

© Милованов С.С., 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ НАБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ II-III ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С.С. Милованов

ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Россия

Цель: изучить скорость набора пациентов для включения в клиническое исследование по различным параметрам и её изменение под действием внутренних факторов, разработать новые показатели, которые могли бы быть чувствительными для оценки действия обозначенных факторов. **Материалы и методы:** ретроспективный анализ данных II-III фаз четырёх клинических исследований в области онкологии и гематологии, проведенных с 2007 по 2017 гг. **Результаты:** изучена скорость набора пациентов, другие параметры набора пациентов и их деривативы, на которые воздействовали внутренние факторы. **Выводы:** набор пациентов подвержен воздействию внутренних факторов. Данное влияние может быть разнонаправленным: увеличивая набор пациентов или, наоборот, уменьшая его. Зная направленность воздействия определенного фактора, можно спрогнозировать успешность как набора пациентов, так и клинического исследования в целом.

Ключевые слова: набор пациентов, факторы набора пациентов, параметры набора пациентов, клиническое исследование.

Для цитирования: Милованов С.С. Новые подходы к оценке и классификации параметров набора пациентов для проведения II-III фаз клинических исследований. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):76-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86

Контактное лицо: Святослав Сергеевич Милованов, milovanovss@gmail.com.

NEW APPROACHES TO THE ASSESSMENT AND CLASSIFICATION OF PATIENT'S SELECTION PARAMETERS FOR PHASE II-III CLINICAL TRIALS

S.S. Milovanov

SE Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow Russia

Objective: to study the rate of enrollment of patients for inclusion in clinical trial according to various parameters and its change under the influence of internal factors, to develop new parameters and indicators that could be sensitive for assessing the effect of the this factors. **Materials and methods:** a retrospective analysis of phase II-III data from four phase II-III clinical trials in the field of oncology and hematology conducted from 2007 to 2017. **Results:** the rate of recruitment of patients, other parameters of recruitment of patients and their derivatives, which were influenced by internal factors, were studied. **Conclusions:** Patient recruitment is affected by internal factors. This impact can be multidirectional: can increase the number of patients or, conversely, reduce it. Knowing the direction of the influence of a certain factor, it is possible to predict the success of both the recruitment of patients and the success of the clinical trial in general.

Key words: patient recruitment, patient recruitment factors, patient recruitment parameters, clinical trial.

For citation: Milovanov S.S. New approaches to the assessment and classification of patient's selection parameters for phase II-III clinical trials. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):76-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86

Corresponding author: Svyatoslav S. Milovanov, milovanovss@gmail.com.

Введение

Основным документом, определяющим проведение всех этапов клинического исследования, является его протокол. В свою очередь, важ-

нейшую роль как этап, во многом предопределяющий все дальнейшие периоды исследования, играет формулировка критериев включения-исключения и набор пациентов для участия в планируемом клиническом исследовании. Необ-

ходимость изучения факторов, влияющих на набор пациентов для включения в клинические исследования, очевидна ввиду их разнообразия, высокой изменчивости и связанных с этим затруднениями в их оценке [1]. D. Fogel [2] обнаружил более 30 факторов, влияющих на набор, и многие из них могут привести к неудаче набора пациентов и клинического исследования в целом. О возможности прогнозирования набора пациентов на основании влияния факторов, говорят M. Rutger et al. [3], и эти авторы также обнаружили более 30 факторов, по-разному действующих на набор пациентов. Основной подход, который использовали авторы для изучения влияния факторов — опросный метод. Как правило, классификация факторов затруднена, и каждый автор ограничивается их простым перечислением. Для оценки направленности влияния того или иного фактора авторы оценивают цифры набора пациентов как минимум в начале исследования [4] и в конце исследования. Производные параметров набора пациентов, такие как соотношение параметров или другие деривативы, очень редко встречается в оценке набора пациентов. Наиболее широко распространено соотношение фракции набора по отношению к гендерным и социальным слоям набранных пациентов [5, 6, 7, 8, 9], то есть число субъектов, делённое на количество потенциальных или вовлечённых пациентов для определения процента пациентов разного возраста, пола и расы пациентов, участвующих в исследовании.

Материалы и методы

В данной работе были использованы результаты набора пациентов и связанные с ним данные, полученные из клинических центров России, Украины и Белоруссии, учувствовавших в 4 международных мультицентровых клинических исследованиях (ММКИ) следующих заболеваний:

1. Рак головы и шеи (EudraCT – 2010-019952-35).
2. Рак лёгких (EudraCT – 2011-001084-42).
3. Колоректальный рак (EudraCT – 2006-004214-41).
4. Идиопатическая пурпура (EudraCT – 2009-014842-28).

Отбор данных: все клинических исследований завершены успешно, и это явилось критерием отбора данных ММКИ.

Всего набрано 622 пациента из 70 клинических центров, расположенных в 59 городах региона РУБ. Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру — 1919.

При обработке данных были использованы методы описательной статистики, рассчитаны минимум и максимум значений, стандартное отклонение, средние значения, медиана, мода, коэф-

фициент 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. Период рекруитмента (в днях) — период времени от активации сайта до последнего набранного пациента.
4. Финальная скорость набора пациентов.
5. Планируемое количество пациентов — это план набора, спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска клинических центров для проведения клинического исследования.
6. Предполагаемая скорость набора пациентов.
7. Финальный набор пациентов в клиническом центре.
8. Процент выполнения обещанного набора пациентов.
9. Опыт исследователя в клинических исследованиях в годах.
10. Время первого скрининга в днях (от активации клинического центра до первого скрининга).

Деривативы набора пациентов (соотношения параметров) показатели:

1. Отношение предполагаемого набора пациентов к целевому набору пациентов.
2. Отношение времени первичного ответа в днях к предполагаемому набору пациентов.
3. Обратное отношение времени первичного ответа в днях.
4. Обратное отношение предполагаемого набора пациентов.
5. Показатель 1 — отношение обратных отношений времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов.

Также для некоторых факторов использовались следующие деривативы параметров набора пациентов:

1. Количество клинических центров в одном городе (для фактора предварительного набора пациентов).

Таблица 1

Внутренние факторы

№	Внутренние факторы
1	2
1	Нозология протокола
2	Опыт исследователя
3	Предполагаемый набор пациентов

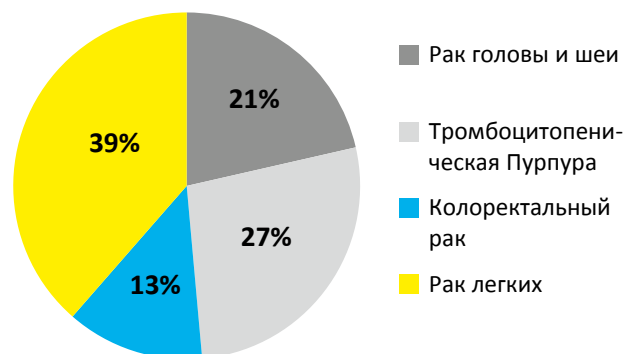


Рисунок 1. Распределение клинических исследований в центрах по нозологическим единицам.

2. Площадь области локализации клинического центра в км² (для фактора предварительного набора пациентов).

Также использованы дисперсионный анализ, методы корреляции Пирсона и Спирмена, расчет t-критерия Стьюдента.

Результаты

Мы выделили по отношению к сайту внутренние факторы (табл. 1).

Из рисунка 1 видно, что онкологическая нозология в указанный период преобладала, что

соотносится с общей тенденцией роста клинических исследований в этой области.

На рисунке 2 показано, распределение типов сайтов и нозологии протоколов.

Анализ рисунка 2 показывает, что молчащих сайтов во всех протоколах составляет от 15 до 40%. В протоколе колоректального рака высокий процент молчащих сайтов (33%) компенсируется более высоким процентом высокорекрутинговых сайтов (44%), однако это является исключением, и общая тенденция это большой процент молчащих сайтов и маленький процент высокорекрутинговых сайтов.

Изменение параметров набора пациентов и его деривативов под влиянием фактора нозологии протокола представлено в таблице 2/

Таким образом, из представленных в таблице 2 данных видно, что:

- из 14 параметров и показателей имеют статистическую разницу имеют 10, что составляет 71%;
- в протоколе по раку головы и шеи и колоректальном раке статистически достоверно больше высокорекрутинговых сайтов;
- время первого отклика статистически более короткое у сайтов по протоколу рака головы и шеи по сравнению с сайтами по протоколам идиопатической пурпуры и колоректального рака;
- финальная скорость набора пациентов очень высокая у сайтов по протоколу рака головы и шеи по сравнению с сайтами по протоколу колоректального рака и самая низкая у сайтов по протоколу идиопатической пурпуры;
- нет различий между запланированной скоростью набора по протоколам, что может свидетельствовать о том, что изначально влияние нозологии протокола не учитывается;
- финальный набор пациентов на сайтах также имеет статистически достоверную разницу;
- предполагаемый набор пациентов также имеет статистическую разницу между сай-

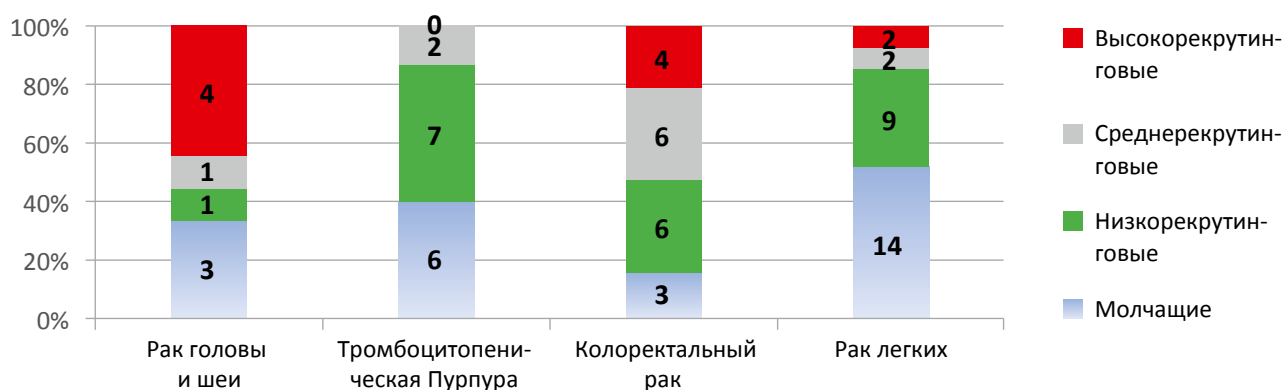


Рисунок 2. Распределение типов клинических центров в зависимости от нозологии.

Таблица 2

Параметры набора пациентов на КЦ в зависимости от протокола

№	Параметр, р-значение	Нозология протокола, X±			
		1 Рак легких N=27	2 Колоректальный рак N=19	3 ИТП N=15	4 Рак головы и шеи N=9
1	2	3	4	5	6
1	Тип сайта Р 4/3<0,01 4/1<0,01 3/2<0,01	1,7±0,11	2,58±0,12	1,73±0,08	2,67±0,17
2	Время первичного ответа в днях Р 4/3<0,001 4/2<0,001	20,37±2,14	31,16±3,41	28,47±2,32	13,56±1,13
3	Финальный период набора пациентов в днях	728	728	728	730,33±0,58
4	Финальная скорость набора пациентов в месяц Р 4/3<0,01 4/1<0,01 2/3<0,01 4/2<0,01	0,16±0,04	0,44±0,06	0,07±0,01	1,1±0,14
5	Предполагаемый набор пациентов Р 1/3<0,01 4/1<0,01 2/3<0,01 4/2<0,01	12,74±0,53	12,68±0,35	6,53±0,4	6,56±0,36
6	Скорость предполагаемого набора пациентов в мес.	0,27±0	0,5	0,31±0	0,3
7	Финальный набор пациентов на КЦ Р 3/4<0,01 1/4<0,01 2/3<0,01 2/4<0,01	4,04±1,1	11,37±1,49	2,6±0,35	28,67±3,7
8	Процент выполнения предполагаемого набора пациентов Р 4/3<0,01 4/1<0,01 2/3<0,01 4/2<0,01	37,23±10,44	96,27±13,56	33,39±4,26	503,33±75,96
9	Опыт исследователя в годах	6,07±0,06	5,74±0,39	4,6±0,25	6,22±0,05
10	Время первого скрининга в днях 1/2<0,01 3/1<0,01 4/2<0,01	39,52±8,09	130,84±15,3	100,67±14,48	31,11±6,64
11	Отношение предполагаемого набора пациентов/таргетный набор пациентов Р 1/2<0,001 1/3<0,001 1/4<0,001 2/3<0,001 2/4<0,001	3,75±0,15	2,82±0,08	9,47±0,58	0,67±0,04
12	Отношение времени первичного ответа / предполагаемый набор пациентов Р 1/2<0,001 1/3<0,01 2/3<0,01 3/4<0,01	1,68±0,16	2,66±0,29	6,24±0,78	2,17±0,21
13	Обратное отношение 1 / время первичного ответа в дн.	0,1±0,01	0,07±0,01	0,05±0	0,37±0,06

Таблица 2 (окончание)

№	Параметр, р-значение	Нозология протокола, X±			
		1 Рак легких N=27	2 Колоректальный рак N=19	3 ИТП N=15	4 Рак головы и шеи N=9
1	2	3	4	5	6
14	Обратное отношение 1 / предполагаемый набор пациентов	0,09±0	0,08±0	0,21±0,02	0,17±0,01
15	Показатель 1 ((обратное отношение время первичного ответа в дн.) / (обратное отношение предполагаемого набора пациентов)) P 1/2<0,011 1/3<0,011 1/4<0,01 2/3<0,01 2/4<0,01	1,18±0,13	0,9±0,09	0,36±0,04	1,91±0,27

Таблица 3

Изменение параметров и показателей набора пациентов под влиянием опыта исследователя

№	Параметр, Р-значение	Опыт исследователя, годы X±		
		1 Опыт до 4 лет N=14	2 Опыт от 4,1–6,9 лет N=38	3 Опыт более 7 лет N=18
	1	2	3	4
1	Тип сайта по набору пациентов	2,36±0,26	1,97±0,16	2,06±0,27
2	Время первичного ответа в днях P 1/2<0,01 2/3<0,01	28,71±4,61	18,11±2,23	33,39±7,58
3	Финальный период набора пациентов в днях	884±48,96	795,61±22,69	768,44±27,19
4	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,32±0,11	0,29±0,1	0,44±0,18
5	Скорость предполагаемого набора пациентов по протоколу в КЦ в мес. P 1/2<0,01 2/3<0,01	0,42±0,03	0,28±0,01	0,4±0,03
6	Финальный набор пациентов в КЦ	8,79±2,93	7,68±2,48	11,5±4,8
7	Предполагаемый набор пациентов	10,07±1,25	11,08±0,79	10±0,96
8	Процент выполнения предполагаемого набора пациентов	87,08±30,46	90,12±40,13	178,98±94,01
9	Время первого скрининга в днях P 1/2<0,01	132,14±31,3	54,39±13,41	79,22±29,64
10	Отношение предполагаемого набора пациентов / таргетный набор пациентов P 2/3<0,01	5,48±1,05	4,65±0,67	2,73±0,29
11	Показатель Отношение первичного ответа к предполагаемому набору пациентов в %	4,65±1,55	1,95±0,27	3,89±1,07
12	Обратное отношение время первичного ответа в дн.	0,06±0,01	0,11±0,03	0,17±0,07
13	Обратное отношение предполагаемого набора пациентов	0,14±0,03	0,11±0,01	0,14±0,02
14	Показатель 1 (обратное отношение время первичного ответа в дн. к обратному отношению предполагаемого набора пациентов)	0,67±0,2	1,1±0,19	1,13±0,36

Таблица 4

Изменение параметров и показателей под влиянием обещаний предполагаемого набора пациентов на КЦ

№	Параметр, Р-значение	N=70 X±		
		1 — Предполагаемый набор от 2 до 10 пациентов (N=36)	2 — Предполагаемый набор от 11 до 23 пациентов (N=32)	3 — Предполагаемый набор более 24 пациентов (N=2)
1	2	3	4	5
1	Тип сайта по набору пациентов P 1/2<0,001	2±0,17	3,99±0,43	2
2	Время первичного ответа в днях P 1/2<0,01 P 1/3<0,01 P 2/3<0,01	22,61±3,1	53,8±8,25	11±3,92
3	Финальный период набора пациентов в днях P 1/2<0,01	869,56±29,39	1711,28±61,6	728
4	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,36±0,12	0,46±0,15	0,07692
5	Необходимое количество пациентов по протоколу	386,75±51,86	718,81±121,05	385
6	Предполагаемая скорость необходимого по протоколу набора пациентов в месяц P 1/2<0,01	0,58±0,06	1,33±0,15	1,27
7	Финальное количество набранных пациентов	9,72±3,2	13,04±3,9	2
8	Предполагаемый набор пациентов P 1/2<0,01 P 1/3<0,01	6,89±0,41	21,82±1,48	24,5±0,49
9	Процент выполнения предполагаемого набора пациентов	162,51±61,68	111,06±32,58	8,17±0,16
10	Опыт исследователя в годах P 1/2<0,01	5,58±0,29	10,53±0,93	не рассчитывалось
11	Время первого скрининга в днях P 1/3<0,01 P 2/3<0,01	105,83±20,96	153,01±50,3	65±53,9
12	Количество сайтов в одном городе P 1/2<0,01	1,06±0,04	3,18±0,46	6
13	Площадь области КЦ в км ²	620,79±112,67	1585,33±344,51	277,5±178,85
14	Отношение предполагаемого набора пациентов к целевому набору пациентов в % P 1/2<0,01 P 2/3<0,01	4,29±0,69	11,29±2,39	6,36±0,13
15	Отношение время первичного ответа в днях к предполагаемому набору пациентов P 2/3<0,01	4,1±0,8	6,16±1,17	0,45±0,17
16	Обратное отношение время первичного ответа в днях	0,15±0,04	0,12±0,02	0,1±0,04
17	Обратное отношение предполагаемого набора пациентов P 2/3<0,01	0,17±0,02	0,25±0,04	0,04±0
18	Показатель 1 (обратное отношение время первичного ответа в днях к обратному отношению предполагаемого набора пациентов) P 2/3<0,01	0,93±0,24	1,36±0,18	2,59±0,97

тами, проводящими исследования по различным протоколам. Это говорит о том, что исследователи на местах на основании своего опыта понимают: протокол имеет своё влияние на скорость набора пациентов;

- процент выполнения обещанного набора был статистически очень высоким на сайтах по протоколу рака головы и шеи (более чем в пять раз) и низким — на сайтах с протоколами по раку лёгких и идиопатической пурпуре. Точное совпадение обещанного набора отмечалось на сайтах с колоректальным раком;
- время первого скрининга было наименьшим на сайтах протокола рака головы и шеи;
- показатель отношения предполагаемого набора пациентов к таргетному набору пациентов был самым низким на сайтах протокола рака головы и шеи и самым высоким — на сайтах протокола идиопатической пурпуре.
- показатель отношения первого отклика и предполагаемого набора пациентов также самый низкий на сайтах протокола рака головы и шеи и самый высокий на сайтах протокола идиопатической пурпуре.

Таким образом, видно, что нозология протокола имеет влияние на набор пациентов, и это влияние было различно и разнонаправленно.

В дальнейшем мы рассмотрели влияние опыта исследователя на изменение параметров набора пациентов и их деривативов. Для этого мы типировали главных исследователей в зависимости от опытности в три группы:

- с опытом работы до 4 лет (начинающие);
- с опытом работы от 4,1 до 6,9 лет (опытные);
- с опытом работы больше 7 лет (с большим опытом работы).

Изменения параметров набора пациентов и их деривативов под влиянием опыта исследователя представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что из 14 параметров только 4 имели статистически значимую разницу (28,6%), а также большинство параметров и показателей не имели статистически достоверной разницы. Время первого отклика — самое быстрое во второй группе и самое долгое в группе опытных исследователей. Параметр финального набора пациентов не имеет статистической разницы, что говорит о том, что вовлечение неопытных исследователей не имеет большого влияния на набор пациентов. Время первого скрининга длиннее у малоопытных исследователей. Предполагаемая скорость набора пациентов меньше у исследователей с опытом от 4 до 7 лет. Таким образом, можно констатировать, что влияние опыта исследователя на набор пациентов минимально.

Далее мы оценили влияние обещанного главными исследователями набора пациентов — предполагаемого набора пациентов.

Сайты, потенциально имевшие пациентов и планировавшие набрать определенное количество пациентов, были распределены в четыре группы:

- до 1 пациента — низкий потенциал набора пациентов;
- от 2 пациента до 10 — умеренный потенциал набора пациентов;
- от 11 пациентов до 23 — средний потенциал набора пациентов;
- больше 23 пациентов — высокий потенциал набора пациентов.

В анализируемых нами исследованиях не было клинических центров с низким потенциалом работы. Изменение параметров и показателей набора пациентов представлены в таблице 4.

Анализ таблицы 4 показывает, что из 18 параметров и показателей 11 имели статистически значимую разницу (61%). Сайты с потенциалом набора более 11 пациентов в месяц были в основном высокорекрутинговыми, в то время как сайты с потенциалом до 10 пациентов — в основном низкорекрутинговыми. Время первичного отклика было коротким у сайтов с низким потенциалом набора. Период набора пациентов был в итоге коротким у сайтов с низким потенциалом. Финальный набор пациентов был более высоким у сайтов с высоким потенциалом. Сайты с высоким потенциалом были опытными исследователями. Время до первого скринингованного пациента было самым маленьким у сайтов с высоким потенциалом. Количество сайтов в низком потенциале всегда было одним в городе, в то время как со средним потенциалом — 3 и более. Площадь области нахождения сайта была наибольшей у сайтов со средним потенциалом набора пациентов, в то время как у сайтов с высоким потенциалом площадь локализации была наименьшей. Показатель соотношения обещанных пациентов и таргетных был самым высоким у центров с потенциалом от 11 до 23 пациентов. Показатель времени первого отклика и запланированных пациентов был самым высоким у центров с потенциалом от 11 до 23 пациентов и менее единицы — у центров с потенциалом более 23. Обратное отношение предполагаемого набора пациентов было наибольшим у сайтов со средним потенциалом набора. Показатель 1 был наибольшим у сайтов с высоким потенциалом набора пациентов.

Таким образом, разнонаправленность полученных значений требует более углубленного изучения влияния предполагаемого набора пациентов.

Кумулятивные значения количества параметров и показателей, подверженных изменениям под влиянием внутренних факторов, показаны на рисунке 3.

Параметры и показатели, подверженные изменению под влиянием всех трёх внутренних факторов, представлены на рисунках 4, 5 и 6.

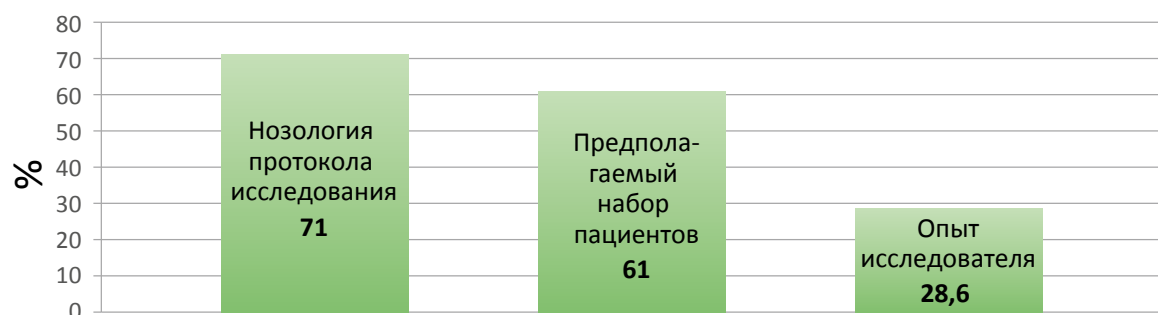


Рисунок 3. Процент параметров набора пациентов и их деривативов, подверженных изменениям под влиянием внутренних факторов, %

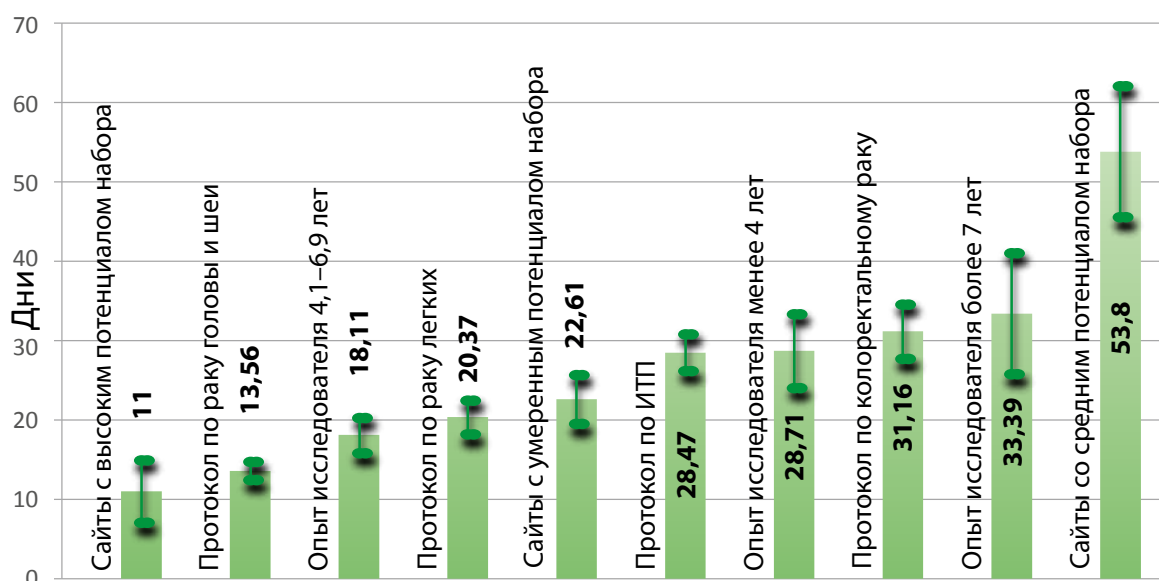


Рисунок 4. Изменение времени первичного ответа под влиянием внутренних факторов.

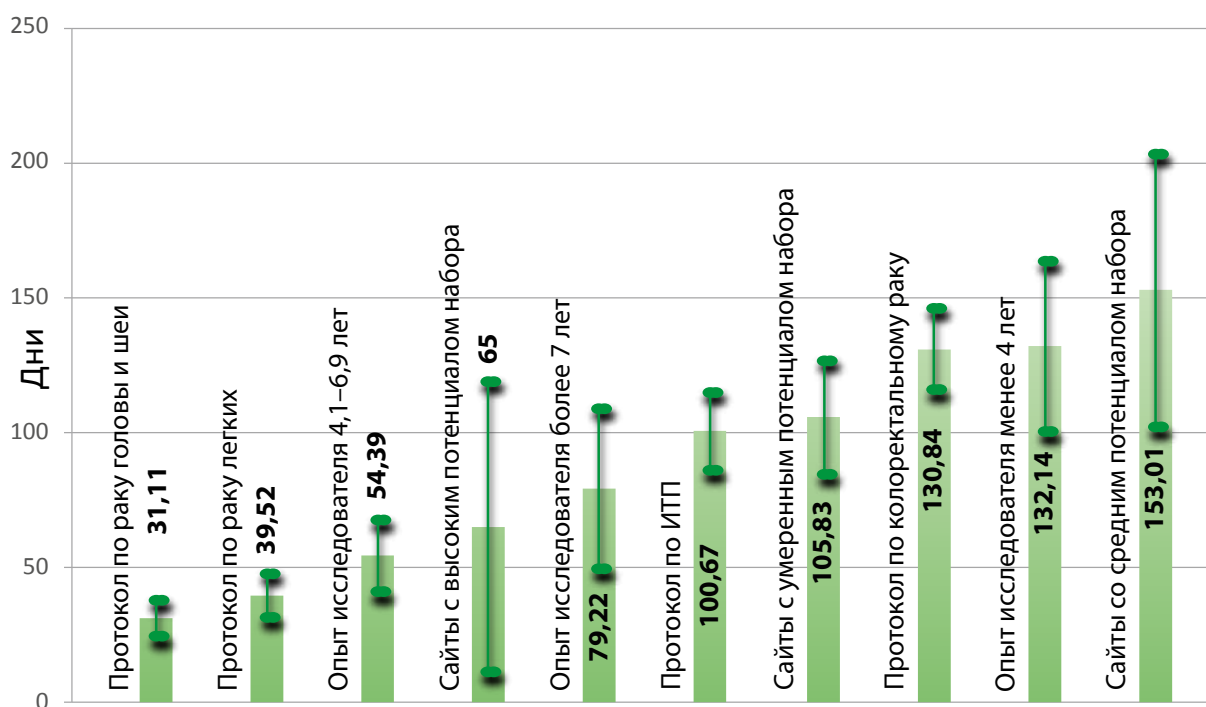


Рисунок 5. Изменение времени первого скрининга под влиянием внутренних факторов.

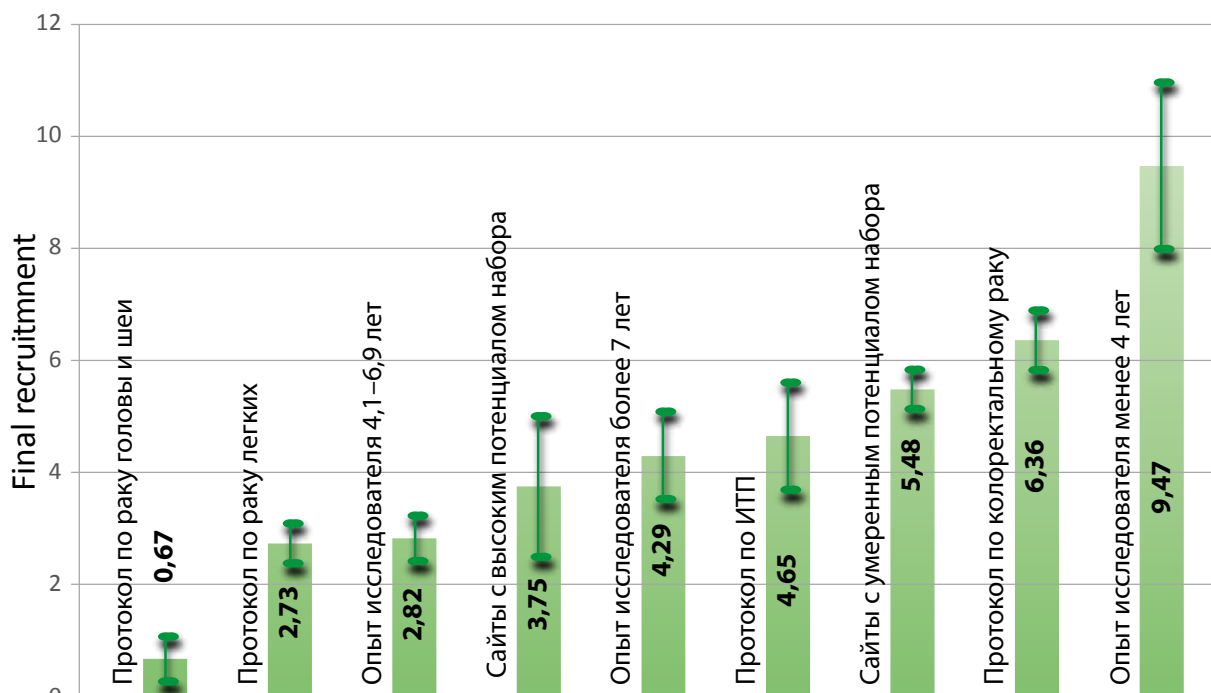


Рисунок 7. Изменение предполагаемого и финального набора пациентов под влиянием внутренних факторов.

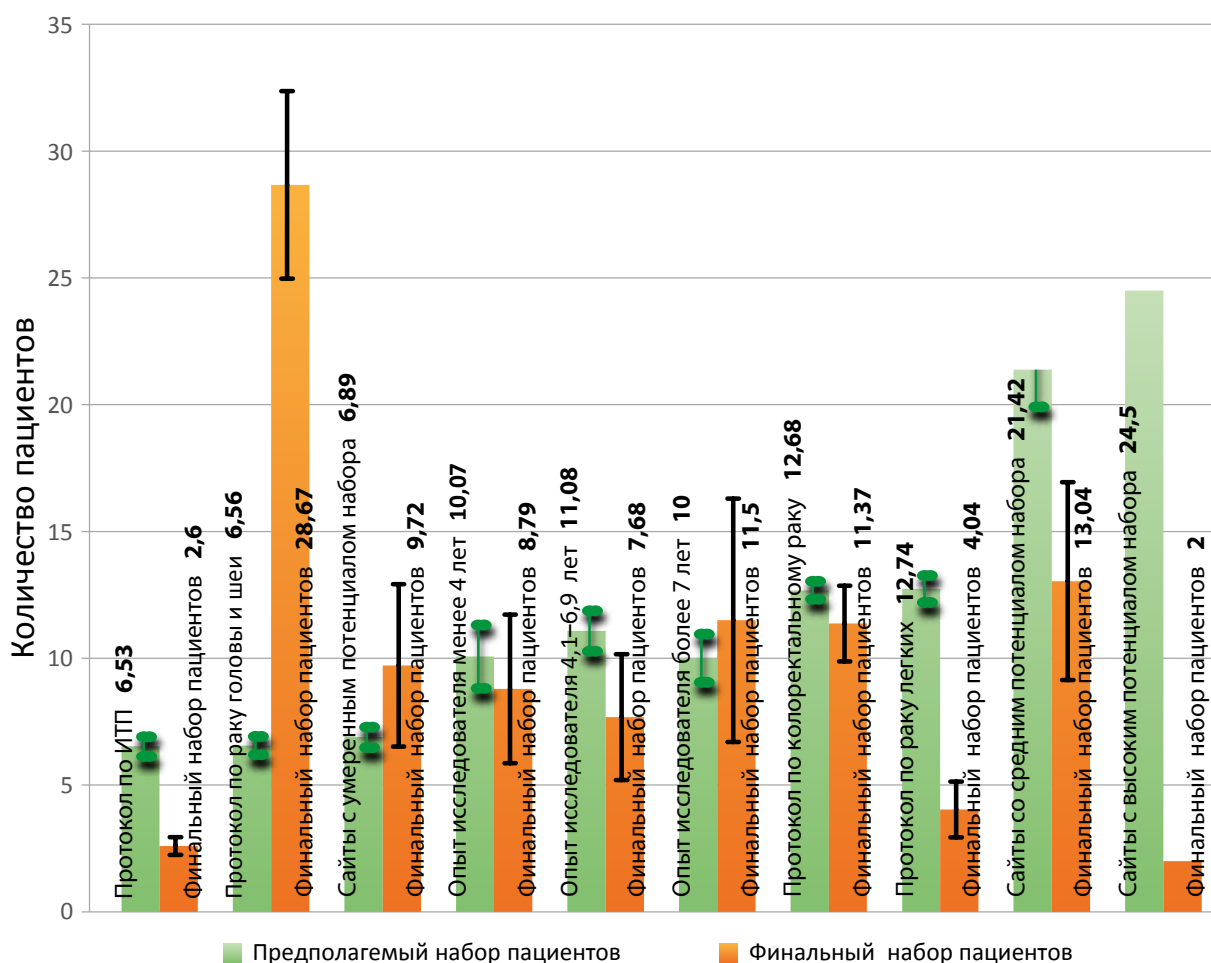


Рисунок 6. Изменение показателя «Предполагаемый набор пациентов/Таргетный набор пациентов под влиянием внутренних факторов».

Мы видим что, изменения параметров варьируются более чем пятикратно, в то время как изменения показателя — вплоть до 15 кратных значений.

На рисунке 7 представлены изменения значений параметров предполагаемого и окончательного набора пациентов под влиянием внутренних факторов.

Обсуждение

Как свидетельствуют систематические отчеты, 33% клинических центров и главных исследователей не могут включить в исследование ни одного пациента [10], что является причиной неудач до 76% клинических исследований II и III фаз. R. Bienkowski с соавт. [11] сообщают о 80% отказов при скрининге в большинстве клинических исследований. Исследованные авторами причины мы впервые назвали внутренними факторами, а также предложили разделить их на три фактора — нозологию протокола, предполагаемый набор пациентов и опыт исследователей.

Авторы отмечают, что у 80% потенциальных пациентов есть желание участвовать в исследовании, но только 10% из них действительно участвует [12, 13]. Подтверждение этому выводу мы увидели у сайтов с высоким потенциалом набора, когда финальный набор пациентов составлял 10% от заявленного. Также, по нашим данным, пациенты с раком головы и шеи участвуют в исследовании очень активно, финальные цифры набора превышали цифры предварительного набора кратно, что может трактоваться как важность патологии, в которой пациенты значительно мотивированы на лечение. Незначительное превышение финального набора пациентов также показали сайты с умеренным потенциалом набора пациентов и в сайтах с опытным главным исследователем, что может интерпретироваться нами как мотивированность самих исследователей достичь целевых цифр набора пациентов в первом случае и авторитет главного исследователя во втором. Во всех остальных значениях, по нашим сведениям, финальный набор пациентов был меньше, чем предложенный центрами в на-

чале исследования, что укладывается в общую картину клинических исследований [14].

Мы обнаружили, что некоторые параметры набора пациентов и их деривативы имеют статистически значимые различия под влиянием предложенных внутренних факторов, и на основании количества измененных параметров мы ранжировали значимость внутренних факторов. Важнейшим внутренним фактором является, по нашим данным, нозология протокола.

Авторы использовали соотношение параметров, таких как факция набора пациентов [15], и мы также значительно расширили количество деривативов параметров — их соотношений и выявили, что деривативы более чувствительны к влиянию внутренних факторов.

Выводы

Набор пациентов для проведения II-III фаз клинических исследований подвержен воздействию внутренних факторов, и данное влияние может быть разнонаправленным: как увеличивая набор пациентов, так и, наоборот, уменьшая его. Зная направленность воздействия определенного фактора, можно спрогнозировать успешность и набора пациентов, и клинического исследования в целом.

Мы впервые предложили свою классификацию факторов и выявили их влияние на параметры набора пациентов и их деривативы. Полученные знания позволят проактивно действовать при планировании набора пациентов и в его процессе, что позволит увеличить долю клинических исследований, успешных по набору пациентов.

Участие авторов. Автор Милованов Святослав Сергеевич полностью и единолично разработал модели, проанализировал и интерпретировал результаты, написал текст.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Автор выражает благодарность рецензентам статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chin Feman SP, Nguyen LT, Quilty MT, Kerr CE, Nam BH, Conboy LA, et al. Effectiveness of recruitment in clinical trials: an analysis of methods used in a trial for irritable bowel syndrome patients. *Contemp Clin Trials*. 2008;29(2):241-51. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.004
2. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;11:156-164. doi: 10.1016/j.conctc.2018.08.001
3. van den Bor RM, Grobbee DE, Oosterman BJ, Vaessen PWJ, Roes KCB. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;7:208-216. doi: 10.1016/j.conctc.2017.07.004
4. Kibby M. Patient recruitment feasibility. *Applied Clinical Trials*.

- 2011;20(6):80-87
5. Fouad MN, Lee JY, Catalano PJ, Vogt TM, Zafar SY, West DW, et al. Enrollment of patients with lung and colorectal cancers onto clinical trials. *J Oncol Pract.* 2013;9(2):e40-7. doi: 10.1200/JOP.2012.000598
 6. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA.* 2004;291(22):2720-6. doi: 10.1001/jama.291.22.2720
 7. Stewart JH, Bertoni AG, Staten JL, Levine EA, Gross CP. Participation in surgical oncology clinical trials: gender-, race/ethnicity-, and age-based disparities. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3328-34. doi: 10.1245/s10434-007-9500-y
 8. Du W, Gadgeel SM, Simon MS. Predictors of enrollment in lung cancer clinical trials. *Cancer.* 2006;106(2):420-5. doi: 10.1002/cncr.21638
 9. Institute of Medicine (US) Committee on Cancer Clinical Trials and the NCI Cooperative Group Program. *A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program.* Nass SJ, Moses HL, Mendelsohn J, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. PMID: 25032387.
 10. *The Thomson Corporation Annual Report 2004.*
 11. Bienkowski RS, Norman M. Goldfarb. Screen Failures in Clinical Trials: Financial Roulette or the Cost of Doing Business? *Journal of clinical research best practices.* 2008;4(7)
 12. Bachenheimer JF. Good recruitment practice: Working to create the bond between study and subject. *Applied Clinical Trials.* 2004;13(4):56-59.
 13. Bachenheimer JF, Brescia BA. *Reinventing Patient Recruitment: Revolutionary Ideas for Clinical Trial Success.* Surrey, UK: Gower Publishing, 2007.
 14. Wooden K, Shneider JC. *The CRA's guide to monitoring clinical research.* Thomson; 2003.
 15. Myles PS, Williamson E, Oakley J, Forbes A. Ethical and scientific considerations for patient enrollment into concurrent clinical trials. *Trials.* 2014;15:470. doi: 10.1186/1745-6215-15-470

Информация об авторе

Милованов Святослав Сергеевич — к.м.н., независимый исследователь; ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Россия; milovanovss@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9843-6096

Information about author

Milovanov Svyatoslav S. — Cand. Sci. (Med.), independent researcher; IP Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russia; milovanovss@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9843-6096

Получено / Received: 16.07.2023

Принято к печати / Accepted: 01.08.2023