocols of clinical trials of two Sponsors, approved by the Russian health authorities for three years, from 2017 to 2019, by their adaptability to the SARS-CoV-2 virus pandemic. 23 protocols and 51 amendments were studied in total. The amendments published in 2020 by both Sponsors underwent a comparative analysis to determine the degree of their influence by the pandemic. Statistical processing of the results was carried out using the correlation analysis. Conclusions were drawn about the Sponsors' approach to clinical trial planning and establishing the safety margin of clinical trial protocols.

**Keywords:** COVID-19, clinical trials, clinical trial protocol, clinical trial protocol amendment

**Contribution of the authors:** Khokhlov AL — editing, final approval of the manuscript; Eleskina AA — development of the idea and carrying out the work, analysis and interpretation of the results, processing of literature, writing the text; Belchik LM — writing the text, editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anastasia A. Elsekina  
Revolutsionnaya str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia; anastasia.eleskina@yandex.ru

**Received:** 24.04.2024 **Accepted:** 20.05.2024 **Published online:** 30.06.2024

**DOI:** 10.24075/medet.2024.008

Под влиянием пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, оказались многие сферы человеческой жизни: социум, торговля, экономика, окружающая среда, однако максимальную нагрузку испытала система здравоохранения по всему миру. Это затронуло и проведение клинических исследований новых лекарственных препаратов, так как спонсоры, центры и исследователи столкнулись с рядом серьезных проблем.

Они, в первую очередь, касались возможного риска распространения вируса среди участников клинических испытаний, других пациентов, медицинских работников [1]. В связи с государственными ограничениями по передвижению, закрытию границ, которые вызывали перебои поставок оборудования и исследуемых лекарственных препаратов, некоторые исследования были остановлены или был замедлен набор новых пациентов

[2,3], а также был объявлен карантин пациентов или закрытие центров по причине их переклассификации на мероприятия против COVID-19 [4, 5].

Влияние вышеперечисленных проблем на текущие клинические испытания можно считать неизбежными, поскольку системы здравоохранения и общества в целом не были готовы справиться с такой ситуацией, в связи с чем органы здравоохранения по всему миру должны были оперативно среагировать на возникшие проблемы в ходе исследований.

В нескольких странах регуляторные органы вынуждены были замедлить и даже прекратить выдачу разрешений на проведение новых клинических испытаний, например, руководством ЕС по ведению клинических испытаний во время пандемии COVID-19 было рекомендовано критически оценивать начало новых исследований,

если они не будут направлены на тестирование новых препаратов для лечения COVID-19 [6].

Российский орган здравоохранения также не остался в стороне от внедрения изменений. Согласно данным в 2020 г. [7], увеличился средний срок получения разрешения на внесение изменений в протоколы по сравнению с 2019 г. с 48 до 65 дней. Также с 87 дней до 103 дней увеличился срок получения разрешений на проведение клинических испытаний и на получение разрешений на ввоз лекарственных препаратов и на ввоз/вывоз биообразцов с 15 до 17 и с 20 до 22 дней соответственно. При этом разрешения на проведение исследований, связанные с изучением противокоронавирусных средств, выдавались в ускоренном порядке, однако исследования в области COVID-19 заняли лишь 3-е место по количеству выданных разрешений на проведение клинических испытаний.

В этой критической ситуации Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) также опубликовало новые рекомендации по проведению клинических исследований [8].

При этом пандемическая ситуация подтолкнула регуляторные органы к идее внедрения элементов децентрализованных исследований. Это исследования, в которых некоторые или все действия клинического исследования происходят в местах, отличных от их традиционного места проведения, например, дом участника исследования, местное медицинское учреждение или ближайшую лабораторию. Также подразумевается использование цифровых технологий, таких как электронное согласие, приложения, переносные устройства, электронные отчеты о результатах, сообщаемые пациентам, телемедицина [9].

Важно отметить, что первостепенными задачами для спонсоров и органов здравоохранения являлись обеспечение безопасности участников испытаний в ходе текущих клинических исследований [10, 11] и сохранение возможности получения достоверных данных и соблюдение всех мероприятий, предписанных протоколом. В связи с чем фармацевтические компании были вынуждены решать проблему продолжения применения исследуемых препаратов для включенных участников и необходимости изменения методов и места мониторинга во время текущих исследований.

Таким образом, одновременно были внедрены посещения пациентов на дому (для сбора лабораторных анализов и инфузий исследуемых лекарственных препаратов), прямая доставка учебных материалов и лекарственных препаратов участникам, проведение оценки по видео- и телефонной связи (например, для проверки безопасности пациента и его текущего состояния здоровья, для сообщения результатов анализов), и удаленный мониторинг пациентов со стороны спонсора [12, 13].

Из этого следует, что проблема соблюдения указанных в протоколах процедур, таких как систематического приема исследуемого препарата, соблюдения предписанных протоколом посещений, оценок эффективности лечения, лабораторных процедур и анализов, а также адекватного мониторинга, со стороны спонсоров была решена. И это в свою очередь могло повлиять на достоверность и интерпретацию полученных в ходе исследований данных [14, 15].

Однако спонсоры обязаны были прописать все новые изменения, затрагивающие безопасность и благополучие пациентов, а также дать четкие инструкции для исследовательских команд, для каждого отдельно взятого исследования, выпускающей корректировки протоколов клинических испытаний с помощью выпуска поправок

к ним. Как известно, дополнительной целью выпуска этих поправок является подстраховка от финансовых потерь в виде закрытия дорогостоящих испытаний [16].

При всем этом внесение поправок в протоколы клинических исследований является обычной практикой и их выпуск обусловлен рядом причин, например, введением новых стандартов ухода; изменениями, связанными с медикаментами, которые были разрешены для применения до и во время клинического испытания; наличием новых данных по безопасности; запросов от регулирующих органов и других надзорных организаций. Также причинами внесения поправок в протокол могут быть изменения критериев включения пациентов в связи с переменной стратегии исследования и трудности с набором пациентов [17, 18].

В исследовании [19] был проведен анализ влияния пандемии COVID-19 на изменения в протоколах клинических исследований, согласно которому в 2020 г., в самый разгар пандемии, было выпущено 14 поправок к протоколу. Только одна из них касалась пандемии COVID-19 и была выпущена по инициативе спонсора, что показывает высокий уровень озабоченности безопасностью пациентов. Остальные 13 поправок относились к рутинным изменениям в ходе исследования. Следовательно, можно сделать вывод о том, что в целом в компании существует всесторонний подход к планированию клинических исследований, так как протоколы имеют запас прочности. Именно поэтому пандемия не повлияла на увеличение количества вышедших поправок. Анализ поправок вышеупомянутого спонсора показал, что его протоколы имеют запас прочности, однако мы не можем применить это утверждение ко всем спонсорам клинических исследований. В связи с чем было инициировано сравнение уже изученных протоколов спонсора I и еще неисследованных протоколов клинических исследований спонсора II на адаптивность протоколов в ответ на пандемию вируса SARS-CoV-2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы поправки к протоколам исследований двух спонсоров, которым были выданы разрешения Минздрава России на проведение клинических исследований в течение 3 лет: 2017–2019 гг. включительно.

В этот период спонсору I Минздравом России было одобрено проведение 27 клинических исследований, 5 из которых в последующем были отданы контрактным организациям по проведению клинических исследований. К 2 из 22 исследований поправок к протоколу не выходило, поэтому они не были включены в проведенный анализ.

Спонсором II были получены разрешения на проведение исследований только в 2019 г., за 2017 и 2018 г. одобрений получено не было. Таким образом, были рассмотрены 3 клинических исследования и 12 поправок к ним.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Спонсор I

Самое большое количество корректировок к протоколам клинических исследований (КИ) было выпущено в 2020 г., а именно 14 (36%). Меньшее количество поправок вышло в 2019 г. — 13 (33%), в 2018 г. — 9 (23%) и минимальное количество зафиксировано в 2017 г. — 3 (8%) (рис.1).

В 2020 г. было выпущено 14 поправок, а это наибольшее количество за все проанализированные

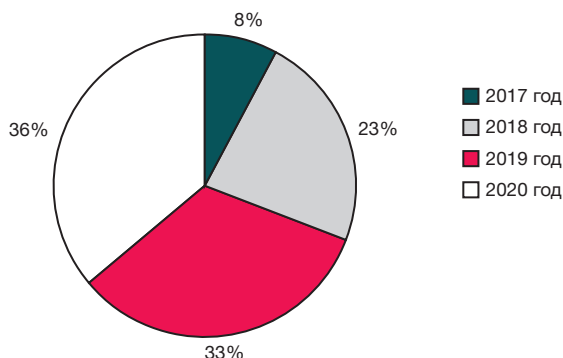


Рис. 1. Распределение выхода поправок спонсора I по годам

года, 5 из 14 были связаны с запросами органов здравоохранения. При этом только одна поправка была выпущена в ответ на продолжающуюся пандемию COVID-19 в связи с затрудненностью выполнения визитов пациентами в центр и получением исследуемого лекарственного препарата. Соответственно был скорректирован график визитов и предоставлена возможность доставки препарата пациентам на дом. Еще одна корректировка была связана с выявленным риском реактивации гепатита В, другая — с добавлением препаратов в качестве рекомендуемой сопутствующей терапии для пациентов, участвующих в исследовании. Причинами выпуска трех последующих поправок являются: изменение применяемой в исследовании дозировки лекарственного препарата, внесение дополнительных параметров распределения пациентов и уточнение общей информации об исследовании. Две другие корректировки относятся к изменению процедур протокола. При этом во всех выпущенных поправках, в том или ином разделе, присутствовали корректировки в ответ на продолжающуюся пандемию с целью обеспечения безопасности пациентов и сохранения возможности получения достоверных данных по ходу проведения исследований. Например, было разрешено позднее включение пациентов, переходящих из одного исследования в другое, которые не могут выполнить визит окончания лечения в рамках предыдущего исследования. Дополнительно была добавлена возможность доставки препарата из центров участникам КИ на дом.

## Спонсор II

Самое большое количество правок было опубликовано в 2019 г., это чуть больше половины от общего количества (58%), в 2020 г. было выпущено всего две поправки (18%), в 2021 г. вышло две поправки (18%) и еще одна поправка была опубликована в 2022 (9%). Отметим, что за 2017 и 2018 г. поправок не выходило, так как в данных годах не запускалось ни одного исследования у спонсора II (рис. 2).

В 2020 г. первая поправка вышла в связи с обновлением данных по безопасности и с изменением процедур визитов. Вторая поправка была опубликована по причине уточнения данных и редакционных изменений, т.е. являлась типичной для возникающих изменений в ходе проведения клинического исследования. Отметим, что ни одна из этих поправок не была связана с пандемической ситуацией COVID-19, все они касались рутинной практики проведения клинического исследования.

Тем не менее, помимо рутинных изменений в первую рассматриваемую поправку все же были включены изменения,

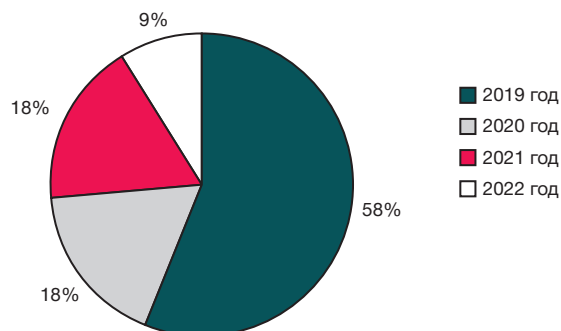


Рис. 2. Распределение выхода поправок спонсора II по годам

связанные с пандемией, а именно: в разделе по отклонениям от протокола была добавлена информация о необходимости обеспечения безопасности пациентов, соблюдения режима терапии и допуска альтернативных способов проведения визитов (телефонный контакт, виртуальное посещение, проведение некоторых визитов на дому, доставка на дом лекарственных средств, перенос визита, забор биообразцов и проведение процедур в домашних условиях), которые не будут считаться отклонениями от протокола и позволят сохранить целостность самого исследования. В рамках этого же протокола были уточнены критерии существенных отклонений от протокола. При этом, в связи с положением, вызванным вирусом SARS-CoV-2, в данной поправке отсутствовали какие-либо дополнительные изменения в других пунктах по тексту протокола. В другом исследовании, которое подверглось изменениям в 2020 г., в раздел «Критерии исключения/невключения» была добавлена информация о невозможности включения пациента в исследование или исключения уже лечащегося пациента при наличии у него положительного экспресс-теста на антитела к вирусу SARS-CoV-2.

Соответственно, в перечень процедур на визите скрининга и в перечень необходимых лабораторных анализов был включен экспресс-тест на коронавирус, а также были скорректированы параметры включения пациентов в исследование. Были предусмотрены централизованный и/или удаленный мониторинг с учетом обеспечения надлежащего качества проведения клинического исследования и соблюдения прав пациента.

При этом в данный протокол не было добавлено никаких корректировок, касающихся изменения типов визитов для пациентов или внедрения элементов децентрализованных исследований, применение которых не считалось бы отклонением от протокола, как в ранее рассмотренной поправке.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Спонсор I в 2020 г. опубликовал 14 поправок, при этом только одна поправка была выпущена в ответ на продолжающуюся пандемию COVID-19 по причине затрудненности выполнения визитов пациентами в центр и соответственно получения лекарственного препарата, все остальные правки были связаны с регулярным обновлением данных и информации в ходе исследований.

Спонсор II в 2020 г. выпустил всего лишь две рутинные поправки в двух разных исследованиях. Стоит отметить, что количество выпущенных корректировок сильно отличалось за данный год по сравнению со спонсором I, однако это связано с количеством проводимых исследований.

## Выводы

Таким образом, можно сделать вывод о том, что спонсор I демонстрирует всесторонний подход к планированию клинических исследований, так как протоколы имеют запас прочности и не требуют оперативного вмешательства для корректировок в период чрезвычайных ситуаций. Требуется только включение каких-либо соответствующих дополнений и разъяснений для исследовательской команды в пункты протоколов. С уверенностью можно сказать, что спонсор I оперативно среагировал на неоднозначную ситуацию в мире, перестроив текущие испытания под децентрализованные исследования.

Ситуация у спонсора II является неоднозначной, так как, с одной стороны, количество поправок в данном году минимально, однако те изменения, которые мы видим в выпущенных поправках, не дают полной гарантии того, что эти протоколы имеют запас прочности и смогут обеспечить получение достоверных данных. Это связано с тем, что в одной поправке для безопасности пациентов были предусмотрены удаленные визиты и доставка препарата на дом, однако не была включена возможность проведения удаленного мониторинга данных. Также не была продумана ситуация с уже лечащимися пациентами, у которых возникает вероятность диагностирования вирусного заболевания, и его влияния на их состояние здоровья, а также на получение данных.

Во второй поправке изменения в ответ на пандемическую ситуацию имели более продуманный подход к безопасности состояния здоровья пациентов. Это было обусловлено невозможностью включения пациента в исследование или исключения уже лечащегося пациента при наличии у него положительного экспресс-теста на

антитела к вирусу SARS-CoV-2. В то же время в данную поправку не была добавлена вариативность способов проведения рутинных визитов для пациентов, при этом было разрешено проведение удаленных мониторинговых визитов для спонсора.

Таким образом, спонсор II частично внедрил элементы децентрализованных исследований, которые, в одном случае, помогли не полностью обеспечить безопасность пациентов, не затронув при этом проблему качества получаемых данных. В другом случае в большей степени была обеспечена безопасность лечащихся пациентов, а также получение достоверных сведений в ходе исследования.

Можно сделать вывод о том, что качество полученных данных спонсором II при проведении исследований ставится под сомнение в связи с ненадежностью и не продуманностью выпущенных поправок к протоколам. Эти протоколы не являются адаптивными в условиях чрезвычайных ситуаций, как с точки зрения безопасности пациентов, так и с точки зрения возможности получения достоверных данных, полученных в ходе исследований и их интерпретации. Более того, спонсор не смог перестроить проведение исследований под децентрализованный формат в условиях чрезвычайной ситуации. Данный анализ показал, что спонсорам клинических исследований следует обратить внимание на более продуманный подход к написанию протоколов клинических испытаний для обеспечения более широкого запаса прочности и для их адаптивности к постоянной меняющейся реальности, в которой проводятся клинические испытания. Регуляторным органам в сфере здравоохранения также следует привлечь внимание спонсоров к данной проблеме при одобрении проведения исследований на территории той или иной страны.

## Литература

- Asaad M, Habibullah NK, Butler CE. The impact of COVID-19 on clinical trials. *Annals of surgery*. 2020; 272 (3): e222-e223. PMID: 32541234.
- Meyer RD, et al. Statistical issues and recommendations for clinical trials conducted during the COVID-19 pandemic. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 2020; 12 (4): 399–411. PMID: 34191971.
- Upadhaya S, et al. Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19 (6): 376–377. PMID: 32424343.
- Akacha M, et al. Challenges in Assessing the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Integrity and Interpretability of Clinical Trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 2020; 12 (4): 419–426. PMID: 34191974.
- Vissers MFJM, et al. The impact of the global COVID-19 pandemic on the conduct of clinical trials: Return to normalcy by considering the practical impact of a structured ethical analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 87(3): 837–844. PMID: 34191974.
- Hasford J. Impact of the COVID-19 pandemic on clinical trials with drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020; 19 (11): 1373–1375. PMID: 32970481.
- Information and analytical bulletin No. 22. AOKI Available from URL: [http://acto-russia.org/files/bulletin\\_22.pdf](http://acto-russia.org/files/bulletin_22.pdf). (accessed 15.04.2024)
- Guidance for Industry, Investigators and Institutional Review Boards: Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Available from URL: <https://www.fda.gov/media/136238/download>. (accessed 15.04.2024)
- Petrini C, et al. Decentralized clinical trials (DCTs): A few ethical considerations. *Frontiers in Public Health*. 2022; 10: 1081150.
- Sathian B, et al. Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: a systematic review. *Nepal journal of epidemiology*. 2020; 10 (3): 878. PMID: 33042591.
- Singh AG, Chaturvedi P. Clinical trials during COVID-19. *Head & neck*. 2020; 42 (7): 1516–1518. PMID: 32970481.
- Борзова М. А., Семина С. В. Децентрализованные клинические исследования: регуляторные перспективы в России и ЕАЭС. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023; 3 (2): 10–20.
- Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The new normal in clinical trials: decentralized studies. *Annals of neurology*. 2020; 88 (5): 863–866.
- Meyer RD, et al. Statistical issues and recommendations for clinical trials conducted during the COVID-19 pandemic. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 2020; 12 (4): 399–411. PMID: 34191971.
- Beane JD, et al. Conducting clinical trials in the time of a pandemic. *Annals of Surgery*. 2020; 272 (3): e219-e221. PMID: 32520739.
- Moore TJ, et al. Estimated costs of pivotal trials for novel therapeutic agents approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016. *JAMA internal medicine*. 2018; 178 (11): 1451–1457. PMID: 30264133.
- Getz KA, et al. Measuring the incidence, causes, and repercussions of protocol amendments. *Drug information journal: DIJ/Drug Information Association*. 2011; 45: 265–275.
- Chow SC, Shao J. Inference for clinical trials with some protocol amendments. *Journal of biopharmaceutical statistics*. 2005; 15 (4): 659–666. PMID: 16022170.
- Eleskina AA, Pyatigorskaya NV, Filippova OV. Impact of COVID-19 on clinical trials protocol amendments. *Research Results in Pharmacology*. 2023; 9 (2): 11–15.

## References

1. Asaad M, Habibullah NK, Butler CE. The impact of COVID-19 on clinical trials. *Annals of surgery*. 2020; 272 (3): e222-e223. PMID: 32541234.
2. Meyer RD, et al. Statistical issues and recommendations for clinical trials conducted during the COVID-19 pandemic. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 2020; 12 (4): 399–411. PMID: 34191971.
3. Upadhaya S, et al. Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19 (6): 376–377. PMID: 32424343.
4. Akacha M, et al. Challenges in Assessing the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Integrity and Interpretability of Clinical Trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 2020; 12 (4): 419–426. PMID: 34191974.
5. Vissers MFJM, et al. The impact of the global COVID-19 pandemic on the conduct of clinical trials: Return to normalcy by considering the practical impact of a structured ethical analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 87(3): 837–844. PMID: 34191974.
6. Hasford J. Impact of the COVID-19 pandemic on clinical trials with drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020; 19 (11): 1373–1375. PMID: 32970481.
7. Информационно-аналитический бюллетень № 22. АОКИ. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: [http://acto-russia.org/files/bulletin\\_22.pdf](http://acto-russia.org/files/bulletin_22.pdf). (дата обращения 15.04.2024)
8. Guidance for Industry, Investigators and Institutional Review Boards: Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/media/136238/download>. (дата обращения 15.04.2024)
9. Petrini C, et al. Decentralized clinical trials (DCTs): A few ethical considerations. *Frontiers in Public Health*. 2022; 10: 1081150.
10. Sathian B, et al. Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: a systematic review. *Nepal journal of epidemiology*. 2020; 10 (3): 878. PMID: 33042591.
11. Singh AG, Chaturvedi P. Clinical trials during COVID-19. *Head & neck*. 2020; 42 (7): 1516–1518. PMID: 32970481.
12. Borzova MA, Semina SV. Decentralized clinical trials: regulatory perspectives in Russia and in EAEU. *Real world Data & Evidence*. 2023; 3 (2): 10–20. Russian.
13. Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The new normal in clinical trials: decentralized studies. *Annals of neurology*. 2020; 88 (5): 863–866.
14. Meyer RD, et al. Statistical issues and recommendations for clinical trials conducted during the COVID-19 pandemic. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 2020; 12 (4): 399–411. PMID: 34191971.
15. Beane JD, et al. Conducting clinical trials in the time of a pandemic. *Annals of Surgery*. 2020; 272 (3): e219-e221. PMID: 32520739.
16. Moore TJ, et al. Estimated costs of pivotal trials for novel therapeutic agents approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016. *JAMA internal medicine*. 2018; 178 (11): 1451–1457. PMID: 30264133.
17. Getz KA, et al. Measuring the incidence, causes, and repercussions of protocol amendments. *Drug information journal: DIJ/Drug Information Association*. 2011; 45: 265–275.
18. Chow SC, Shao J. Inference for clinical trials with some protocol amendments. *Journal of biopharmaceutical statistics*. 2005; 15 (4): 659–666. PMID: 16022170.
19. Eleskina AA, Pyatigorskaya NV, Filippova OV. Impact of COVID-19 on clinical trials protocol amendments. *Research Results in Pharmacology*. 2023; 9 (2): 11–15.