

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-151-168>
УДК 615.03



Оригинальная статья / Research article

Особенности набора пациентов в клинических исследованиях на примере международных мультицентровых клинических исследований (ММКИ)

С. С. Милованов✉

Индивидуальный предприниматель Милованов Святослав Сергеевич, Россия, г. Москва

✉ Контактное лицо: Милованов Святослав Сергеевич. E-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID: С. С. Милованов – <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>.

Статья поступила: 23.01.2023

Статья принята в печать: 21.06.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

Резюме

Введение. Набор пациентов является одной из основных количественных и качественных характеристик клинического исследования. Как количественная характеристика набор пациентов – это в первую очередь конечная цифра, необходимая для ответа на вопрос исследователя, как качественная характеристика набор пациентов – это процесс, подверженный влиянию. Набор пациентов в центре определяется скоростью в месяц и позволяет набрать статистическую мощность протокола, и если набор пациентов не достигает запланированного, то мощность может быть не набрана и это приводит к неудаче клинического исследования. Неудачи в наборе пациентов, по данным литературы, ведут к более чем 80 % неудачных клинических исследований всех фаз. На набор пациентов как процесс влияют различные факторы, и авторы выделяют предикторы набора, фасилитаторы набора и барьеры к набору пациентов.

Цель. Рассмотреть общие особенности и закономерности набора пациентов в клинических исследованиях на примере международных мультицентровых клинических исследований.

Материалы и методы. Мы провели анализ количественных характеристик набора пациентов в 4 клинических исследованиях, успешных по набору пациентов.

Результаты и обсуждение. Несмотря на уникальность каждого протокола, набор пациентов имеет свои закономерности, общие для всех клинических исследований. Изучено, в частности, что интегративная оценка предварительного набора пациентов исследователем клинического центра не связана с объективным пулом пациентов и влияет на скорость набора пациентов и на целевой набор пациентов. Нами выявлено, что количество клинических центров, не набирающих пациентов, в каждом исследовании составляет не менее 30 % всех вовлеченных центров. Также выявлены три скорости набора пациентов, которые необходимо учитывать при планировании клинического исследования.

Заключение. Мы выявили закономерности набора пациентов, которые помогут в планировании клинических исследований.

Ключевые слова: скорость набора пациентов, набор пациентов, клинические исследования, особенности набора пациентов, предварительная скорость набора пациентов

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Автор участвовал в сборе информации, ее анализе и в написании текста статьи.

Для цитирования: Милованов С. С. Особенности набора пациентов в клинических исследованиях на примере международных мультицентровых клинических исследований (ММКИ). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(3):151–168. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-151-168>

Patterns of Patient Recruitment in Clinical Studies on the Example of International Multicenter Clinical Studies (IMCTs)

Svyatoslav S. Milovanov✉

Sole entrepreneur Svyatoslav S. Milovanov, Moscow, Russia

✉ Corresponding author: Svyatoslav S. Milovanov. E-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID: Svyatoslav S. Milovanov – <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>.

Received: 23.01.2023

Revised: 21.06.2023

Published: 25.08.2023

Abstract

Introduction. Patient recruitment is one of the main quantitative and qualitative characteristics of a clinical trial. As a quantitative characteristic, the recruitment of patients is, first of all, the final figure necessary to answer the researcher's question; as a qualitative characteristic, the recruitment of patients is a process subject to influence. The recruitment of patients in the center is determined by the rate per month and allows you to gain the statistical power of the protocol, and if the recruitment of patients does not reach the planned capacity, then the capacity may not be gained and this leads to the failure of the clinical trial. Failures in patient recruitment reported in the literature lead to more than 80 % of failed clinical trials of all phases. Patient recruitment as a process is influenced by various factors, and the authors identify recruitment predictors, recruitment facilitators, and barriers to patient recruitment.

© Милованов С. С., 2023

© Milovanov S. S., 2023

Aim. To consider the general features and patterns of recruitment of patients in clinical trials on the example of international multicenter clinical trials.

Materials and methods. We analyzed the quantitative characteristics of patient recruitment in 4 clinical trials with successful recruitment.

Results and discussion. Despite the uniqueness of each protocol, the set of patients has its own patterns common to all clinical studies. It was studied, in particular, that the integrative assessment of the preliminary recruitment of patients by the researcher of the clinical center is not associated with an objective pool of patients and affects the rate of patient recruitment and targeted patient recruitment. We found that the number of clinical centers not recruiting patients in each study is at least 30 % of all centers involved. Three patient recruitment rates have also been identified that need to be considered when planning a clinical trial.

Conclusion. We have identified patterns in patient recruitment that will help in planning clinical trials.

Keywords: recruitment rate, recruitment, clinical trials, patterns of recruitment, proposed recruitment

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. The author participated in the collection of information, its analysis and in writing the text of the article.

For citation: Milovanov S. S. Patterns of patient recruitment in clinical studies on the example of international multicenter clinical studies (IMCTs). *Drug development & registration*. 2023;12(3):151–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-151-168>

ВВЕДЕНИЕ

Набор пациентов является важной составляющей любого клинического исследования [1]. Количество пациентов, набираемых в исследование, называется целевым набором, который имеет строго определенные временные рамки, прописанные в протоколе и одобренные регуляторными органами, и строгое следование количеству пациентов и времени их набора, необходимого для достижения мощности протокола и набора данных для доказательства эффективности и безопасности исследуемого медицинского препарата [1]. Поскольку набор пациентов – это финансово затратная процедура, его нарушение ведет не только к дополнительным тратам, но и к недополученной прибыли от задержек старта продаж после одобрения исследованного препарата. Неудачи в наборе пациентов во всех фазах достигают, по некоторым оценкам, 86 % [2, 3]. Однако и успешность в наборе пациентов не всегда ведет к успеху всего исследования [4]. Набор пациентов по протоколу, или, иначе, целевой набор, формируется на основании статистического расчета и «образованного предположения» – "educated guess" [5]. Для достижения целевого набора на этапе исследования возможности проведения клинического исследования [6] клинические центры в лице главного исследователя предоставляют предполагаемый (обещанный) набор пациентов, на основании которого формируется представление о возможностях целевого набора. Предполагаемый набор пациентов является интегративным показателем, с учетом всех факторов, которые могут влиять на процесс набора пациентов в

дальнейшем (конкурентные исследования, размер гранта и финансовые условия, различные условия медицинского обслуживания и многие другие). После старта исследования и в случае успешного достижения целевого набора пациентов фактическая цифра набранных пациентов, как правило, больше целевого набора из-за невозможности удержания (retention) некоторых пациентов в исследовании [7]. Также согласно пункту 5.18.4 ICH GCP [8] характеристикой набора пациентов является его скорость. Цифры целевого и фактического наборов пациентов любого протокола доступны на сайтах clinicaltrial.gov, в то время как данные по предполагаемому набору, скорости набора представлены единицами и труднодоступны, хотя именно на основании данных предполагаемого набора возможно прогнозирование успешного набора пациентов для достижения целевого набора в запланированные сроки, и авторы отмечают почти во всех клинических исследованиях значительное снижение скорости набора пациентов по отношению к запланированной [9].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

На протяжении 13,5 лет, начиная с 22 июля 2008 года по 31 декабря 2021 года, мы изучали набор пациентов в четырех успешных по набору пациентов клинических исследованиях инновационных лекарственных средств в регионе нахождения клинических центров России, Белоруссии и Украины (регион РУБ) по следующим терапевтическим показаниям:

- 1) рак головы и шеи (распространенный первичный плоскоклеточный рак полости рта / мягкого неба) III фазы (CS001P3, EudraCT – 2010-019952-35);
- 2) рак легких (немелкоклеточный рак легкого стадии IIb или IV) (STA9090, EudraCT – 2011-001084-42);
- 3) колоректальный рак (колоректальный рак и рецидивирующие метастазы в печени) (LSO-OL006, EudraCT – 2006-004214-41);
- 4) идиопатическая пурпура (хроническая персистирующая) (SM101-201, EudraCT – 2009-014842-28).

Проведен описательный статистический анализ: расчет средней арифметической величины, расчет медианы и моды, расчет стандартного отклонения, доверительного интервала, ошибки средней арифметической, коэффициента вариации для параметров и показателей до и после завершения набора пациентов.

Параметры до исследования.

1. Предполагаемое (планируемое, обещанное) количество пациентов – это параметр набора, спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска клинических центров для проведения клинического исследования.
 2. Предполагаемая скорость набора пациентов в месяц, рассчитанная как общее количество пациентов, предложенное клиническими центрами на этапе отбора клинических центров и поделенное на время набора пациентов, отведенное по протоколу.
 3. Параметр таргетной скорости набора пациентов в месяц, рассчитанный как таргетный набор пациентов в таргетном количестве клинических центров, поделенный на время набора пациентов, отведенное по протоколу.
- Параметры после завершения исследования.
1. Период набора пациентов (в месяцах) – период времени от активации сайта до последнего набранного пациента.
 2. Финальная скорость набора пациентов, рассчитанная как фактически набранное количество пациентов, поделенное на количество месяцев, потраченных на набор.
 3. Набранное количество пациентов в клиническом центре.
 4. Процент выполнения предполагаемого набора пациентов.

Анализ проведен для величин набора пациентов (НП), предполагаемого до старта НП, во время НП и после его завершения. Прогноз набора пациентов до старта клинического исследования строился на основании интегративной величины, предоставленной главным исследователем клинического центра во время проведения исследования возможности проведения клинического исследования, и эта величина вносилась в разработанные опросники. По сред-

ним значениям проводилась группировка данных с целью выявления типов клинических центров.

Параметры рассчитывались для всей группы в целом, по группам с учетом типов клинических центров.

Результаты набора пациентов и связанные с НП данные получены из клинических центров России, Украины и Белоруссии.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения отбора клинических центров в четырех проанализированных клинических исследованиях было выбрано 70 клинических центров в 59 городах региона РУБ. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Отобранные клинические центры и количество городов их локализации в регионе РУБ

Table 1. Selected clinical centers and the number of cities where they are located in the RUB region

	Нозология Nosology	Количество центров в регионе РУБ Number of centers in the region RUB	Количество городов с открытыми центрами (РУБ) Number of cities with open centers (RUB)
1	Рак головы и шеи Head and neck cancer	9	8
2	Рак легких Lungs' cancer	27	23
3	Колоректальный рак Colorectal cancer	19	13
4	Идиопатическая пурпура Idiopathic purpura	15	15
Всего Total		70	59

Очевидно, что в основном количество клинических центров превышает количество городов, то есть в одном городе больше одного клинического центра, в то время как для одного исследования по идиопатической пурпуре количество отобранных клинических центров равно количеству городов. Данная картина объясняется географической распространенностью заболеваний. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является орфанным заболеванием (закон № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011) с распространенностью не более 10 на 100 тысяч населения. Заболеваемость представлена ниже.

Из анализа таблицы 2 видно, что наиболее привлекательным для открытия клинических центров выглядят локации с наибольшей заболеваемостью. Мы рассмотрели количество центров, открытых в регионе РУБ (таблица 3).

Таблица 2. Абсолютная заболеваемость в России, Украине и Белоруссии^{1, 2, 3, 4} по раку головы и шеи, раку легких, колоректальному раку и идиопатической пурпуре в 2000–2020 гг. (на основании усредненных значений заболеваемости на сто тысяч населения в год, по данным [10–14])

Table 2. Absolute incidence in Russia, Ukraine and Belarus^{1, 2, 3, 4} for head and neck cancer, lung cancer, colorectal cancer and idiopathic purpura, in 2000–2020 (based on the average incidence rate per one hundred thousand population per year according to [10–14])

№	Страна A country	Рак головы и шеи (рак языка)* Head and neck cancer (tongue cancer)*	Рак легких (немелкоклеточный рак легких)* Lung cancer (non-small cell lung cancer)*	Колоректальный рак* Colorectal cancer*	Идиопатическая хроническая персистирующая пурпура* Idiopathic chronic persistent purpura*
1	2	3	4	5	6
1	Россия Russia	13500	62000	29918	100
2	Украина Ukraine	3000	19330	8500	100
3	Белоруссия Belarus	1514	2430	3400	50

Примечание.

¹ Всемирная организация здравоохранения. Рак. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Ссылка активна на 22.11.2022.

² International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed: 22.11.2022.

³ Национальное гематологическое общество. II научно-практическая конференция «Инфекции в гематологии и трансплантации костного мозга». Доступно по: <https://npngo.ru/> Ссылка активна на 22.11.2022.

⁴ Федеральная служба государственной статистики. Сдать статистическую отчетность онлайн. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/> Ссылка активна на 22.11.2022.

* Протоколы имели ограничения по критериям включения (возраст, диагноз и другие), и поэтому распространенность взята с учетом критериев включения каждого протокола.

Note.

¹ World Health Organization. Cancer. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed: 22.11.2022.

² International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed: 22.11.2022.

³ National Hematological Society. II scientific-practical conference "Infections in hematology and bone marrow transplantation". Available at: <https://npngo.ru/> Accessed: 22.11.2022.

⁴ Federal State Statistics Service. Submit statistical reports online. Available at: <https://rosstat.gov.ru/> Accessed: 22.11.2022.

* The protocols had restrictions on inclusion criteria (age, diagnosis, etc.) and therefore the prevalence was taken taking into account the inclusion criteria of each protocol.

Таблица 3. Количество отобранных центров в регионе РУБ

Table 3. Number of selected centers in the RUB region

	Нозология Nosology	Россия Russia	Украина Ukraine	Белоруссия Belorussia
1	2	3	4	5
1	Рак головы и шеи Head and neck cancer	7	0	2
2	Рак легких Lungs' cancer	13	14	0
3	Колоректальный рак Colorectal cancer	13	6	0
4	Идиопатическая пурпура Idiopathic purpura	11	4	0
Всего Total		44	24	2

Таблица 4. Распространенность заболеваний по раку головы и шеи, идиопатической пурпуре (ИТП), колоректальному раку и раку легких в России, Украине и Белоруссии, по данным (на основании заболеваемости на сто тысяч населения) по раку головы и шеи¹, раку легких², колоректальному раку³ и идиопатической пурпуре⁴ на 2000–2020 гг. по городам, в которых были открыты клинические центры

Table 4. The prevalence of diseases for head and neck cancer, idiopathic purpura (ITP), colorectal cancer and lung cancer in Russia, Ukraine and Belarus, according to data (based on incidence per hundred thousand population) for head and neck cancer¹, cancer lungs², colorectal cancer³, and idiopathic purpura⁴, for 2000–2020 for cities where clinical centers were opened

Город City	Код исследования Study	Страна Country	Нозология Nosology	Распространенность исследуемой нозологии (случаев в год) Prevalence of the studied nosology (cases per year)
1	2	3	4	5
Москва Moscow	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	1018
Сочи Sochi	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	34
Санкт-Петербург Saint Petersburg	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	500

Продолжение таблицы 4

Город City	Код исследования Study	Страна Country	Нозология Nosology	Распространенность исследуемой нозологии (случаев в год) Prevalence of the studied nosology (cases per year)
1	2	3	4	5
Курск Kursk	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	102
Витебск Vitebsk	CS001P3	Белоруссия Belarus	Рак головы и шеи Head and neck cancer	57
Минск Minsk	CS001P3	Белоруссия Belarus	Рак головы и шеи Head and neck cancer	305
Санкт-Петербург Saint Petersburg	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	500
Омск Omsk	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	177
Екатеринбург Ekaterinburg	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	398
Челябинск Chelyabinsk	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	489
Пенза Penza	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	221
Тула Tula	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	202
Санкт-Петербург Saint Petersburg	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	2294
Москва Moscow	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	4914
Сочи Sochi	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	155
Санкт-Петербург Saint Petersburg	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	2294
Владивосток Vladivostok	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	255
Донецк Donetsk	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	411
Черновцы Chernivtsi	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	108
Луцк Lutsk	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	92
Запорожье Zaporozhye	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	321
Киев Kyiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	1199
Киев Kyiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	1199
Волгоград Volgograd	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	434
Пятигорск Pyatigorsk	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	62
Самара Samara	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	490
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	541
Воронеж Voronezh	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	385
Ставрополь Stavropol	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	164

Город City	Код исследования Study	Страна Country	Нозология Nosology	Распространенность исследуемой нозологии (случаев в год) Prevalence of the studied nosology (cases per year)
1	2	3	4	5
Кривой Рог Krivoy Rog	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	292
Сумы Sumy	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	123
Киев Kyiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	1199
Казань Kazan	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	496
Харьков Kharkiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	610
Москва Moscow	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	4914
Днепропетровск Dnepropetrovsk	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	416
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	1107
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	1107
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	2371
Барнаул Barnaul	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	128
Ярославль Yaroslavl	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	123
Екатеринбург Ekaterinburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	883
Донецк Donetsk	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	181
Черкассы Cherkasy	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	53
Днепропетровск Dnepropetrovsk	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	183
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	2257
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	1107
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	2371
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	1107
Тамбов Tambov	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	58
Запорожье Zaporozhye	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	141
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	261
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	2371
Киев Kyiv	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	527

Окончание таблицы 4

Город City	Код исследования Study	Страна Country	Нозология Nosology	Распространенность исследуемой нозологии (случаев в год) Prevalence of the studied nosology (cases per year)
1	2	3	4	5
Харьков Kharkiv	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	268
Тула Tula	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	0
Ижевск Izhevsk	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	0
Санкт-Петербург Saint Petersburg	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	4
Киев Kyiv	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	6
Днепропетровск Dnepropetrovsk	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	2
Одесса Odessa	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	2
Электросталь Elektrostal	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	0
Екатеринбург Ekaterinburg	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	3
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	1
Рязань Ryazan	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	0
Краснодар Krasnodar	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	1
Сочи Sochi	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	0
Харьков Kharkiv	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	3
Саратов Saratov	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	1
Москва Moscow	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	8

Примечание.

¹ Белякова Е. Н., Брико Н. И., Лопухов П. Д. Характеристика заболеваемости раком головы и шеи, потенциально ассоциированным с вирусом папилломы человека, в России в 2007—2018 гг. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):30–36. DOI: 10.17116/profmed20212402130.

² Мерабишвили В. М., Дятченко О. Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). *Практическая онкология*. 2000;3:3–7.

³ Маметьева Ю. А., Завьялов Д. В., Камкина Г. В., Кашин С. В., Нестеров П. В. Колоректальный рак у лиц молодого возраста. Эпидемиологическая ситуация в Ярославской области. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4):68–75. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05168.

⁴ Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/283/5eb37419-9276-4e9a-b075-0e26a788f623.pdf. Ссылка активна на 22.11.2022.

Note.

¹ Belyakova E. N., Briko N. I., Lopukhov P. D. Characteristics of the head and neck cancer incidence potentially associated with human papillomavirus in Russia in 2007—2018. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(2):30–36. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed20212402130.

² Merabishvili V. M., Dyatchenko O. T. Lung cancer statistics (morbidity, mortality, survival). *Practical oncology*. 2000;3:3–7.

³ Mametyeva Yu. A., Zavyalov D. V., Kamkina G. V., Kashin S. V., Nesterov P. V. Colorectal cancer in young people. Epidemiological situation in the Yaroslavl region. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(4):68–75. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05168. 2019;8(4):68–75. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05168.

⁴ National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/283/5eb37419-9276-4e9a-b075-0e26a788f623.pdf. Accessed: 22.11.2022.

Видно, что наибольшее количество отобранных центров – в России, наименьшее – в Белоруссии. Далее проанализирована заболеваемость по городам, где были отобраны клинические центры (таблица 4).

Видно, что заболеваемость по нозологии рака головы и шеи для одного региона составляет в абсолютных значениях от 57 до 1018 пациентов, для рака легких – от 62 до 4914 пациентов, для колоректального рака – от 53 до 2371 пациента, что значительно повышает вероятность вовлечения пациентов в кли-

ническое исследование. По нозологии ИТП заболеваемость составляла от 0 до 8 пациентов. Согласно этому распределению можно ожидать предполагаемый набор пациентов как интегративную цифру, предложенную главным исследователем, соответствующую заболеваемости в регионе локализации клинического центра. Далее мы проанализировали предложенный набор пациентов в отобранных клинических центрах (таблица 5).

Таблица 5. Прогноз набора пациентов на этапе начала исследования (предполагаемый набор пациентов)

Table 5. Prognosis of enrollment at the start of the study (estimated enrollment)

Город City	Код исследования Study	Страна Country	Нозология Nosology	Планируемый набор пациентов Proposed recruitment
1	2	3	4	5
Москва Moscow	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	5
Сочи Sochi	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	5
Санкт-Петербург Saint Petersburg	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	5
Курск Kursk	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	5
Витебск Vitebsk	CS001P3	Белоруссия Belarus	Рак головы и шеи Head and neck cancer	12
Минск Minsk	CS001P3	Белоруссия Belarus	Рак головы и шеи Head and neck cancer	12
Санкт-Петербург Saint Petersburg	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	5
Омск Omsk	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	5
Екатеринбург Ekaterinburg	CS001P3	РФ Russian Federation	Рак головы и шеи Head and neck cancer	5
Челябинск Chelyabinsk	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	12
Пенза Penza	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	6
Тула Tula	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	15
Санкт-Петербург Saint Petersburg	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	12
Москва Moscow	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	10
Сочи Sochi	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	10
Санкт-Петербург Saint Petersburg	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	12
Владивосток Vladivostok	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	5
Донецк Donetsk	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	14
Черновцы Chernivtsi	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	15
Луцк Lutsk	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	15
Запорожье Zaporozhye	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	12
Киев Kyiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	13

Продолжение таблицы 5

Город City	Код исследования Study	Страна Country	Нозология Nosology	Планируемый набор пациентов Proposed recruitment
1	2	3	4	5
Киев Kyiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	12
Волгоград Volgograd	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	18
Пятигорск Pyatigorsk	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	12
Самара Samara	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	8
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	24
Воронеж Voronezh	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	14
Ставрополь Stavropol	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	10
Кривой Рог Krivoy Rog	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	12
Сумы Sumy	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	25
Киев Kyiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	15
Казань Kazan	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	7
Харьков Kharkiv	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	14
Москва Moscow	STA9090	РФ Russian Federation	Рак легких Lungs' cancer	10
Днепропетровск Dnepropetrovsk	STA9090	Украина Ukraine	Рак легких Lungs' cancer	12
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Барнаул Barnaul	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	10
Ярославль Yaroslavl	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	10
Екатеринбург Ekaterinburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Донецк Donetsk	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	6
Черкассы Cherkasy	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	10
Днепропетровск Dnepropetrovsk	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	10
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15

Город City	Код исследования Study	Страна Country	Нозология Nosology	Планируемый набор пациентов Proposed recruitment
1	2	3	4	5
Тамбов Tambov	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Запорожье Zaporozhye	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	10
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Москва Moscow	LSO-OL006	РФ Russian Federation	Колоректальный рак Colorectal cancer	15
Киев Kyiv	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	8
Харьков Kharkiv	LSO-OL006	Украина Ukraine	Колоректальный рак Colorectal cancer	12
Тула Tula	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	4
Ижевск Izhevsk	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	2
Санкт-Петербург Saint Petersburg	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	4
Киев Kyiv	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	9
Днепропетровск Dnepropetrovsk	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	5
Одесса Odessa	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	2
Электросталь Elektrostal	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	8
Екатеринбург Ekaterinburg	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	9
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	6
Рязань Ryazan	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	4
Краснодар Krasnodar	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	5
Сочи Sochi	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	8
Харьков Kharkiv	SM101-201	Украина Ukraine	ИТП ITP	9
Саратов Saratov	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	8
Москва Moscow	SM101-201	РФ Russian Federation	ИТП ITP	15

Графически данные таблиц 4 и 5 представлены на рисунке 1.

При сопоставлении таблиц 4 и 5 и рисунка 1 видно, что предполагаемый набор пациентов был либо значительно выше заболеваемости в регионе, либо значительно ниже. Все центры предлагали набор пациентов от 2 и выше, что объединяло их, то есть все центры имели тот или иной потенциал набора пациентов, и на основании этого мы провели типирование центров. Клинические центры (КЦ), потенциально имевшие пациентов и планировавшие набрать опре-

деленное количество пациентов, распределены в четыре группы (первое типирование):

- до 1 пациента – низкий потенциал набора пациентов;
- от 1 до 10 пациентов – умеренный потенциал набора пациентов;
- от 11 до 23 пациентов – средний потенциал набора пациентов;
- более 23 пациентов – высокий потенциал набора пациентов.

Распределение центров представлено в таблице 6.

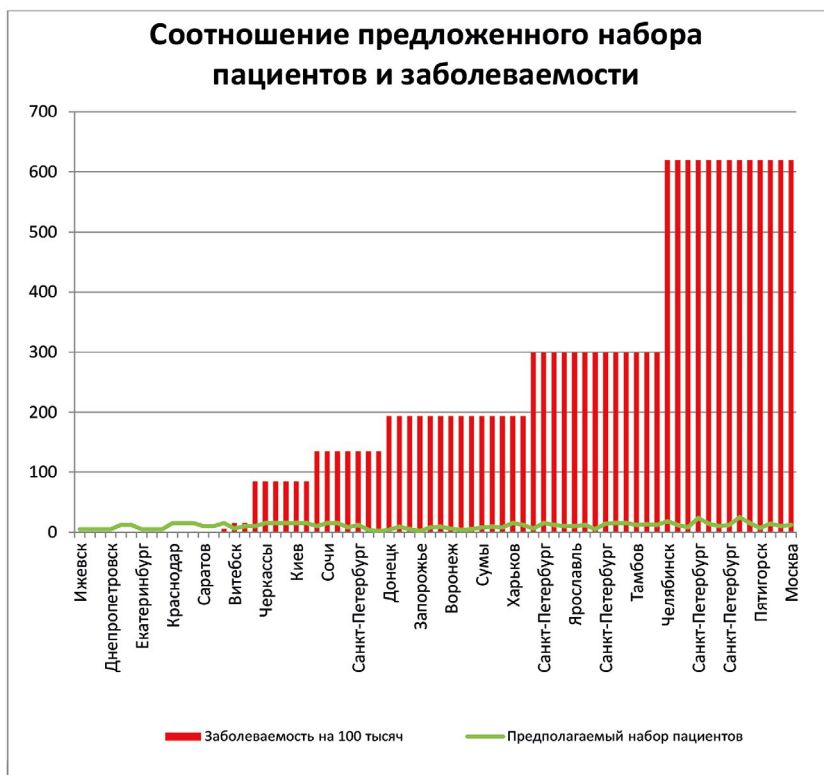


Рисунок 1. Соотношение заболеваемости и предполагаемого набора пациентов: по оси абсцисс – регион локализации клинического центра, по оси ординат – количество пациентов

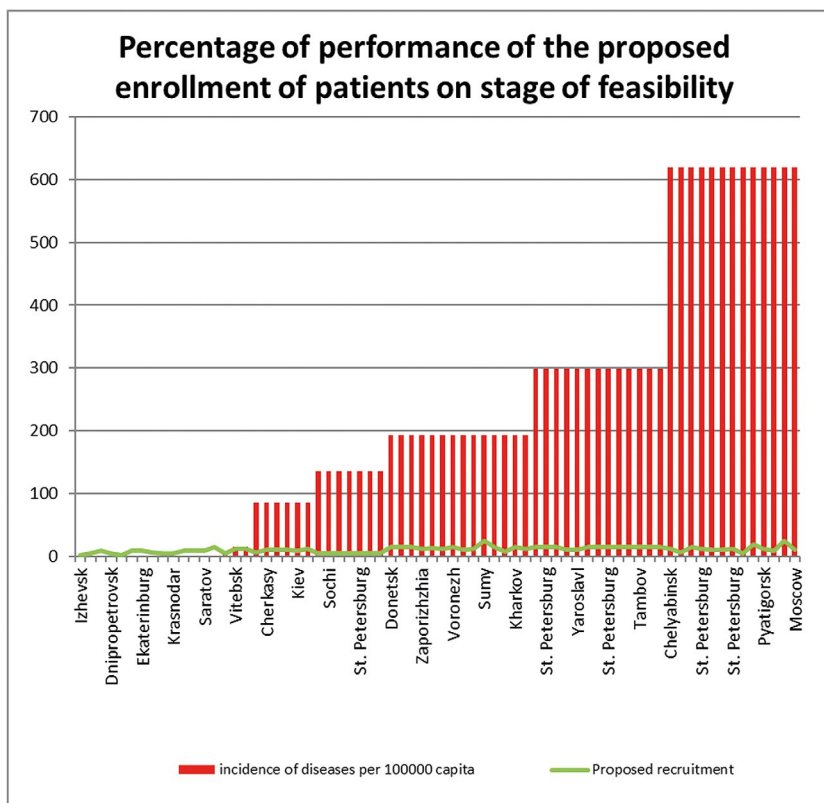


Figure 1. Correlation between the incidence and the expected number of patients – along the abscissa axis – the region of localization of the clinical center, along the ordinate axis – the number of patients

Таблица 6. Распределение клинических центров по величине предполагаемого набора пациентов

Table 6. Distribution of clinical centers by expected patient enrollment

№	Клинические центры по набору пациентов Sites on recruitment potential	Количество клинических центров Number of sites
1	2	3
1	Без пациентов Without patients	0
2	Низкий потенциал набора пациентов (потенциально низкорекрутинговые клинические центры после старта набора пациентов) Low recruitment potential (potentially low-recruiting clinical centers after the start of recruitment)	0
3	Умеренный потенциал (потенциально среднерекрутинговые центры после старта набора пациентов) Moderate potential (potentially medium recruiting centers after the start of patient recruitment)	36
4	Средний и высокий потенциал (потенциально высокорекрутинговые центры после старта набора пациентов) Medium and high potential (potentially high recruitment centers after the start of patient recruitment)	34

Зная финальный набор пациентов по каждому центру, мы проанализировали его (таблица 7).

Видно, что значительная часть клинических центров не выполнила предполагаемый набор пациентов.

Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Распределение клинических центров и значений набора пациентов в регионе РУБ (группа А – это клинические центры, в которых главные исследователи не выполнили предполагаемый набор пациентов, группа Б – это клинические центры, в которых предполагаемый набор выполнен, группа С – это клинические центры, в которых предполагаемый набор выполнен и перевыполнен)

Table 8. Distribution of clinical centers and enrollment values in the RUB region (Group A is the sites where the Principal Investigators did not reach their intended enrollment, Group B is the CCs where the expected recruitment was met, and Group C is the CCs where the estimated recruitment was met and exceeded)

№	Количество пациентов предполагаемых и не набранных (А) Number of proposed patients and not recruited (A)	Количество пациентов предполагаемых и набранных (Б) Number of patients expected and recruited (B)	Количество пациентов набранных, предполагаемых и выше предполагаемого (С) Number of patients recruited as expected and above estimated (C)
1	2	3	4
	249 (26 центров) 249 (26 sites)	480 (44 центра) 480 (44 sites)	622 (44 центра) 622 (44 sites)
Всего А + Б Total A + B		729	
% выполнения % performance		85 %	

Видно, что изначально предполагалось набрать на 107 (15 %) пациентов больше согласно данным опроса на этапе отбора клинических центров по параметру «предварительный набор пациентов».

Таблица 7. Распределение общего количества проживающих в стране и городе открытия центра, заболеваемости, предполагаемого (обещанного) набора пациентов и финального набора

Table 7. Distribution of the total number of people living in the country and city of the opening of the center, incidence, expected (promised) enrollment of patients and final enrollment

Город City	Код исследования Study	Заболеваемость нозологией протокола на сто тысяч населения The incidence of protocol nosology per one hundred thousand population	Планируемый набор пациентов Planned enrollment of patients	Финальное число набранных пациентов Final number of recruited patients	Процент выполнения предполагаемого (обещанного) набора пациентов Percentage of completion of the expected (promised) enrollment of patients
1	2	3	4	5	6
Москва Moscow	CS001P3	1018	5	0	0
Сочи Sochi	CS001P3	34	5	0	0
Санкт-Петербург Saint Petersburg	CS001P3	500	5	0	0
Курск Kursk	CS001P3	102	5	1	20
Витебск Vitebsk	CS001P3	57	12	22	183
Минск Minsk	CS001P3	305	12	32	267
Санкт-Петербург Saint Petersburg	CS001P3	500	5	75	1500

Продолжение таблицы 7

Город City	Код исследования Study	Заболеваемость нозологией протокола на сто тысяч населения The incidence of protocol nosology per one hundred thousand population	Планируемый набор пациентов Planned enrollment of patients	Финальное число набранных пациентов Final number of recruited patients	Процент выполнения предполагаемого (обещанного) набора пациентов Percentage of completion of the expected (promised) enrollment of patients
1	2	3	4	5	6
Омск Omsk	CS001P3	177	5	60	1200
Екатеринбург Ekaterinburg	CS001P3	398	5	68	1360
Челябинск Chelyabinsk	STA9090	489	12	0	0
Пенза Penza	STA9090	221	6	0	0
Тула Tula	STA9090	202	15	0	0
Санкт-Петербург Saint Petersburg	STA9090	2294	12	0	0
Москва Moscow	STA9090	4914	10	0	0
Сочи Sochi	STA9090	155	10	0	0
Санкт-Петербург Saint Petersburg	STA9090	2294	12	0	0
Владивосток Vladivostok	STA9090	255	5	0	0
Донецк Donetsk	STA9090	411	14	0	0
Черновцы Chernivtsi	STA9090	108	15	0	0
Луцк Lutsk	STA9090	92	15	0	0
Запорожье Zaporozhye	STA9090	321	12	0	0
Киев Kyiv	STA9090	1199	13	0	0
Киев Kyiv	STA9090	1199	12	0	0
Волгоград Volgograd	STA9090	434	18	1	6
Пятигорск Pyatigorsk	STA9090	62	12	1	8
Самара Samara	STA9090	490	8	2	25
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	STA9090	541	24	2	8
Воронеж Voronezh	STA9090	385	14	1	7
Ставрополь Stavropol	STA9090	164	10	2	20
Кривой Рог Krivoy Rog	STA9090	292	12	2	17
Сумы Sumy	STA9090	123	25	2	8
Киев Kyiv	STA9090	1199	15	3	20
Казань Kazan	STA9090	496	7	11	157
Харьков Kharkiv	STA9090	610	14	12	86

Город City	Код исследования Study	Заболеваемость нозологией протокола на сто тысяч населения The incidence of protocol nosology per one hundred thousand population	Планируемый набор пациентов Planned enrollment of patients	Финальное число набранных пациентов Final number of recruited patients	Процент выполнения предполагаемого (обещанного) набора пациентов Percentage of completion of the expected (promised) enrollment of patients
1	2	3	4	5	6
Москва Moscow	STA9090	4914	10	36	360
Днепропетровск Dnepropetrovsk	STA9090	416	12	34	283
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	1107	15	0	0
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	1107	15	0	0
Москва Moscow	LSO-OL006	2371	15	0	0
Барнаул Barnaul	LSO-OL006	128	10	3	30
Ярославль Yaroslavl	LSO-OL006	123	10	4	40
Екатеринбург Ekaterinburg	LSO-OL006	883	15	3	20
Донецк Donetsk	LSO-OL006	181	6	5	83
Черкассы Cherkasy	LSO-OL006	53	10	3	30
Днепропетровск Dnepropetrovsk	LSO-OL006	183	10	3	30
Москва Moscow	LSO-OL006	2257	15	7	47
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	1107	15	7	47
Москва Moscow	LSO-OL006	2371	15	11	73
Санкт-Петербург Saint Petersburg	LSO-OL006	1107	15	11	73
Тамбов Tambov	LSO-OL006	58	15	11	73
Запорожье Zaporozhye	LSO-OL006	141	10	11	110
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	LSO-OL006	261	15	33	220
Москва Moscow	LSO-OL006	2371	15	36	240
Киев Kyiv	LSO-OL006	527	8	35	438
Харьков Kharkiv	LSO-OL006	268	12	33	275
Тула Tula	SM101-201	0	4	0	0
Ижевск Izhevsk	SM101-201	0	2	0	0
Санкт-Петербург Saint Petersburg	SM101-201	4	4	0	0
Киев Kyiv	SM101-201	6	9	0	0
Днепропетровск Dnepropetrovsk	SM101-201	2	5	0	0
Одесса Odessa	SM101-201	2	2	0	0

Окончание таблицы 7

Город City	Код исследования Study	Заболеваемость нозологией протокола на сто тысяч населения The incidence of protocol nosology per one hundred thousand population	Планируемый набор пациентов Planned enrollment of patients	Финальное число набранных пациентов Final number of recruited patients	Процент выполнения предполагаемого (обещанного) набора пациентов Percentage of completion of the expected (promised) enrollment of patients
1	2	3	4	5	6
Электросталь Elektrostal	SM101-201	0	8	2	25
Екатеринбург Ekaterinburg	SM101-201	3	9	6	67
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	SM101-201	1	6	6	100
Рязань Ryazan	SM101-201	0	4	2	50
Краснодар Krasnodar	SM101-201	1	5	3	60
Сочи Sochi	SM101-201	0	8	1	13
Харьков Kharkiv	SM101-201	3	9	3	33
Саратов Saratov	SM101-201	1	8	8	100
Москва Moscow	SM101-201	8	15	8	53

Далее мы проанализировали три скорости НП, которые необходимы, чтобы получить:

- таргетный НП;
- набор пациентов, предложенный КЦ;
- фактически полученную цифру набора после завершения НП (таблицы 9 и 10).

Из таблицы 10 скорости набора пациентов можно высчитать среднюю скорость фактического набора

ра пациентов – 0,435 пациента в месяц для всех четырех нозологий.

На основании среднего значения фактической скорости набора пациентов и разброса средних значений мы провели следующее типирование центров (в отличие от первого, на основе предполагаемого набора пациентов) и выявили следующие типы:

Таблица 9. Количество вовлеченных пациентов

Table 9. Number of patients involved

	Нозология Nosology	Фактически набранное количество пациентов по всему миру Actual number of patients recruited worldwide	Фактически набранное количество пациентов в регионе РУБ Actually recruited number of patients in the RUB region	Таргетное количество пациентов Target number of patients
1	2	3	4	5
1	Рак головы и шеи Head and neck cancer	982	258	784
2	Рак легких Lungs' cancer	483	109	450
3	Колоректальный рак Colorectal cancer	385	216	340 840 (две фазы: 340 и 500 человек) 840 (two phases per 340 and 500 patients)
4	Идиопатическая пурпура Idiopathic purpura	69	39	69
Всего Total		1919	622	2143

Таблица 10. Значения таргетной, предполагаемой и фактической скоростей набора пациентов

Table 10. Values of target, estimated and actual patient recruitment rates

	Нозология Nosology	Расчетная (таргетная) скорость набора пациентов (в месяц) Estimated (targeted) patient recruitment rate (per month)	Предполагаемая скорость набора пациентов (в месяц) (% от таргетного – деление таргетной скорости на 100 и умножение на предполагаемую) Estimated patient recruitment rate, months (% of the target rate – target rate divided by 100 and multiplied by the estimated one)	Скорость набора пациентов фактическая (в месяц) Actual patient recruitment rate, months
1	2	3	4	5
1	Рак головы и шеи Head and neck cancer	0,65	0,2 (31 %)	1,1
2	Рак легких Lungs' cancer	1,3	1,06 (81 %)	0,15
3	Колоректальный рак Colorectal cancer	0,5	1,05 (210 %)	0,43
4	Идиопатическая пурпура Idiopathic purpura	0,35	0,7 (200 %)	0,06

- молчащие сайты – со скоростью набора 0 пациентов в месяц;
- низкорекрутинговые – скорость набора от 0,01 до 0,19 пациента в месяц (то есть 1 пациент за 5 месяцев);
- среднерекрутинговые – скорость набора от 0,20 до 0,89 пациента в месяц (то есть 1 пациент за 5–1,4 месяца);
- высокорекрутинговые – скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц (то есть 1 пациент за 1,1–0,3 месяца).

Далее мы проанализировали типы центров до и после завершения набора пациентов (таблица 11).

37 % клинических центров не набрали пациентов.

Обсуждение

По данным литературы, в клинических исследованиях во II–III фазах клинические центры перед исследованием предлагают набрать одно количество пациентов, а после старта набора пациентов боль-

шинство центров не набирают ни одного пациента [14–16]. Наши данные указывают, что в успешных исследованиях по набору пациентов 37 % клинических центров не набирали пациентов.

По данным литературы, решение о включении сайта в исследование строится на основании субъективного мнения или решения, сфокусированного на исследователе, а не на наборе пациентов [17, 18]. Мы также нашли, что сайты отбираются в клиническое исследование, объективно не имея пациентов в регионе локализации.

Авторы отмечают, что одним из показателей высокого качества клинического центра является скорость набора пациентов [19]. Тем не менее градация клинических центров по скорости набора пациентов в литературе отсутствует, и мы впервые предложили оценку клинического центра по скорости набора пациентов, типировав центры по 4 группам. Также мы предложили типировать центры по набору пациентов до старта набора пациентов на основании предпола-

Таблица 11. Распределение типов клинических центров до и после завершения набора пациентов

Table 11. Distribution of types of clinical centers before and after completion of patient recruitment

№	Клинические центры по набору пациентов Clinical centers by patient recruitment	До исследования Before study	После исследования After the study
1	2	3	4
1	Молчащие Silent	0	26 (37 %)
2	Низкорекрутинговые (низкий потенциал набора пациентов) Low recruiting (low recruitment potential)	0	5 (7 %)
3	Среднерекрутинговые (умеренный потенциал) Medium recruiting (moderate potential)	36 (51 %)	22 (31 %)
4	Высокорекрутинговые (средний и высокий потенциал) Highly recruiting (medium and high potential)	34 (49 %)	16 (23 %) (6 со средним потенциалом набора) 16 (23 %) (6 with medium potential)

гаемого набора пациентов. Средняя скорость набора пациентов в США в 2007 году во всех проводимых клинических исследованиях по всем нозологиям (более 30 000 клинических исследований) составила 0,7 пациента в месяц [20]. По данным нашего анализа четырех клинических исследований, в регионе РУБ скорость набора пациентов в 2017 году составила 0,435 пациента в месяц, что требует дальнейшего изучения по более расширенным данным.

По данным литературы, в клинических исследованиях из отобранных центров только 18 % [7] и 20 % [9] выполнили обещанный набор. Наши данные составили 63 % в регионе РУБ.

По данным литературы, набор пациентов падает до 20 % от ожидаемого после старта исследования – феномен Лазанна [9]. По нашим данным, предложенный центрами набор в итоге оказался на 15 % больше, чем количество набранных пациентов. Таким образом, можно выделить следующие закономерности набора пациентов в международные мультицентровые клинические исследования:

- 1) до старта набора пациентов все клинические центры обладают разным потенциалом набора пациентов, который всегда больше нуля;
- 2) после старта набора пациентов клинические центры, не набравшие пациентов, составляют от 37 до 86 %;
- 3) для достижения целевого НП предполагаемый НП должен быть больше целевого набора пациентов не менее чем на 15 %;
- 4) существуют три скорости набора пациентов – предполагаемая, целевая и фактическая.

Согласно данным различных авторов [4, 5], процесс набора пациентов подвержен влиянию многочисленных факторов, в числе которых конкурентные исследования, размер гранта, особенности организации медицинской и специализированной помощи, когда пациенты перераспределяются между клиниками и спонсор может выбрать клинику, где исходя из организации медицинской помощи мало пациентов изначально, а не из-за заболеваемости в регионе; однако мы исходили из того, что исследователь, называя цифру набора пациентов перед стартом исследования, учитывает все эти моменты, и предложенная цифра набора пациентов является интегративной и комплексной с учетом влияния указанных выше факторов. Наш подход согласуется с данными литературы [21] и, в свою очередь, имеет ограничения, влияние которых требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены некоторые закономерности набора пациентов в клинических исследованиях. Мы не затрагивали качественную сторону процесса набора. Установленные нами закономерности позволяют лучше планировать проведение клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malgorzata M.-W. Patient-Centered Recruitment and Retention. *Applied Clinical Trials*. 2022. Available at: <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/patient-centered-recruitment-and-retention>. Accessed: 22.11.2022.
2. Crowther M. Phase 4 research: what happens when the rubber meets the road? *Hematology*. 2013;1:5–18. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.15.
3. Hwang T.J., Carpenter D., Lauffenburger J.C., Wang B., Franklin J.M., Kesselheim A.S. Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(12):1826–1833. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6008.
4. Fogel D.B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2018;11:156–164. DOI: 10.1016/j.conctc.2018.08.001.
5. Woodin K.E., Schneider J.C. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research. Third Edition. Falls Church: CenterWatch. 2011. 678 p.
6. Саватеев А. В., Белоцерковский М. В., Мосчицка К., Палумбо Д. Оценка физибиальности как краеугольный камень успешного клинического исследования. *Качественная клиническая практика*. 2013;(2):37–46.
7. van den Bora R. M., Grobbee D. E., Oosterman B. J., Vaessen P. W. J., Roes K. C. B. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2017;7:208–216. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.07.004.
8. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Amsterdam: European Medicines Agency. 2018. 24 p. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf. Accessed: 22.11.2022.
9. Reuter S., Chiu G.R. How effective are site questionnaires in predicting site performance? *J. Clin. Res. Best Pract.* 2007;3(4).
10. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available at: <http://publications.iarc.fr/586>. Accessed: 20.11.2022.
11. 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.
12. Мерабишвили В. М., Дятченко О. Т. Статистика Рака Легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). *Практическая онкология*. 2000;3:3–7.
13. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
14. Cox K., McGarry J. Why patients don't take part in cancer clinical trials: an overview of the literature. *European journal of cancer care*. 2003;12(2):114–122. DOI: 10.1046/j.1365-2354.2003.00396.x.
15. Jones R. H., White H., Velazquez E. J., Shaw L. K., Pietrobbon R., Panza J. A., Bonow R. O., Spoko G., O'Connor C. M., Rouleau J.-L., STICH (surgical treatment for ischemic heart failure) trial enrollment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(6):490–498. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.102.
16. Bennette C. S., Ramsey S. D., McDermott C. L., Carlson J. J., Basu A., Veenstra D. L. Predicting low accrual in the National Cancer Institute's cooperative group clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(2):djv324. DOI: 10.1093/jnci/djv324.

17. Bachenheimer B. J. F., Brescia B. A. Reinventing Patient Recruitment Revolutionary Ideas for Clinical Trial Success. New York: Routledge. 2007. 276 p.
18. Kibby M. Models for success. *Good Clinical Practice Journal*. 2005;12(6):31–33.
19. Yang E., O'Donovan C., Phillips J., Atkinson L., Ghosh K., Agrafiotis D. K. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2018;9:108–114. DOI: 10.1016/j.conctc.2018.01.005.
20. Wolf L. Expanding good recruitment practice. *Journal of GXP compliance*. 2007. P. 36–49.
21. Corrigan M. H., Glass H. E. Physician Participation in Clinical Studies and Subsequent Prescribing of New Drugs. *Pharmacy and Therapeutics (P&T)*. 2005;30(1):60–66.

REFERENCES

1. Malgorzata M.-W. Patient-Centered Recruitment and Retention. *Applied Clinical Trials*. 2022. Available at: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/patient-centered-recruitment-and-retention>. Accessed: 22.11.2022.
2. Crowther M. Phase 4 research: what happens when the rubber meets the road? *Hematology*. 2013;1:5–18. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.15.
3. Hwang T. J., Carpenter D., Lauffenburger J. C., Wang B., Franklin J. M., Kesselheim A. S. Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(12):1826–1833. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6008.
4. Fogel D. B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2018;11:156–164. DOI: 10.1016/j.conctc.2018.08.001.
5. Woodin K. E., Schneider J. C. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research. Third Edition. Falls Church: CenterWatch. 2011. 678 p.
6. Savateev A. V., Belotserkovsky M. V., Moscicka K., Palumbo D. Physical assessment as a cornerstone of a successful clinical trial. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2013;(2):37–46. (In Russ.)
7. van den Bora R. M., Grobbee D. E., Oosterman B. J., Vaessen P. W. J., Roes K. C. B. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2017;7:208–216. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.07.004.
8. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Amsterdam: European Medicines Agency. 2018. 24 p. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf. Accessed: 22.11.2022.
9. Reuter S., Chiu G. R. How effective are site questionnaires in predicting site performance? *J. Clin. Res. Best Pract.* 2007;3(4).
10. Wild C. P., Weiderpass E., Stewart B. W., editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available at: <http://publications.iarc.fr/586>. Accessed: 20.11.2022.
11. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P. A. Herzen branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2021. 252 p. (In Russ.)
12. Merabishvili V. M., Diatchenko O. T. Lung Cancer Statistics (incidence, mortality, survival). *Practical oncology*. 2000;3:3–7. (In Russ.)
13. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
14. Cox K., McGarry J. Why patients don't take part in cancer clinical trials: an overview of the literature. *European journal of cancer care*. 2003;12(2):114–122. DOI: 10.1046/j.1365-2354.2003.00396.x.
15. Jones R. H., White H., Velazquez E. J., Shaw L. K., Pietrobbon R., Panza J. A., Bonow R. O., Spoko G., O'Connor C. M., Rouleau J.-L., STICH (surgical treatment for ischemic heart failure) trial enrollment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(6):490–498. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.102.
16. Bennette C. S., Ramsey S. D., McDermott C. L., Carlson J. J., Basu A., Veenstra D. L. Predicting low accrual in the National Cancer Institute's cooperative group clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(2):djv324. DOI: 10.1093/jnci/djv324.
17. Bachenheimer B. J. F., Brescia B. A. Reinventing Patient Recruitment Revolutionary Ideas for Clinical Trial Success. New York: Routledge. 2007. 276 p.
18. Kibby M. Models for success. *Good Clinical Practice Journal*. 2005;12(6):31–33.
19. Yang E., O'Donovan C., Phillips J., Atkinson L., Ghosh K., Agrafiotis D. K. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2018;9:108–114. DOI: 10.1016/j.conctc.2018.01.005.
20. Wolf L. Expanding good recruitment practice. *Journal of GXP compliance*. 2007. P. 36–49.
21. Corrigan M. H., Glass H. E. Physician Participation in Clinical Studies and Subsequent Prescribing of New Drugs. *Pharmacy and Therapeutics (P&T)*. 2005;30(1):60–66.