



DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-4-496-514
EDN: IPEVRA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Выбор параметров и показателей клинических центров при прогнозировании набора пациентов для клинических исследований

С.С. Милованов 

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация
✉ milovanovss@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Набор пациентов и его соответствие протоколу клинического исследования является одной из основных целей проведения исследования осуществимости перед стартом любого клинического исследования. Оценка физибильности исследования является обязательным перед стартом любого международного многоцентрового клинического исследования, и одна из основных ее целей — это поиск клинических центров с подходящим пулом пациентов для последующего их отбора и прогнозирования набора пациентов согласно требованиям протокола. Качественно проведенная физибильность — это клинические центры, набирающие валидных пациентов с соблюдением рамок протокола и предложенных центрами цифр набора. После проведения оценки физибильности прогноз набора пациентов должен совпадать с предугаданием набора пациентов протокола. Однако, более половины международных многоцентровых клинических исследований завершаются неудачей из-за неуспешного набора пациентов. Широко применяемый метод при оценке физибильности — опросный, и причинами последующих неудач в клиническом исследовании, может являться, как недооценка предоставленной информации в опросниках, так и отсутствие соответствующих параметров и показателей, и, как следствие, отбор неподходящих клинических центров. Подверженность к субъективности мнения в селекции сайтов также приводит к некачественному отбору сайтов и, следовательно, актуальность в объективной и независимой оценке сохраняется. *Цель исследования:* проанализировать набор пациентов в отобранных клинических исследованиях; выявить связанные с набором параметры и показатели; найти статистически достоверную связь с успешным набором у проанализированных параметров и показателей. *Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ 4 международных мультицентровых клинических исследований II–III фаз по набору пациентов. Критерием для отбора являлся успешный набор пациентов. *Статистический анализ:* описательная статистика, многофакторный анализ, корреляционный анализ. *Результаты и обсуждение.* Найдены параметры и показатели, показавшие сильную статистическую корреляционную связь с успешным набором пациентов в клинических центрах. В результате исследования сделаны выводы о необходимости расширения использования параметров и соотношения параметров: вместо показателей одного параметра — предполагаемый набор пациентов до включения в обязательную оценку сайтов расчетный параметр,

© Милованов С.С., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

необходимо дополнительно учитывать также следующие параметры: тип сайта и время первичного отклика в днях. **Выводы.** Использование предложенных параметров и показателей уменьшит вероятность неудачи в наборе пациентов. Данные параметры позволят оценивать клинические центры с прогнозированием набора пациентов и отбирать более качественно клинические центры.

Ключевые слова: отбор сайтов, набор пациентов, успешный рекрутмент, клинические исследования

Информация о финансировании. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Разработка концепции, формулировка основных идей и задач, сбор данных, интерпретация результатов — С.С. Милованов.

Информация о конфликте интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность рецензентам статьи.

Этическое утверждение — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 08.09.2023. Принята 09.10.2023.

Для цитирования: *Милованов С.С.* Выбор параметров и показателей клинических центров при прогнозировании набора пациентов для клинических исследований // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 4. С. 496–514. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-4-496-514

Parameters and indicators selection of clinical centers in predicting the patients enrollment for clinical trials

Svyatoslav S. Milovanov 

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

✉ milovanovss@gmail.com

Abstract. Relevance. Recruitment of patients and its compliance with the clinical trial protocol is one of the main goals of conducting a feasibility study before starting any clinical trial. Study feasibility is a must before starting any international multicentre clinical trial, and one of the main goals of feasibility is to find clinical centers with a suitable pool of patients for their subsequent selection and prediction of patient recruitment according to protocol requirements. Well-conducted fitness is clinical centers that recruit eligible patients in compliance with the protocol framework and the recruitment numbers proposed by the centers. After conducting fability, the patient recruitment prediction coincides with the protocol patient recruitment prediction. However, more than half of international multicenter clinical trials fail due to unsuccessful patient recruitment. A widely used method in the study of feasibility is a questionnaire and the reasons for subsequent failures in a clinical trial can be both an underestimation of the information provided in the questionnaires, and the lack of appropriate parameters and indicators, and, as a result, the selection of inappropriate clinical centers. Exposure to the subjectivity of opinion in the selection of sites also leads to poor selection of sites and, therefore, relevance in an objective and independent assessment remains. *The aim of the study* was to analyze the set of patients in selected clinical trials, identify set-related parameters and measures, and find a statistically significant relationship with a successful set of analyzed parameters and measures. *Materials and Methods:* A retrospective analysis of 4

international multicenter clinical trials of II–III phases was carried out for the recruitment of patients. The selection criterion is a successful recruitment of patients. Statistical analysis: descriptive statistics, multivariate analysis, correlation analysis. *Results and Discussion.* Parameters and indicators were found that showed a strong statistical correlation with successful recruitment of patients in clinical centers. As a result of the study, conclusions were drawn about the need to expand the use of parameters and the ratio of parameters: instead of indicators of one parameter — the expected set of patients before inclusion in the mandatory assessment of sites is a calculated parameter, it is also necessary to additionally take into account the following parameters: type of site and initial response time in days. *Conclusions.* Using the proposed parameters and metrics will reduce the likelihood of failure in patient recruitment. These parameters will make it possible to evaluate clinical centers with a prediction of the number of patients and to select more qualitative clinical centers.

Keywords: site selection, patient recruitment, successful recruitment, clinical trials

Funding. The authors declare no external funding.

Author contributions. Development of the concept, formulation of the main ideas and tasks, data collection, interpretation of the results.

Conflict of interest statement: The author declares no conflict of interest.

Acknowledgments. The author expresses his deep gratitude to the reviewers of the article.

Ethics approval — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 08.09.2023. Accepted 09.11.2023.

For citation: Milovanov SS. Parameters and indicators selection of clinical centers in predicting the patients enrollment for clinical trials. *RUDN Journal of Medicine.* 2023;27(4):496–514. doi: 10.22363/2313–0245–2023–27–4–496–514

Введение

Золотой стандарт клинических исследований II–III фаз — это рандомизированные клинические исследования [1–4]. Также общепринятая практика в клинических исследованиях — проведение оценки физибильности перед стартом набора пациентов и одной из основных целей физибильности является выявление необходимого пула пациентов [5, 6] и, в свою очередь, барьер в наборе пациентов — это некачественно проведенная оценка физибильности [7]. Только два из тринадцати клинических исследований выполняют набор пациентов в запланированный по протоколу срок и авторами выявлена также большая неравномерность в распределении рандомизированных пациентов по клиническим центрам, участвующими в исследовании [5, 8, 9].

D. Hunninghake с коллегами прямо указывают на набор пациентов, как наиболее трудновыполнимую задачу любого клинического исследования [8].

Из существующих параметров, предоставляемых клиническим центром в отношении набора пациентов, главный исследователь на этапе оценки физибильности предоставляет количество предполагаемого набора пациентов, согласно требованиям GCP [10,11]. После проведения оценки физибильности селекция клинических центров в большинстве своем, основывается на субъективном факторе [12]. Поиск и расширение параметров, позволяющих спрогнозировать набор пациентов при выборе клинических центров, остается актуальной проблемой в клинических исследованиях.

Материалы и методы

Данные для анализа сгенерированы в 4 международных многоцентровых клинических исследованиях (ММКИ):

1. Рака головы и шеи — III фазы — (EudraCT — 2010-019952-35)
2. Рака легких — (EudraCT — 2011-001084-42)
3. Колоректального рака — (EudraCT — 2006-004214-41)
4. Идиопатической пурпуре. — (EudraCT — 2009-014842-28)

Все наблюдавшиеся клинические исследования завершены успешно по набору пациентов, и это явилось критерием отбора выбранных ММКИ для изучения факторов.

Результаты набора пациентов и связанные с набором данные получены из клинических центров России, Украины и Белоруссии, а также для анализа включены основные результаты набора по всем принимавшем участие клиническим центрам.

Всего набрано 622 пациента из 70 клинических центров, расположенных в 59 городах региона России, Украины, Белоруссии. Общее количество вовлеченных пациентов по всему миру — 1919.

Статистический Анализ

Использованы методы описательной статистики — рассчитаны минимум и максимум значений, стандартное отклонение, средние значения, медиана, мода, коэффициент вариации, доверительный интервал для параметров и показателей до и после завершения набора пациентов:

1. Тип сайта, предложенный для оценки набора:

По фактической скорости набранных пациентов мы провели типирование и выделили 4 группы (типы сайтов):

- «молчащие» сайты — со скоростью набора — 0 рандомизированных пациентов (скрининг возможен) в месяц (тип 1);
- низкорекрутинговые — скорость набора от 0,01 до 0,19 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за пять месяцев (тип 2);

- среднерекрутинговые — скорость набора от 0,20 до 0,89 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 5–1,4 месяца (тип 3);
- высокорекрутинговые — скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 1,1–0,3 месяца (тип 4).

2. Параметр времени ответа клинического центра на отосланный по электронной почте адрес главного исследователя (в днях).

3. Параметр — планируемое количество пациентов — это план набора спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска клинических центров для проведения клинического исследования.

4. Параметр — период рекрутмента (в днях) — период времени от активации сайта до последнего набранного пациента.

5. Параметр — финальная скорость набора пациентов.

6. Параметр — набранное количество пациентов в клиническом центре.

7. Параметр — время первого скрининга.

8. Параметр — опыт исследователя в клинических исследованиях в годах.

9. Показатель — отношения параметров — отношение времени отклика к предполагаемому набору пациентов.

10. Показатель отношение параметра времени первого скрининга ко времени первого отклика.

11. Показатель отношение предполагаемого набора пациентов/таргетный набор пациентов.

12. Параметры впервые выявленной заболеваемости и распространенности болезни. Для расчета показателей распространенности использовались данные Росстата о среднегодовой численности населения субъектов Российской Федерации за 2010–2020 гг.

Результаты и обсуждение

Проанализированы общие статистические значения: численность населения и расчетное значение распространенности заболеванием в России, Украине, Белоруссии (Таблица 1, 2) [13, 14].

Таблица 1

Население России, Украины, Белоруссии в 2000–2020 гг.

№	Страна	Население
1	Россия	145690635,5
2	Украина	44955750
3	Белоруссия	9474000

Table 1

Total number of residents in in Russia, Ukraine, Belarus in 2000–2020

№	Country	Number of residents
1	Russia	145690635.5
2	Ukraine	44955750
3	Belorussia	9474000

Таблица 2

Абсолютная заболеваемость в России, Украине и Белоруссии (на основании заболеваемости на сто тысяч населения в год) по раку головы и шеи, раку легких, колоректальному раку и идиопатической пурпуре

№	Страна	Рак головы и шеи	Рак легких	Колоректальный рак	Идиопатическая пурпура с диагнозом – хроническая персистирующая ИТП
1	Россия	13500	62000	29918	100
2	Украина	3000	19330	8500	100
3	Белоруссия	1514	2430	3400	50

Примечание: * Протокол по ИТП включал пациентов с диагнозом хроническая персистирующая ИТП и таких пациентов было уменьшенное количество; ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Table 2

Absolute Incidence in Russia, Ukraine and Belarus (based on incidence per hundred thousand population per year) for head and neck cancer, lung cancer, colorectal cancer and idiopathic purpura

№	Country	Head and neck cancer	Lung cancer	Colorectal cancer	Idiopathic purpura with a diagnosis of chronic persistent ITP*
1	Russia	13500	62000	29918	100
2	Ukraine	3000	19330	8500	100
3	Belorussia	1514	2430	3400	50

Note: * The ITP protocol included patients diagnosed with chronic persistent ITP and there were a reduced number of such patients; ITP – idiopathic thrombocytopenic purpura.

Доступность целевой популяции пациентов определялась по распространенности заболевания в локализации открытия центра [6, 9, 15, 16]. Расчет-

ная распространенность заболевания представлена в таблице 3.

Таблица 3

Общее количество проживающих в городе открытия клинического центра по уровню распространенности нозологии по регионам и городам открытия центра

	Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году	Заболеваемость нозологией протокола в год на сто тысяч населения
1	Санкт-Петербург	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5391203	500
2	Москва	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	10430000	1018
3	Сочи	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	364171	34
4	Курск	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	1 100 248	102
5	Витебск	CS001P3	Белоруссия	Рак головы и шеи	347900	57
6	Минск	CS001P3	Белоруссия	Рак головы и шеи	1836800	305
7	Санкт-Петербург	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5391203	500
8	Екатеринбург	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	4 300 374	398
9	Омск	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	1 915 170	177
10	Луцк	STA9090	Украина	Рак легких	213950	92
11	Тула	STA9090	Россия	Рак легких	496656	202
12	Владивосток	STA9090	Россия	Рак легких	598927	255
13	Донецк	STA9090	Россия	Рак легких	987000	411
14	Пенза	STA9090	Россия	Рак легких	519948	221
16	Киев	STA9090	Украина	Рак легких	2758000	1199
17	Челябинск	STA9090	Россия	Рак легких	1150000	489
18	Санкт-Петербург	STA9090	Россия	Рак легких	5391203	2294
19	Москва	STA9090	Россия	Рак легких	10430000	4914
20	Запорожье	STA9090	Россия	Рак легких	746749	321
21	Санкт-Петербург	STA9090	Россия	Рак легких	5391203	2294
22	Сочи	STA9090	Россия	Рак легких	364171	155
23	Нижний Новгород	STA9090	Россия	Рак легких	1257000	541
24	Сумы	STA9090	Украина	Рак легких	292139	123
25	Воронеж	STA9090	Россия	Рак легких	843531	385
26	Волгоград	STA9090	Россия	Рак легких	1019000	434
27	Ставрополь	STA9090	Россия	Рак легких	355914	164
28	Киев	STA9090	Украина	Рак легких	2758000	1199
29	Пятигорск	STA9090	Россия	Рак легких	144603	62
30	Кривой Рог	STA9090	Украина	Рак легких	695168	292
31	Самара	STA9090	Россия	Рак легких	1141000	490
32	Казань	STA9090	Россия	Рак легких	1169000	496
33	Харьков	STA9090	Украина	Рак легких	1419000	610
34	Москва	STA9090	Россия	Рак легких	10430000	4914
35	Днепропетровск	STA9090	Украина	Рак легких	966400	416

Окончание табл. 3

	Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году	Заболеваемость нозологией протокола в год на сто тысяч населения
36	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	10430000	2371
37	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	5391203	1107
38	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	5391203	1107
39	Донецк	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	987000	181
40	Барнаул	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	625 679	128
41	Черкассы	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	279 074	53
42	Екатеринбург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	4 300 374	883
43	Ярославль	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	597 161	123
44	Днепропетровск	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	966 400	183
45	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	10430000	2257
46	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	10430000	2371
47	Запорожье	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	746 749	141
48	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	5391203	1107
49	Тамбов	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	281 348	58
50	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	5391203	1107
51	Киев	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	2758000	527
52	Харьков	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	1419000	268
53	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	10430000	2371
54	Нижний Новгород	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	1257000	261
55	Ижевск	SM101-201	Россия	ИТП	631182	0
56	Одесса	SM101-201	Украина	ИТП	993 120	2
57	Тула	SM101-201	Россия	ИТП	501629	0
58	Санкт-Петербург	SM101-201	Россия	ИТП	5391203	4
59	Днепропетровск	SM101-201	Украина	ИТП	966400	2
60	Киев	SM101-201	Украина	ИТП	2758000	6
61	Рязань	SM101-201	Россия	ИТП	526919	0
62	Краснодар	SM101-201	Россия	ИТП	715417	1
63	Электросталь	SM101-201	Россия	ИТП	156 136	0
64	Екатеринбург	SM101-201	Россия	ИТП	4300374	3
65	Нижний Новгород	SM101-201	Россия	ИТП	1257000	1
66	Харьков	SM101-201	Украина	ИТП	1419000	3
67	Сочи	SM101-201	Россия	ИТП	364171	0
68	Москва	SM101-201	Россия	ИТП	10430000	8
69	Саратов	SM101-201	Россия	ИТП	838 321	1
70	Черновцы	STA9090	Украина	Рак легких	241235	108

Примечание: ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Table 3

Total number of people living in the city of opening of the clinical center, by the level of prevalence of nosology by regions and cities of the opening of the center

	City	Study	Country	Nosology	Population in 2010	The incidence of protocol nosology per year per hundred thousand population
1	Saint Petersburg	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5391203	500
2	Moscow	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	10430000	1018
3	Sochi	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	364171	34
4	Kursk	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	1 100 248	102
5	Vitebsk	CS001P3	Belorussia	Head and neck cancer	347900	57
6	Minsk	CS001P3	Belorussia	Head and neck cancer	1836800	305
7	Saint Petersburg	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5391203	500
8	Ekaterinburg	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	4 300 374	398
9	Omsk	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	1 915 170	177
10	Lutsk	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	213950	92
11	Tula	STA9090	Russia	Lungs' cancer	496656	202
12	Vladivostok	STA9090	Russia	Lungs' cancer	598927	255
13	Donetsk	STA9090	Russia	Lungs' cancer	987000	411
14	Penza	STA9090	Russia	Lungs' cancer	519948	221
16	Kyiv	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	2758000	1199
17	Chelyabinsk	STA9090	Russia	Lungs' cancer	1150000	489
18	Saint Petersburg	STA9090	Russia	Lungs' cancer	5391203	2294
19	Moscow	STA9090	Russia	Lungs' cancer	10430000	4914
20	Zaporozhye	STA9090	Russia	Lungs' cancer	746749	321
21	Saint Petersburg	STA9090	Russia	Lungs' cancer	5391203	2294
22	Sochi	STA9090	Russia	Lungs' cancer	364171	155
23	Nizhny Novgorod	STA9090	Russia	Lungs' cancer	1257000	541
24	Sumy	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	292139	123
25	Voronezh	STA9090	Russia	Lungs' cancer	843531	385
26	Volgograd	STA9090	Russia	Lungs' cancer	1019000	434
27	Stavropol	STA9090	Russia	Lungs' cancer	355914	164
28	Kyiv	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	2758000	1199
29	Pyatigorsk	STA9090	Russia	Lungs' cancer	144603	62
30	Krivoy Rog	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	695168	292
31	Samara	STA9090	Russia	Lungs' cancer	1141000	490
32	Kazan	STA9090	Russia	Lungs' cancer	1169000	496
33	Kharkiv	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	1419000	610
34	Moscow	STA9090	Russia	Lungs' cancer	10430000	4914
35	Dnepropetrovsk	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	966400	416

End of the table 3

	City	Study	Country	Nosology	Population in 2010	The incidence of protocol nosology per year per hundred thousand population
36	Moscow	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	10430000	2371
37	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	5391203	1107
38	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	5391203	1107
39	Donetsk	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	987000	181
40	Barnaul	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	625 679	128
41	Cherkasy	LSO-OL006	Ukraine	Colorectal cancer	279 074	53
42	Ekaterinburg	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	4 300 374	883
43	Yaroslavl	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	597 161	123
44	Dnepropetrovsk	LSO-OL006	Ukraine	Colorectal cancer	966 400	183
45	Moscow	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	10430000	2257
46	Moscow	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	10430000	2371
47	Zaporozhye	LSO-OL006	Ukraine	Colorectal cancer	746 749	141
48	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	5391203	1107
49	Tambov	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	281 348	58
50	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	5391203	1107
51	Kyiv	LSO-OL006	Ukraine	Colorectal cancer	2758000	527
52	Kharkiv	LSO-OL006	Ukraine	Colorectal cancer	1419000	268
53	Moscow	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	10430000	2371
54	Nizhny Novgorod	LSO-OL006	Russia	Colorectal cancer	1257000	261
55	Izhevsk	SM101-201	Russia	ITP	631182	0
56	Odessa	SM101-201	Ukraine	ITP	993 120	2
57	Tula	SM101-201	Russia	ITP	501629	0
58	Saint Petersburg	SM101-201	Russia	ITP	5391203	4
59	Dnepropetrovsk	SM101-201	Ukraine	ITP	966400	2
60	Kyiv	SM101-201	Ukraine	ITP	2758000	6
61	Ryazan	SM101-201	Russia	ITP	526919	0
62	Krasnodar	SM101-201	Russia	ITP	715417	1
63	Elektrostal	SM101-201	Russia	ITP	156 136	0
64	Ekaterinburg	SM101-201	Russia	ITP	4300374	3
65	Nizhny Novgorod	SM101-201	Russia	ITP	1257000	1
66	Kharkiv	SM101-201	Ukraine	ITP	1419000	3
67	Sochi	SM101-201	Russia	ITP	364171	0
68	Moscow	SM101-201	Russia	ITP	10430000	8
69	Saratov	SM101-201	Russia	ITP	838 321	1
70	Chernivtsi	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	241235	108

Note: ITP – idiopathic thrombocytopenic purpura.

Анализ таблицы показывает, что целевая популяция пациентов может отсутствовать в некоторых городах, в которых открыты клинические центры. Вероятно, субъективные причины повлияли на от-

крытие клинического центра и прежде всего это предполагаемый набор пациентов, предложенный на этапе оценки физибильности (таблица 4).

Таблица 4

Прогноз набора пациентов на этапе начала исследования (предполагаемый набор пациентов)

№	Город	Код исследования	Страна	Нозология	Планируемый набор пациентов
1	Москва	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5
2	Сочи	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5
3	Спб	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5
4	Курск	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5
5	Витебск	CS001P3	Белоруссия	Рак головы и шеи	12
6	Минск	CS001P3	Белоруссия	Рак головы и шеи	12
7	Санкт-Петербург	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5
8	Омск	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5
9	Екатеринбург	CS001P3	Россия	Рак головы и шеи	5
10	Челябинск	STA9090	Россия	Рак легких	12
11	Пенза	STA9090	Россия	Рак легких	6
12	Тула	STA9090	Россия	Рак легких	15
13	Санкт-Петербург	STA9090	Россия	Рак легких	12
14	Москва	STA9090	Россия	Рак легких	10
15	Сочи	STA9090	Россия	Рак легких	10
16	Санкт-Петербург	STA9090	Россия	Рак легких	12
17	Владивосток	STA9090	Россия	Рак легких	5
18	Донецк	STA9090	Россия	Рак легких	14
19	Черновцы	STA9090	Украина	Рак легких	15
20	Луцк	STA9090	Украина	Рак легких	15
21	Запорожье	STA9090	Россия	Рак легких	12
22	Киев	STA9090	Украина	Рак легких	13
23	Киев	STA9090	Украина	Рак легких	12
24	Волгоград	STA9090	Россия	Рак легких	18
25	Пятигорск	STA9090	Россия	Рак легких	12
26	Самара	STA9090	Россия	Рак легких	8
27	Нижний Новгород	STA9090	Россия	Рак легких	24
28	Воронеж	STA9090	Россия	Рак легких	14
29	Ставрополь	STA9090	Россия	Рак легких	10
30	Кривой Рог	STA9090	Украина	Рак легких	12
31	Сумы	STA9090	Украина	Рак легких	25
32	Киев	STA9090	Украина	Рак легких	15

Окончание табл. 4

№	Город	Код исследования	Страна	Нозология	Планируемый набор пациентов
33	Казань	STA9090	Россия	Рак легких	7
34	Харьков	STA9090	Украина	Рак легких	14
35	Москва	STA9090	Россия	Рак легких	10
36	Днепропетровск	STA9090	Украина	Рак легких	12
37	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
38	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
39	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
40	Барнаул	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	10
41	Ярославль	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	10
42	Екатеринбург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
43	Донецк	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	6
44	Черкассы	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	10
45	Днепропетровск	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	10
46	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
47	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
48	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
49	Санкт-Петербург	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
50	Тамбов	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
51	Запорожье	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	10
52	Нижний Новгород	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
53	Москва	LSO-OL006	Россия	Колоректальный рак	15
54	Киев	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	8
55	Харьков	LSO-OL006	Украина	Колоректальный рак	12
56	Тула	SM101-201	Россия	ИТП	4
57	Ижевск	SM101-201	Россия	ИТП	2
58	Санкт-Петербург	SM101-201	Россия	ИТП	4
59	Киев	SM101-201	Украина	ИТП	9
60	Днепропетровск	SM101-201	Украина	ИТП	5
61	Одесса	SM101-201	Украина	ИТП	2
62	Электросталь	SM101-201	Россия	ИТП	8
63	Екатеринбург	SM101-201	Россия	ИТП	9
64	Нижний Новгород	SM101-201	Россия	ИТП	6
65	Рязань	SM101-201	Россия	ИТП	4
66	Краснодар	SM101-201	Россия	ИТП	5
67	Сочи	SM101-201	Россия	ИТП	8
68	Харьков	SM101-201	Украина	ИТП	9
69	Саратов	SM101-201	Россия	ИТП	8
70	Москва	SM101-201	Россия	ИТП	15

Примечание: ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Table 4

Prognosis of enrollment at the start of the study (estimated enrollment)

№	City	Study N	Country	Nosology	Proposed of enrollment
1	Moscow	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5
2	Sochi	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5
3	St. Petersburg	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5
4	Kursk	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5
5	Vitebsk	CS001P3	Belarus	Head and neck cancer	12
6	Minsk	CS001P3	Belarus	Head and neck cancer	12
7	Saint Petersburg	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5
8	Omsk	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5
9	Ekaterinburg	CS001P3	Russia	Head and neck cancer	5
10	Chelyabinsk	STA9090	Russia	Lungs' cancer	12
11	Penza	STA9090	Russia	Lungs' cancer	6
12	Tula	STA9090	Russia	Lungs' cancer	15
13	Saint Petersburg	STA9090	Russia	Lungs' cancer	12
14	Moscow	STA9090	Russia	Lungs' cancer	10
15	Sochi	STA9090	Russia	Lungs' cancer	10
16	Saint Petersburg	STA9090	Russia	Lungs' cancer	12
17	Vladivostok	STA9090	Russia	Lungs' cancer	5
18	Donetsk	STA9090	Russia	Lungs' cancer	14
19	Chernivtsi	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	15
20	Lutsk	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	15
21	Zaporozhye	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	12
22	Kyiv	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	13
23	Kyiv	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	12
24	Volgograd	STA9090	Russia	Lungs' cancer	18
25	Pyatigorsk	STA9090	Russia	Lungs' cancer	12
26	Samara	STA9090	Russia	Lungs' cancer	8
27	Nizhny Novgorod	STA9090	Russia	Lungs' cancer	24
28	Voronezh	STA9090	Russia	Lungs' cancer	14
29	Stavropol	STA9090	Russia	Lungs' cancer	10
30	Krivoy Rog	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	12
31	Sumy	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	25
32	Kyiv	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	15
33	Kazan	STA9090	Russia	Lungs' cancer	7
34	Kharkiv	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	14
35	Moscow	STA9090	Russia	Lungs' cancer	10
36	Dnepropetrovsk	STA9090	Ukraine	Lungs' cancer	12
37	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15

End of the table 4

№	City	Study N	Country	Nosology	Proposed of enrollment
38	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
39	Moscow	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
40	Barnaul	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	10
41	Yaroslavl	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	10
42	Ekaterinburg	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
43	Donetsk	LSO-OL006	Ukraine	colorectal cancer	6
44	Cherkasy	LSO-OL006	Ukraine	colorectal cancer	10
45	Dnepropetrovsk	LSO-OL006	Ukraine	colorectal cancer	10
46	Moscow	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
47	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
48	Moscow	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
49	Saint Petersburg	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
50	Tambov	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
51	Zaporozhye	LSO-OL006	Ukraine	colorectal cancer	10
52	Nizhny Novgorod	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
53	Moscow	LSO-OL006	Russia	colorectal cancer	15
54	Kyiv	LSO-OL006	Ukraine	colorectal cancer	8
55	Kharkiv	LSO-OL006	Ukraine	colorectal cancer	12
56	Tula	SM101-201	Russia	ITP	4
57	Izhevsk	SM101-201	Russia	ITP	2
58	Saint Petersburg	SM101-201	Russia	ITP	4
59	Kyiv	SM101-201	Ukraine	ITP	9
60	Dnepropetrovsk	SM101-201	Ukraine	ITP	5
61	Odessa	SM101-201	Ukraine	ITP	2
62	Elektrostal	SM101-201	Russia	ITP	8
63	Ekaterinburg	SM101-201	Russia	ITP	9
64	Nizhny Novgorod	SM101-201	Russia	ITP	6
65	Ryazan	SM101-201	Russia	ITP	4
66	Krasnodar	SM101-201	Russia	ITP	5
67	Sochi	SM101-201	Russia	ITP	8
68	Kharkiv	SM101-201	Ukraine	ITP	9
69	Saratov	SM101-201	Russia	ITP	8
70	Moscow	SM101-201	Russia	ITP	15

Note: ITP – idiopathic thrombocytopenic purpura

Соотношение финального набора пациентов, предполагаемого набора пациентов и заболеваемости представлено на рисунке 1.

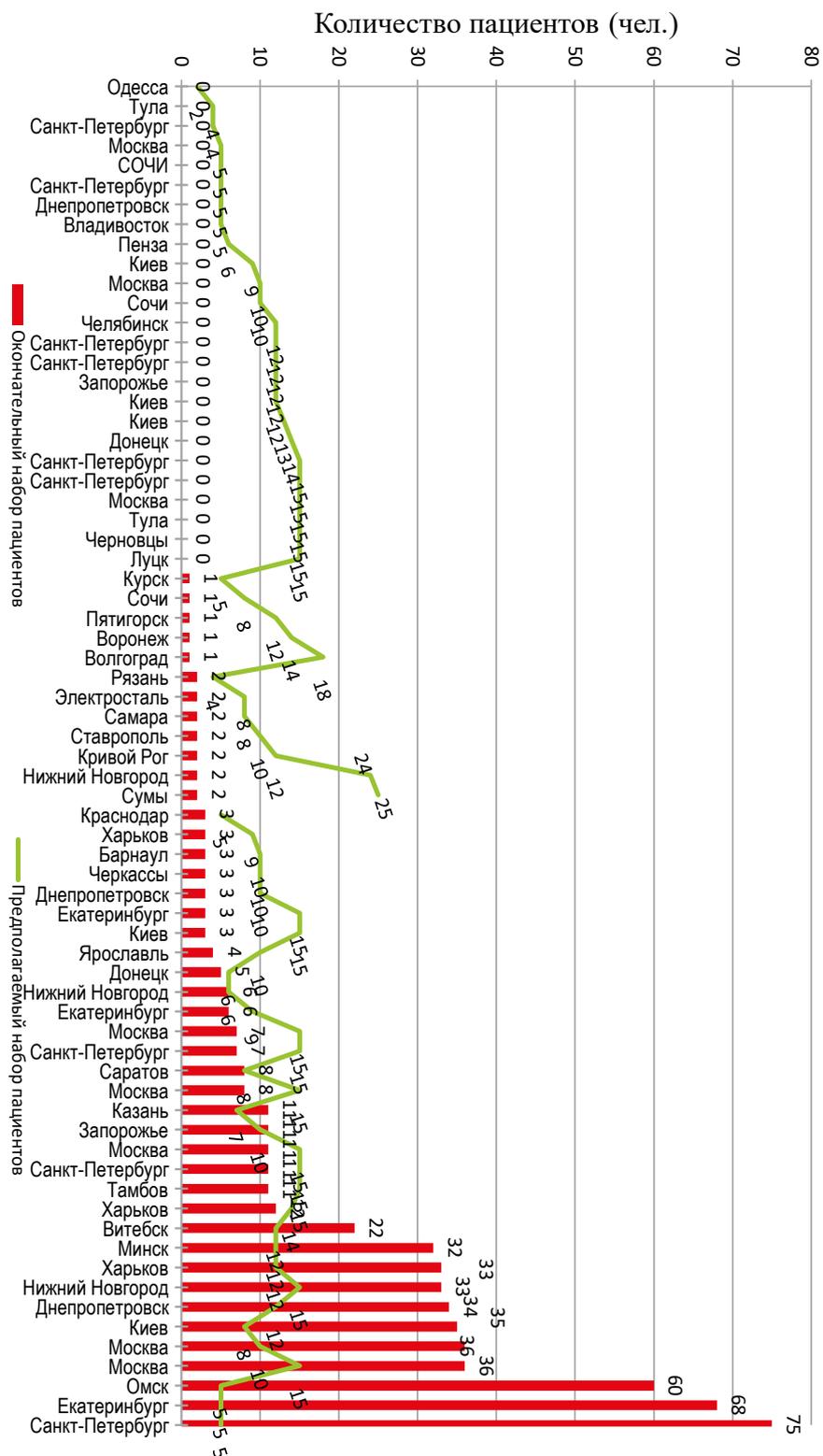


Рис.1. Соотношение предполагаемого набора пациентов и фактического выполненного набора.

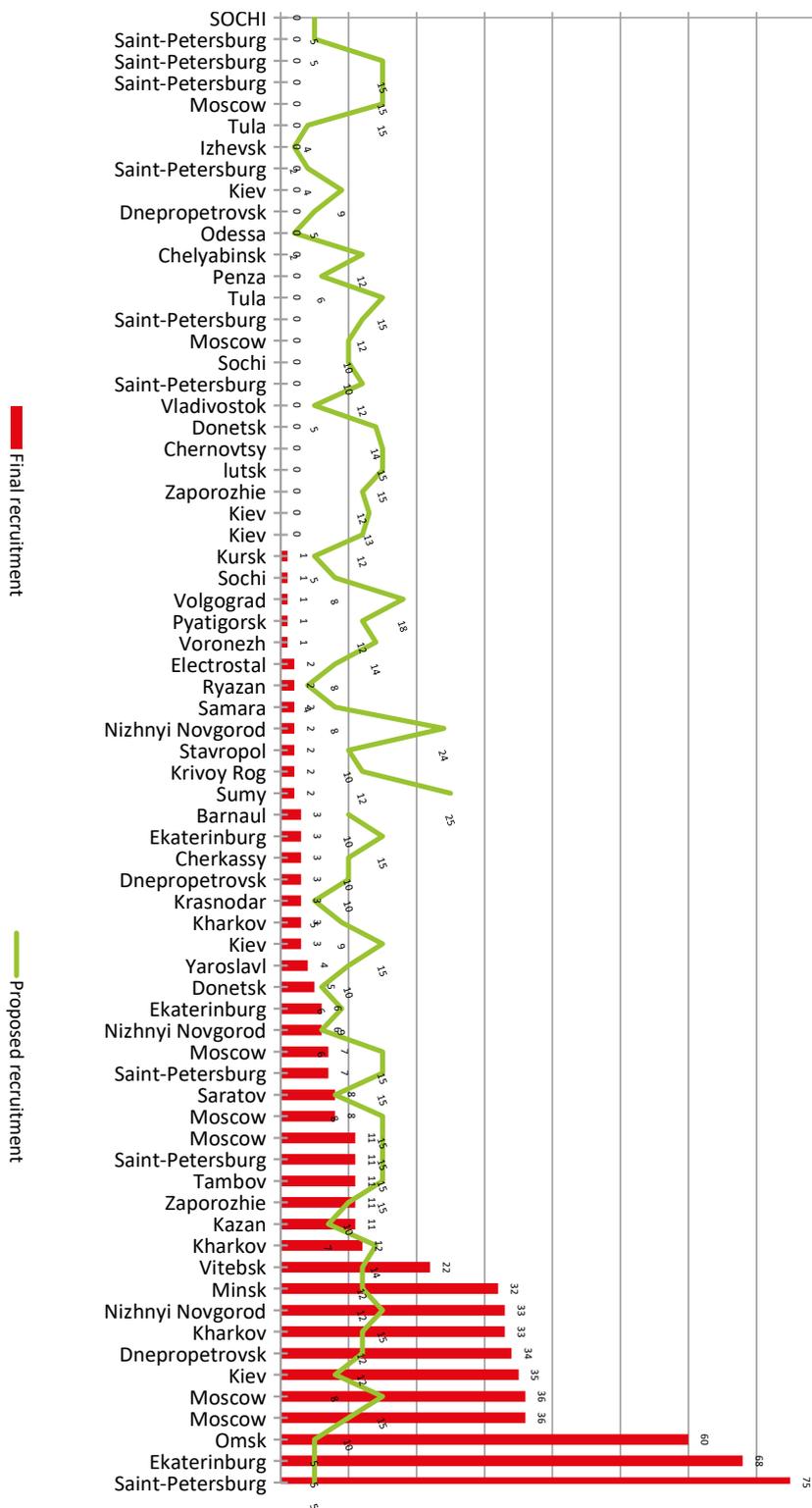


Fig. 1. Ratio between the estimated enrollment of patients and the actual completed enrollment

Параметры, поддающиеся статистической обработке представлены в таблице 5.

Таблица 5

Значения параметров со статистическими значениями

№	Параметры	Статистические показатели N = 70					
		Мин-макс	σ , доверительный интервал	$X \pm m$	CV, %	Медиана	Мода
1	Тип сайта по набору пациентов	1–4	0,1	2,1 ± 0,05	50,9	2	1
2	Время первичного ответа в днях	1–120	1,9	24,16 ± 0,97	90,3	15	7
3	Предполагаемый набор пациентов	2–25	0,4	10,6 ± 0,2	44,4	12	15
4	Финальный период набора пациентов в днях	728–1092	13,3	806,3 ± 6,65	18,6	728	728
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц, pts per month	0–2,89	0,1	0,33 ± 0,03	187,1	0,077	0
6	Финальное количество набранных пациентов	0–75	1,4	8,89 ± 0,72	182,6	2	0
7	Опыт исследователя в годах	0–12	0,2	5,69 ± 0,09	36,6	6	6
8	Время первого скрининга в днях	0–480	9,5	76,33 ± 4,7	140,3	20	0

Table 5

Parameter values with statistical values

№	Parameters	Statistical values N = 70					
		Min-max	σ , confidence interval	$X \pm m$	CV, %	Mediana	Moda
1	Site type for recruitment of patients	1–4	0.1	2.1 ± 0.05	50.9	2	1
2	Initial response time in days	1–120	1.9	24.16 ± 0.97	90.3	15	7
3	Estimated patient enrollment	2–25	0.4	10.6 ± 0.2	44.4	12	15
4	Final recruitment period in days	728–1092	13.3	806.3 ± 6.65	18.6	728	728
5	Final patient recruitment rate per month, pts per month	0–2.89	0.1	0.33 ± 0.03	187.1	0.077	0
6	Final number of recruited patients	0–75	1.4	8.89 ± 0.72	182.6	2	0
7	Researcher experience in years	0–12	0.2	5.69 ± 0.09	36.6	6	6
8	Time of first screening in days	0–480	9.5	76.33 ± 4.7	140.3	20	0

Соотношения параметров представлены в таблице 6.

Таблица 6

Значения показателей со статистическими показателями

№	Показатели	Статистические показатели					
		Мин-макс	σ , доверительный интервал	$X \pm m$	CV, %	Медиана	Мода
1	Отношение времени первичного ответа в дн/предполагаемому набору пациентов	0,2–22,5	0,3	2,99 ± 0,17	128,6	2	0,58
2	Отношение времени первого скрининга в днях/время первичного ответа в днях	0–38,57	0,7	5,18 ± 0,33	145,6	2,1	0
3	Отношение предполагаемого набора пациентов/таргетный набор пациентов	0,51–21,74	0,3	4,32 ± 0,17	86,4	3,1	3,1

Table 6

№	Indicators	Statistical values N = 70					
		Min-макс	σ , confidence interval	$X \pm m$	CV, %	Mediana	Moda
1	Ratio of Primary Response Time in Days/Estimated Patient Enrollment	0.2–22.5	0.3	2.99 ± 0.17	128.6	2	0.58
2	Ratio of First Screening Time in days/Initial Response Time in days	0–38.57	0.7	5.18 ± 0.33	145.6	2.1	0
3	Intended Enrollment/Targeted Enrollment Ratio	0.51–21.74	0.3	4.32 ± 0.17	86.4	3.1	3.1

Далее был проведен корреляционный анализ с финальным набором пациентов с помощью пакет Excel 2016 (таблица 7).

Таблица 7

Корреляционные связи параметров и показателей, r

Название параметра	Набранное количество пациентов в клиническом центре	финальная скорость набора пациентов	Фактическая продолжительность набора пациентов в днях	Опыт исследователя в клинических исследованиях в годах
Тип сайта	0,81	0,81	0,21	–
Время первичного отклика в днях	-0,26	0,27	-0,03	–
Отношение предполагаемого набора пациентов /таргетному набору пациентов	0,5	–	0,51	-0,27
Отношение время первичного ответа в дн/предполагаемому набору пациентов	–	-0,23	0,45	–

Table 7

Correlations of parameters and indicators, r

Parameters	Number of patients recruited at the clinical site	Final recruitment rate	Actual duration of patient recruitment in days	Investigator experience in clinical trials in years
Site Type	0.81	0.81	0.21	-
Initial response time in days	-0.26	0.27	-0.03	-
Intended Enrollment/Targeted Enrollment Ratio	0.5	-	0.51	-0.27
Ratio of Primary Response Time in Days/Estimated Patient Enrollment	-	-0.23	0.45	-

Незначительное число параметров имеют статистическую корреляционную связь с финальным числом набранных пациентов, что требует дальнейшего изучения.

Протокол клинического исследования включает в себя прогноз набора пациентов в виде преуказания, и обязанность следовать протоколу закреплена GCP, поэтому задержка в наборе па-

циентов или недостижение таргетного набора, также является отклонением от протокола [15, 17, 18]. Саватеев А.В. с соавторами, а также другие исследователи считают, что при проведении оценки физибильности обязательным является изучение эпидемиологических параметров заболеваемости и распространенности болезней и GCP в разделе до исследования требует от сайта показать коли-

чество пациентов достаточную для достижения целевого набора и рассчитать скорость набора пациентов, что на практике ограничивается только предполагаемым набором пациентов и наши данные подтверждают это — в клинические исследования включались центры, которые при проведении оценки физибиальности заявляли набор пациентов больше нуля, хотя заболеваемость и распространенность болезни протокола не давала предпосылок к набору пациентов в локации от отобранного клинического центра [6, 16]. Аналогичные выводы по отбору клинических центров приводят L. Wynn, а также D. Gross, когда в клиническое исследование отбирались сайты на основании субъективного мнения специалистов клинических исследований [12, 19]. Для объективизации возможностей клинического центра по набору пациентов до старта рекрутингового периода авторы предлагают расчетные методы [20, 21], мы предлагаем расширить использование параметров и соотношения параметров — показателей с одного параметра — предполагаемый набор пациентов до включения в обязательную оценку сайтов расчетный параметр — тип сайта и время первичного отклика в днях.

Выводы

На основании многолетних наблюдений и последующего ретроспективного анализа четырех международных мультицентровых клинических исследований, успешных по набору пациентов, были выявлены, изучены и впервые предложены объективные параметры и показатели, позволяющие спрогнозировать набор пациентов на этапе отбора клинических центров. В результате исследования сделаны выводы о необходимости расширения использования параметров и соотношения параметров: вместо показателей одного параметра — предполагаемый набор пациентов до включения в обязательную оценку сайтов расчетный параметр, необходимо дополнительно учитывать также следующие параметры: тип сайта и время первичного отклика в днях. Использование предложенных параметров

и показателей уменьшит вероятность неудачи в наборе пациентов.

References / Библиографический список

- Hill AB. The clinical trial. *British Medical Bull.* 1951;7(4):278–82. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919
- Byar DP, Simon RM, Friedewald WT, Schlesselman JJ, DeMets DL, Ellenberg JH, Gail MH, Ware JH. Randomized clinical trials. Perspectives on some recent ideas. *N Engl J Med.* 1976;295(2):74–80. doi: 10.1056/NEJM197607082950204
- Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *J Chronic Dis.* 1974;27:365–375.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials.* Springer New York, NY. 2010. 456 p. doi:10.1007/978-1-4419-1586-3
- Lievre M. Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related to efficacy, safety, or feasibility Commentary: Early discontinuation violates Helsinki principles. *BMJ.* 2001;322(7286):603–606. doi:10.1136/bmj.322.7286.603
- Savateev AV, Belotserkovsky MV, Moscicka K., Palumbo D. Physical assessment as a cornerstone of a successful clinical trial. *Qualitative Clinical Practice.* 2013;2:37–46. [Саватеев А.В., Белоцерковский М.В., Мосцика К., Палумбо Д. Оценка физибиальности как краеугольный камень успешного клинического исследования // Качественная клиническая практика № 2: 2013; С. 37–46] (In Russian).
- Parke J. Tips and tricks for successful participant recruitment a diversified, equitable & inclusive guide to patient recruitment. 2022, 20p. https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:6972052976576147456?utm_source=share&utm_medium=member_desktop (Access date 02.07. 2023).
- Hunninghake DB. (Workshop Chairman): Workshop on recruitment experience in NHLBI-supported clinical trials. National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, MD. 1986. 486 p.
- Probstfield JL, Wittes JT, Hunninghake DB. Recruitment in NHLBI population-based studies and randomized clinical trials: data analysis and survey results. *Control Clin Trials.* 1987;8(4 Suppl):141S-149S. doi: 10.1016/0197-2456(87)90017-1
- Hunninghake DB, Darby CA, Probstfield JL. Recruitment experience in clinical trials: literature summary and annotated bibliography. *Control Clin Trials.* 1987;8(4 Suppl):6S-30S. doi: 10.1016/0197-2456(87)90004-3
- Guideline for good clinical practice E6(R2) EMA/CHMP/ICH/135. 1995. 68 p.
- Gross CP, Mallory R, Heiat A, Krumholz HM. Reporting the recruitment process in clinical trials: who are these patients and how did they get there? *Ann Intern Med.* 2002;137(1):10–6. doi: 10.732 / 0003-4819-137-1-200207020-00007
- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). 2021. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 252 p. [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена —

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021. 252 с.] (In Russian).

14. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812

15. Bestuzhev-Lada IV. Ahead of the 21st century: prospects, forecasts, futurology. Anthology of modern classical prognostics 1959–1999. 2000. Publisher: M.: Academia. Moscow. 480 pp. [Бестужев-Лада И.В. Впереди XXI век: перспективы, прогнозы, футурологии. Антология современной классической прогностики 1959–1999. 2000. Издательство: М.: Academia. Москва. 480 с.] (In Russian).

16. Kibby M. Patient recruitment feasibility. *Applied Clinical Trials.* 2011;20(6):80–87.

17. Pirozhkova S.V. Prediction, forecast, scenario: on the issue of the diversity of the results of the study of the future. *Philosophy of*

Science and Technology. 2016;21(2):111–129. [Пирожкова С.В. Предсказание, прогноз, сценарий: к вопросу о разнообразии результатов исследования будущего // *Философия науки и техники.* 2016. № 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/predskazanie-prognoz-stsenariy-k-voprosu-o-raznoobrazii-rezultatov-issledovaniya-buduschego> (дата обращения: 03.08.2023)]. (In Russian).

18. Wager E, Tooley PJ, Emanuel MB, Wood SF. How to do it. Get patients' consent to enter clinical trials. *BMJ.* 1995;311(7007):734–7. doi: 10.1136/bmj.311.7007.734

19. Wynn L, Miller S, Faughnan L, Luo Z, Debenham E, Adix L, Fish B, Hustace T, Kelly T, Macdermott M, Marasciulo J, Martin B, McDuffie J, Murphy M, Rackoff B, Reed C, Seaman P, Thomas G, Wang W. Recruitment of infants with sickle cell anemia to a Phase III trial: data from the BABY HUG study. *Contemp Clin Trials.* 2010;31(6):558–63. doi: 10.1016/j.cct.2010.08.007

20. Woodin KE, Schneider JC. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research. Third Edition, CenterWatch. 2003. P. 447.

21. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4:2377–2383. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x

Ответственный за переписку: Милованов Святослав Сергеевич, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1. Email: milovanovss@gmail.com
Милованов С.С. ORCID 0000–0001–9843–6096

Corresponding author: Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Lomonosov Moscow State University 119991. Leninskiye gory, 1, Moscow, Russian Federation. Email: milovanovss@gmail.com
Milovanov S.S. ORCID 0000–0001–9843–6096