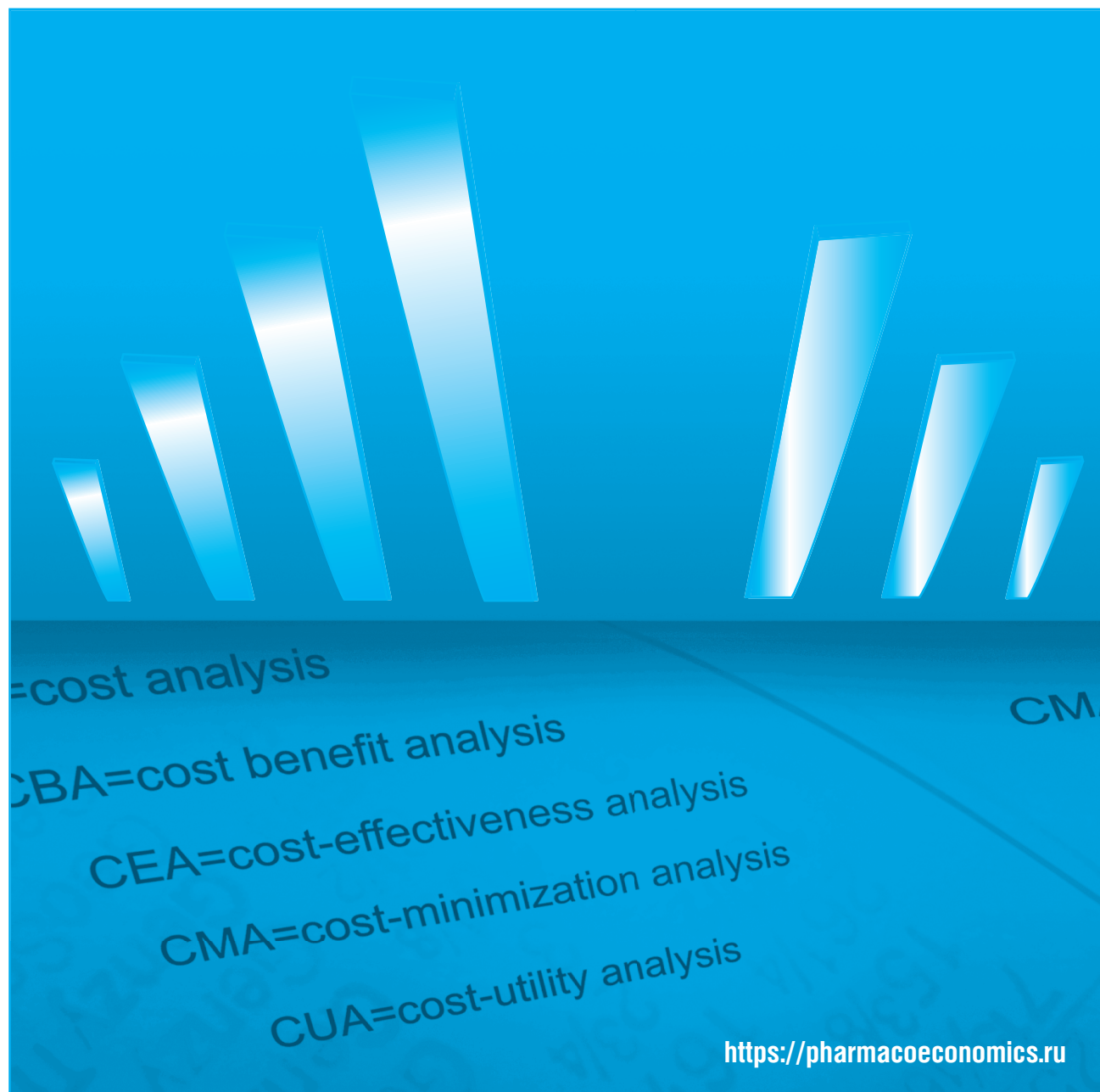


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 1

№1

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.233>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Изменения параметров набора пациентов и их деривативов под влиянием внешних факторов — численности населения и плотности проживания на определенной площади

С.С. Милованов

ИП Милованов Святослав Сергеевич (Ленинский пр-т, д. 73/8, Москва 119296, Россия)

Для контактов: Святослав Сергеевич Милованов, e-mail: milovanovss@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Отсутствие целевого набора пациентов в клинических исследованиях достигает 90%, что приводит к неудачам исследования в целом и недополучению необходимого метода лечения или диагностики к пациентам. Для выяснения причин неэффективного рекрутмента учитывают множество факторов, оценка действия которых затруднена из-за их большого разнообразия и высокой вариативности. В основном называют факторы, уменьшающие набор пациентов, в то время как факторов, увеличивающих его, известно значительно меньше.

Цель: исследовать изменение параметров и показателей набора пациентов в клинические исследования в зависимости от влияния внешних факторов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ четырех международных мультицентровых клинических исследований II–III фаз по 16 параметрам набора пациентов и их 6 дериватам (показателям) — как широко распространенным в литературе, так и вновь предложенным. Всего в работу вошли 622 пациента из 70 клинических центров, расположенных в 59 городах России, Украины и Белоруссии. В анализе использованы методы описательной статистики и типирования. Для оценки влияния факторов выделены внутренние и внешние факторы и изучены внешние факторы (численность населения, площадь и плотность проживания населения), а также изменения параметров и показателей в зависимости от влияния каждого из факторов. Площадь и плотность проживания населения рассматривались в неразрывной связке.

Результаты. Предложена простая классификация факторов — внешние и внутренние по отношению к клиническому центру, в котором происходит набор пациентов. Факторы, классифицированные как внешние, проанализированы в зависимости от изменения предложенных параметров набора пациентов в клинические исследования и их соотношений — показателей (деривативов). Финальная скорость набора и финальное количество набранных пациентов в группе численности населения 1–2 млн чел. имели статистически достоверно ($p < 0,05$) более высокие значения ($0,57 \pm 0,20$ и $15,08 \pm 5,06$ соответственно), чем в группе с численностью до 1 млн чел. ($0,14 \pm 0,05$ и $3,75 \pm 1,24$).

Заключение. Впервые предложена расширенная панель параметров и показателей, позволяющих оценивать влияние внешних факторов на набор пациентов в клинические исследования. Значение доли параметров и показателей, имевших статистические различия между собой в группе влияния фактора численности, более чем в два раза превышало величину доли аналогичных параметров и показателей в группе влияния площади и плотности проживания населения — 47% и 23% соответственно, что может говорить о более сильном влиянии первого фактора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Набор пациентов, факторы рекрутмента, внешние факторы, клинические исследования.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 12.01.2024. В доработанном виде: 16.02.2024. Принята к печати: 14.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Милованов С.С. Изменения параметров набора пациентов и их деривативов под влиянием внешних факторов – численности населения и плотности проживания на определенной площади. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (1): 76–85. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.233>.

Changes in patient recruitment parameters and their derivatives under the influence of external factors – population size and density of residence in a certain area

S.S. Milovanov

IP Milovanov Svyatoslav Sergeevich (73/8 Leninsky Ave., Moscow 119296, Russia)

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

SUMMARY

Background. The lack of targeted patient recruitment for clinical trials reaches 90%, which leads to failures of a trial as a whole and insufficient access to the necessary treatment or diagnostic method for patients. To find out the reasons for recruitment failures, many factors are considered, the action of which is difficult to assess due to high variability. In general, various factors are named that reduce patient recruitment, while factors that improve it are much less known.

Objective: to investigate changes in the parameters and indicators of patient recruitment for clinical trials depending on the influence of external factors.

Material and methods. A retrospective analysis of four international multicenter clinical trials of phases II–III was performed by 16 patient recruitment parameters and their 6 derivatives (indicators) – both widely used in the literature and newly proposed. A total of 622 patients from 70 clinical centers located in 59 cities of Russia, Ukraine, and Belarus were included in the study. The methods of descriptive statistics and typing were used. To study the influence of factors, internal and external factors were selected, external factors including population size, area and density of residence were analysed, and changes in parameters and indicators depending on the influence of each factor were examined. The area and population density were studied in inseparable connection with each other.

Results. A simple classification of factors was proposed – external and internal to the clinical center where patients were recruited. The factors classified as external were analyzed depending on the change in the proposed parameters of patient recruitment for clinical trials and their relationships – indicators (derivatives). The final rate of patient recruitment and the final number of patients recruited in the population group of 1–2 million people had statistically significant ($p < 0.05$) higher values (0.57 ± 0.20 and 15.08 ± 5.06 , respectively) than in group with up to 1 million people – 0.14 ± 0.05 and 3.75 ± 1.24 .

Conclusion. For the first time, an extended panel of parameters and indicators that allow evaluating the influence of various factors on patient recruitment for clinical trials was proposed. The value of the proportion of parameters and indicators that had statistical differences among themselves in the group influenced by the population size factor was more than twice as large as the proportion of similar parameters and indicators in the group influenced by area and population density: 47% and 23%, respectively, which may indicate more strong influence of the first factor.

KEYWORDS

Patient recruitment, recruitment factors, external factors, clinical trials.

ARTICLE INFORMATION

Received: 12.01.2024. **Revision received:** 16.02.2024. **Accepted:** 14.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Conflict of interests

The author declares he has nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Milovanov S.S. Changes in patient recruitment parameters and their derivatives under the influence of external factors – population size and density of residence in a certain area. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (1): 76–85 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.233>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Набор пациентов – важная составляющая успеха на любой фазе клинического исследования (КИ). В настоящее время до 90% КИ не набирают необходимого количества пациентов
- ▶ Достижение целевого набора пациентов подвержено влиянию различных факторов, в основном негативному. Факторов, положительно влияющих на набор пациентов, меньше, и они изучены недостаточно, т.к. количество успешных КИ значительно меньше, чем неуспешных
- ▶ Оценка набора пациентов в КИ проводится по параметру достижения целевого набора или его деривативов без учета влияния факторов

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые изучены методы оценки набора пациентов по различным параметрам и в рамках успешных КИ
- ▶ Предложены методы, позволяющие оценить силу влияния того или иного фактора на набор пациентов, а также новая дифференцировка факторов
- ▶ Исследовано влияние факторов численности населения и плотности проживания на определенной площади на различные параметры набора пациентов

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Изучение набора пациентов в успешных КИ требует расширения параметров для более дифференцированного подхода к его оценке
- ▶ Определение факторов, положительно влияющих на набор пациентов, позволит увеличить число успешных КИ, что приведет к выводу на рынок ожидаемых препаратов для лечения и диагностики заболеваний

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Patient recruitment is an important component of success in any phase of a clinical trial (CT). Currently, up to 90% of CTs fail to recruit the required number of patients
- ▶ Achieving target patient recruitment is influenced by various factors, mostly negative. Factors positively influencing patient recruitment are fewer and understudied as the number of successful CTs is much lower than unsuccessful ones
- ▶ Patient recruitment in CTs is evaluated by the parameter of achieving target recruitment or its derivatives without considering the influence of factors

What are the new findings?

- ▶ For the first time, methods for evaluating patient recruitment by different parameters and within successful CTs were studied
- ▶ Methods to assess the strength of a factor's influence on patient recruitment, as well as a new differentiation of factors were proposed
- ▶ The influence of the factors of population size and density of residence in a certain area on different parameters of patient recruitment was investigated

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Studying patient recruitment in successful CTs requires expanding the parameters for a more differentiated approach to its evaluation
- ▶ Identifying factors that positively influence patient recruitment will increase the number of successful CTs, leading to the expected drugs for the treatment and diagnosis of diseases being brought to market

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

По данным литературы, влияние различных факторов на результаты признается как в медицине [1], так и в клинических исследованиях. Многие авторы указывают, что набор пациентов в клинические исследования определяется многочисленными факторами: финансовыми, регуляторными, социоэкономическими и др. [2–6], вплоть до наличия или отсутствия гражданства [7]. Для обозначения факторов используется также термин «барьеры» [8].

R.L. Frye [9] отмечает влияние факторов на понимание термина «успешный набор пациентов». Фактор численности населения должен приводить к большему набору пациентов при его больших значениях [10], однако E.H. Westling et al. [11] указывают на необходимость учета правильной репрезентативной выборки для выбранной локации.

Сложность изучения факторов отмечена S.P. Chin Feman et al. [12] из-за их большого разнообразия и крайней вариативности. Таким образом, исследование влияния факторов на набор пациентов и поиск критериев для оценки их воздействия остаются актуальными.

Цель – исследовать изменение параметров и показателей набора пациентов в клинические исследования в зависимости от влияния внешних факторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Источники данных / Data sources

Результаты набора пациентов и связанные с ним данные получены из клинических центров (КЦ) России, Украины и Белоруссии (РУБ), участвовавших в четырех международных мультицентровых клинических исследованиях (ММКИ) [13]:

- рака головы и шеи III фазы (EudraCT 2010-019952-35);

- рака легких (EudraCT 2011-001084-42);
- колоректального рака (EudraCT 2006-004214-41);
- идиопатической пурпуры (EudraCT 2009-014842-28).

Все ММКИ завершены успешно по набору пациентов, и это явилось критерием для отбора данных в настоящее исследование.

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

Этические аспекты / Ethical aspects

Все исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, Бразилия, 2013 г.), правилами надлежащей клинической практики (англ. good clinical practice, GCP), требованиями локальных законодательств и одобрены этическими комитетами на национальном и локальном уровнях.

Изучаемые в ходе настоящей работы данные вышеперечисленных исследований (время первого скрининга, время окончания периода набора пациентов и т.д.) не входили в статистические группы анализа эффективности и безопасности (intention-to-treat (ITT) пул) и использовались в обезличенном виде.

Типирование клинических центров / Site types

По фактической скорости набранных пациентов проведено типирование и выделено четыре группы (типа) КЦ:

- «молчащие» – со скоростью набора 0 рандомизированных пациентов в месяц (скрининг возможен);
- низкорекрутинговые – скорость набора от 0,01 до 0,19 пациентов в месяц, т.е. 1 пациент за 5 мес;
- среднерекрутинговые – скорость набора от 0,20 до 0,89 пациентов в месяц, т.е. 1 пациент за 5–1,4 мес;
- высокорекрутинговые – скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц, т.е. 1 пациент за 1,1–0,3 мес.

Внешние факторы / External factors

В исследовании рассмотрено два внешних фактора по отношению к КЦ [14]:

- численность населения;
- плотность проживания на определенной площади.

Параметры и показатели / Parameters and indicators

Выделены следующие 13 параметров [15]:

- тип КЦ по набору пациентов;
- время первичного ответа КЦ (время ответа КЦ на отосланный по электронной почте адрес главного исследователя);
- финальный период набора пациентов (период времени от активации КЦ до последнего набранного пациента);
- финальная скорость набора пациентов;
- финальное количество набранных пациентов;
- предполагаемый набор пациентов (план набора, спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска КЦ для проведения клинического исследования);
- предполагаемая скорость необходимого по протоколу набора;
- выполнение предполагаемого набора пациентов;
- опыт исследователя;
- время первого скрининга (от активации КЦ до первого скрининга);
- количество КЦ в городе;
- площадь области локализации КЦ;
- плотность населения области локализации КЦ.

Деривативы набора пациентов – соотношения параметров (6 показателей) [14]:

- отношение предполагаемого и целевого набора пациентов;
- отношение времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов;
- обратное отношение времени первичного ответа;
- обратное отношение предполагаемого набора пациентов;
- отношение обратных отношений времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов;
- отношение времени первого скрининга и времени первичного ответа.

Статистический анализ / Statistical analysis

Накопление данных и статистическая обработка проводились в программе Excel 2016 (Microsoft, США) домашней версии с помощью встроенного пакета анализа данных. Формулы расчета критерия Стьюдента вводились самостоятельно для ошибки 5% и меньше. При обработке данных использованы методы описательной статистики. Рассчитаны минимальные и максимальные значения, стандартные отклонения, средние значения, медианы, моды, коэффициенты вариации, доверительные интервалы для параметров и показателей до и после завершения набора пациентов. Различия между значениями считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Численность населения / Population size

По численности проживающего населения выделены три группы (**рис. 1**). Анализ показывает, что в локализации КЦ с населением более 1 млн чел. количество высокорекрутинговых центров в два раза выше, что, скорее всего, связано с развитой инфраструктурой.

Изменения параметров и показателей под влиянием численности проживающего населения представлены в **таблице 1**. Анализ продемонстрировал статистически достоверные изменения значений 9 параметров и показателей из 19 проанализированных (47%). Изменились:

- тип КЦ по набору пациентов (значение выше в регионе нахождения КЦ с численностью населения 1–2 млн чел.);
- время первичного ответа КЦ;
- финальная скорость набора пациентов (значение выше в регионе нахождения КЦ с численностью населения 1–2 млн чел.);
- финальное количество набранных пациентов (значение выше в регионе нахождения КЦ с численностью населения 1–2 млн чел.);
- предполагаемая скорость необходимого по протоколу набора;
- площадь области локализации КЦ (самая низкая в регионах с населением менее 1 млн чел.);
- плотность населения области локализации КЦ;

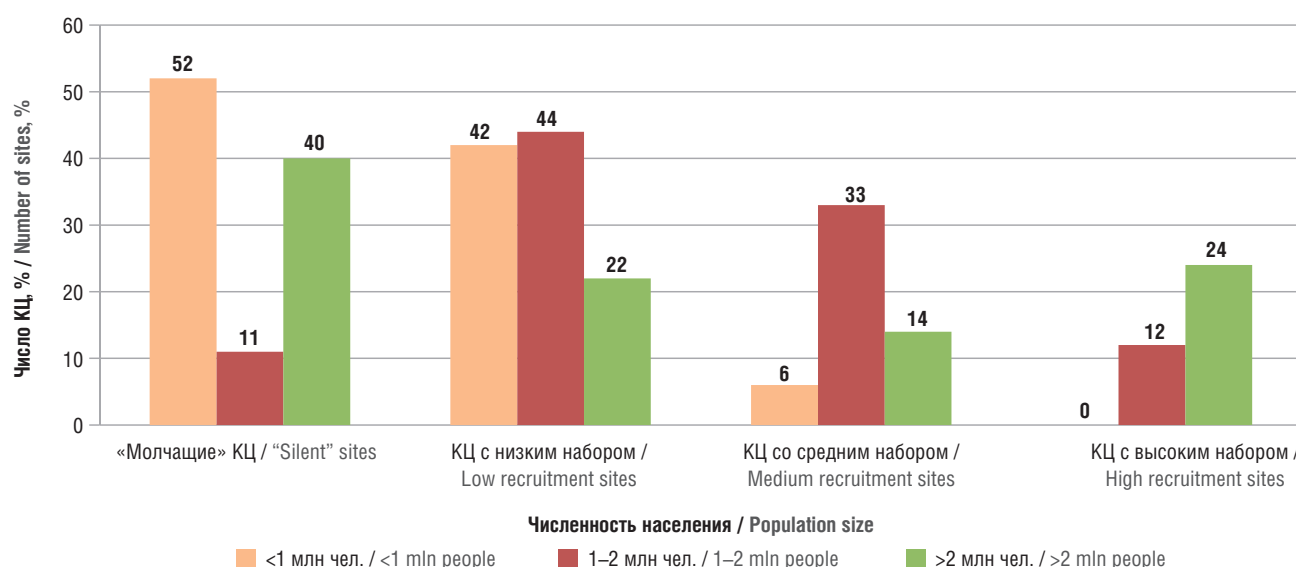


Рисунок 1. Распределение типов клинических центров (КЦ) в зависимости от численности населения

Figure 1. Distribution of site types depending on the population size

Таблица 1. Изменения параметров и показателей набора пациентов под влиянием численности проживающего в регионе населения
Table 1. Changes in parameters and indicators of patient recruitment under the influence of the population size in the region

№ / No.	Параметр/показатель // Parameter/indicator	Численность населения, млн чел. / Population size, mln people			p-значение / p-value
		I	II	III	
		<1 (32 КЦ) / <1 (32 sites)	1-2 (13 КЦ) / 1-2 (13 sites)	>2 (25 КЦ) / >2 (25 sites)	
1	Тип КЦ по набору пациентов / Site type by patient recruitment	1,78±0,14	2,69±0,28	2,12±0,24	p I/II<0,01
2	Время первичного ответа КЦ, сут / Initial site response time, days	24,16±3,10	11,00±1,48	31,00±5,53	p I/II<0,01; p II/III<0,01
3	Финальный период набора пациентов, сут / Final patient recruitment period, days	830,59±28,78	785,08±37,04	786,24±26,69	
4	Финальная скорость набора пациентов, чел/мес // Final recruitment rate, persons per month	0,14±0,05	0,57±0,20	0,46±0,16	p I/II<0,05
5	Финальное количество набранных пациентов, n / Final number of recruited patients, n	3,75±1,24	15,08±5,06	12,24±4,15	p I/II<0,01
6	Предполагаемый набор пациентов, n / Estimated number of recruited patients, n	12,00±1,44	18,54±3,24	20,48±3,95	p I/II/III>0,05
7	Предполагаемая скорость необходимого по протоколу набора, чел/мес // Estimated rate of recruitment required by the protocol, persons per month	0,96±0,08	1,31±0,18	1,36±0,15	p I/III<0,05
8	Выполнение предполагаемого набора пациентов, % / Estimated patient recruitment fulfillment, %	30,19±9,56	111,74±42,54	81,20±25,02	p I/II/III>0,05
9	Опыт исследователя, лет / Researcher experience, years	5,81±0,32	5,69±0,59	5,52±0,47	p I/II/III>0,05
10	Время первого скрининга, сут / Time to first screening, days	89,03±23,11	92,62±25,65	51,60±13,19	p I/II/III>0,05
11	Количество КЦ в городе, n / Number of sites in the city, n	н/р // п/с	н/р // п/с	2,16±0,24	p I/II/III>0,05
12	Площадь области локализации КЦ, км² / Area of the region of site localization, km²	248,98±23,61	462,08±42,91	1561,68±151,00	p I/II<0,01; p I/III<0,01; p II/III<0,01
13	Плотность населения области локализации КЦ, чел/км² / Population density in the region of site localization, people per km²	2550,57±169,29	3252,00±346,71	4541,00±353,00	p I/II<0,1; p I/III<0,01; p II/III<0,01
14	Отношение предполагаемого и таргетного набора пациентов / Ratio of estimated to targeted patient recruitment	5,37±0,71	5,68±1,11	5,58±0,75	p I/II/III>0,05
15	Отношение времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов / Ratio of primary response time to estimated patient recruitment	2,81±0,45	0,71±0,11	2,31±0,47	p I/II<0,01; p I/III<0,01
16	Обратное отношение времени первичного ответа / Inverse ratio of primary response time	0,08±0,02	0,17±0,07	0,13±0,05	p I/II/III>0,05
17	Обратное отношение предполагаемого набора пациентов / Inverse ratio of estimated patient recruitment	0,12±0,02	0,07±0,01	0,07±0,01	p I/II<0,01; p I/III<0,01
18	Отношение обратных отношений времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов / Ratio of inverse ratios of primary response time and estimated patient recruitment	1,02±0,26	2,46±0,81	3,33±1,68	p I/II/III>0,05
19	Отношение времени первого скрининга и времени первичного ответа / Ratio of first screening time to primary response time	4,06±1,01	10,10±2,9	4,05±1,34	p I/II/III>0,05

Примечание. КЦ – клинический центр; н/р – не рассчитывалось. Жирным шрифтом выделены значения, различия между которыми статистически значимы.
Note. n/c – not calculated. Values with statistically significant differences are highlighted in bold.

- отношение времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов;
- обратное отношение предполагаемого набора пациентов.

Плотность проживания населения на определенной площади / Population density in a certain area

Для анализа изменения параметров под влиянием площади и плотности проживания населения в области локализации КЦ

мы типировали их на три группы (рис. 2). При плотности населения до 4 тыс. чел. количество средне- и высокорекрутинговых центров высокое, при плотности населения более 4 тыс. чел. количество «молчащих» КЦ меньше по сравнению с количеством средне- и высокорекрутинговых.

Изменения параметров под влиянием площади и плотности проживания населения в области локализации КЦ представлены в таблице 2. Изменились 4 параметра из 19 (21%):

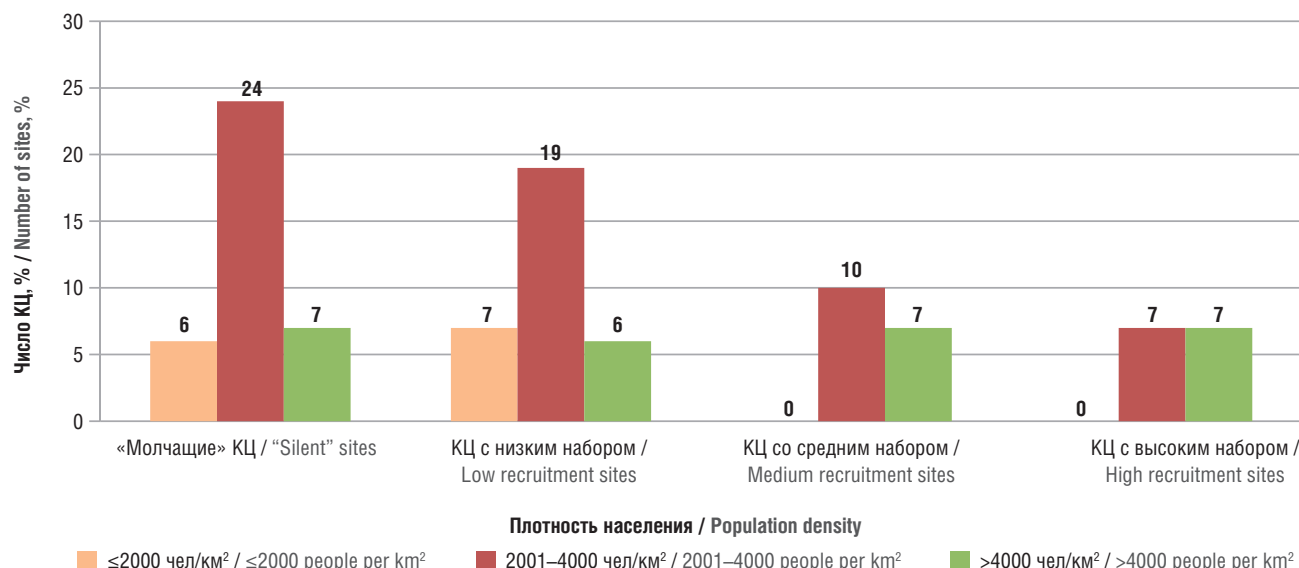


Рисунок 2. Распределение типов клинических центров (КЦ) в зависимости от плотности проживания населения на определенной площади

Figure 2. Distribution of site types depending on the density of population in a certain area

Таблица 2 (начало). Изменения параметров и показателей набора пациентов под влиянием плотности проживания населения в области локализации клинического центра

Table 2 (beginning). Changes in parameters and indicators of patient recruitment under the influence of population density in the area of site localization

№ / No.	Параметр/показатель // Parameter/indicator	Плотность проживания, тыс. чел/км² / Population density, thsd people per km²			p-значение / p-value
		I	II	III	
		<2 (9 КЦ) / <2 (9 sites)	2–4 (44 КЦ) / 2–4 (44 sites)	>4 (27 КЦ) / >4 (27 sites)	
1	Тип КЦ по набору пациентов / Site type by patient recruitment	1,56±0,17	2,00±0,15	2,50±0,280	p I/III<0,01
2	Время первичного ответа КЦ, сут / Initial site response time, days	28,22±6,84	21,47±2,79	28,56±6,52	p I/II/III>0,05
3	Финальный период набора пациентов, сут / Final patient recruitment period, days	768,44±39,63	812,81±22,97	809,67±35,88	p I/II/III>0,05
4	Финальная скорость набора пациентов, чел/мес // Final recruitment rate, persons per month	0,30±0,02	0,34±0,01	0,35±0,03	p I/II/III>0,05
5	Финальное количество набранных пациентов, n / Final number of recruited patients, n	0,89±0,34	8,33±2,38	14,22±4,38	p I/III<0,01; p I/III<0,01
6	Предполагаемый набор пациентов, n / Estimated number of recruited patients, n	11,22±2,08	16,70±2,34	17,67±3,35	p I/II/III>0,05
7	Предполагаемая скорость необходимого по протоколу набора, чел/мес // Estimated rate of recruitment required by the protocol, persons per month	0,96±0,17	1,21±0,10	1,17±0,13	p I/II/III>0,05
8	Выполнение предполагаемого набора, % / Estimated patient recruitment fulfillment, %	7,56±3,47	56,39±14,84	108,65±33,68	p I/II<0,01; p I/III<0,01
9	Опыт исследователя, лет / Researcher experience, years	5,89±0,30	5,60±0,30	5,78±0,61	p I/II/III>0,05

Таблица 2 (окончание). Изменения параметров и показателей набора пациентов под влиянием плотности проживания населения в области локализации клинического центра
Table 2 (end). Changes in parameters and indicators of patient recruitment under the influence of population density in the area of site localization

№ / No.	Параметр/показатель // Parameter/indicator	Плотность проживания, тыс. чел/км ² / Population density, thsd people per km ²			p-значение / p-value
		I	II	III	
		<2 (9 КЦ) / <2 (9 sites)	2-4 (44 КЦ) / 2-4 (44 sites)	>4 (27 КЦ) / >4 (27 sites)	
10	Время первого скрининга, сут / Time to first screening, days	45,22±25,17	84,33±17,92	72,78±18,91	p I/II/III>0,05
11	Количество КЦ в городе, n / Number of sites in the city, n	n/p // n/c	1,33±0,10	1,83±0,32	p I/II/III>0,05
12	Площадь области локализации КЦ, км ² / Area of the region of site localization, km ²	854,3±218,2	758,8±128,8	679,01±150,74	p I/II/III>0,05
13	Плотность населения области локализации КЦ, чел/км ² / Population density in the region of site localization, people per km ²	4046,52±601,2	3046,57±188,4	3611,25±401	p I/II/III>0,05
14	Отношение предполагаемого набора к таргетному набору пациентов / Ratio of estimated to targeted patient recruitment	4,38±1,23	5,91±0,60	5,09±0,89	p I/II/III>0,05
15	Отношение времени первичного ответа к предполагаемому набору пациентов / Ratio of primary response time to estimated patient recruitment	3,66±1,22	1,87±0,28	2,42±0,55	p I/II/III>0,05
16	Обратное отношение времени первичного ответа / Inverse ratio of primary response time	0,06±0,01	0,13±0,03	0,11±0,05	p I/II/III>0,05
17	Обратное отношение предполагаемого набора пациентов / Inverse ratio of estimated patient recruitment	0,13±0,03	0,08±0,01	0,1±0,02	p I/II/III>0,05
18	Отношение обратных отношений времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов / Ratio of inverse ratios of primary response time and estimated patient recruitment	0,64±0,16	2,47±0,92	2,01±1,05	p I/II/III>0,05
19	Отношение времени первого скрининга к времени первичного ответа / Ratio of first screening time to primary response time	1,81±0,90	5,50±1,05	6,10±2,25	p I/II<0,01; p I/III<0,01

Примечание. КЦ – клинический центр; n/p – не рассчитывалось. Жирным шрифтом выделены значения, различия между которыми статистически значимы.

Note. n/c – not calculated. Values with statistically significant differences are highlighted in bold.

- тип КЦ по набору пациентов;
- финальное количество набранных пациентов (значение выше в группе с высокой плотностью населения);
- отношение предполагаемого и таргетного набора пациентов (значение выше в группе с высокой плотностью населения);
- отношение времени первого скрининга и времени первичного ответа (значение выше в группе с высокой плотностью населения).

Обобщение результатов / Summarizing the results

Кумулятивные значения количества параметров и показателей, подверженных изменениям под влиянием внешних факторов, показано на **рисунке 3**.

Параметры, подверженные изменению под влиянием всех трех внешних факторов, представлены на **рисунке 4**.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

По данным литературы, в городах с развитой инфраструктурой набор пациентов выше [16]. По результатам, полученным в нашем исследовании, при локализации КЦ с населением более 1 млн чел. количество высокорекрутинговых КЦ в два раза выше, что, скорее всего, связано именно с развитой инфраструктурой и подтверждает данные других авторов.

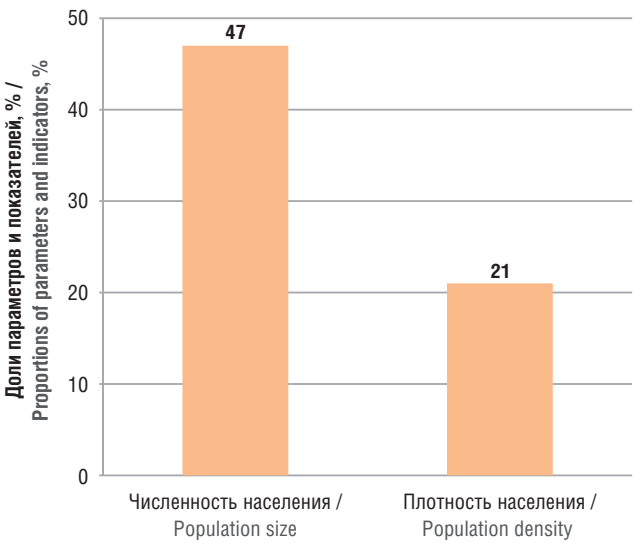


Рисунок 3. Доли параметров и показателей набора пациентов в клинические исследования, подверженных изменениям в зависимости от внешних факторов (численности и плотности населения)

Figure 3. The proportions of parameters and indicators of patient recruitment for clinical trials that are subject to changes depending on external factors (population size and density)

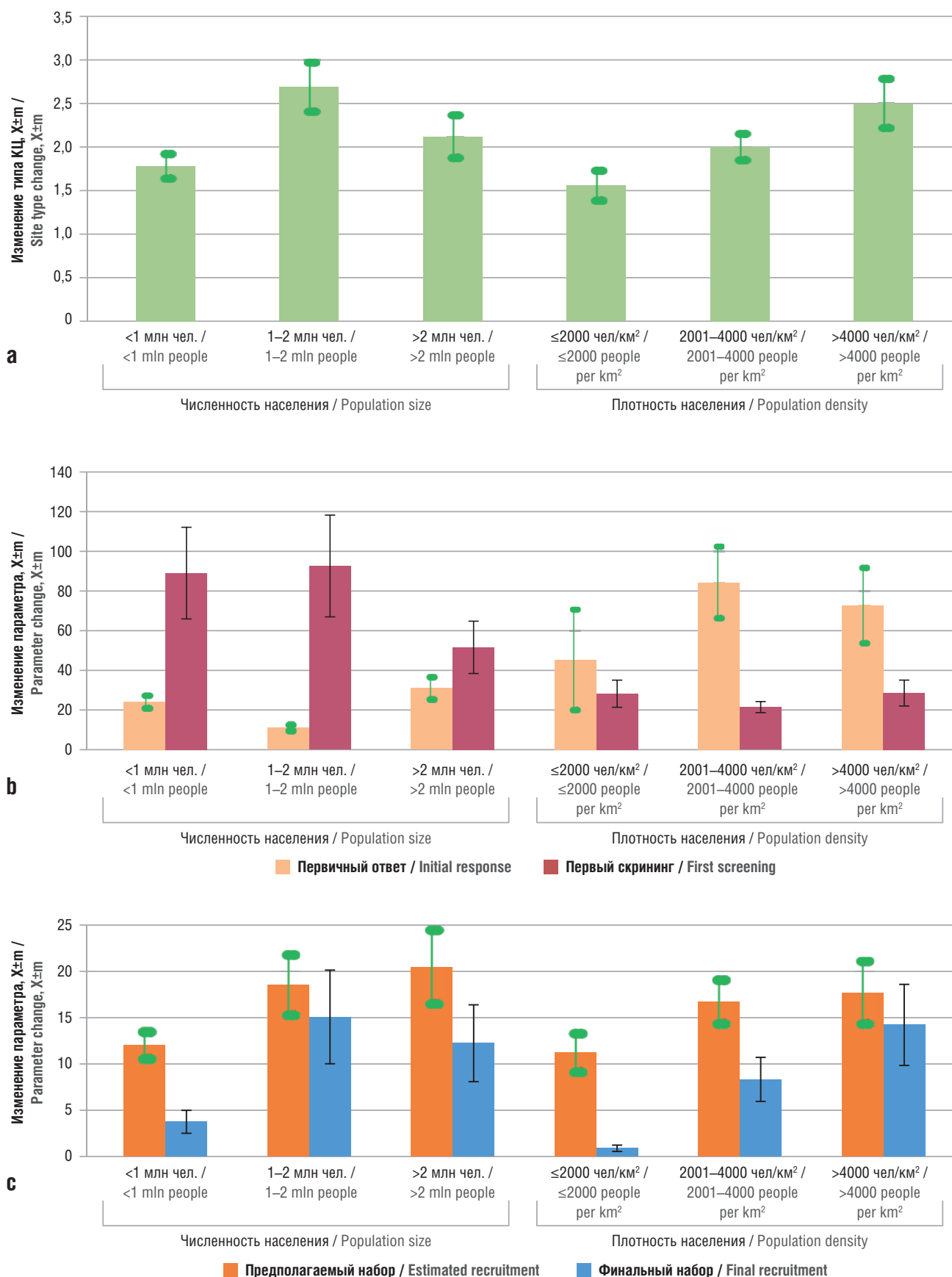


Рисунок 4. Параметры, подверженные изменению под влиянием изученных внешних факторов:

а – тип клинического центра (КЦ); б – время первичного ответа и первого скрининга; в – предполагаемый и финальный набор пациентов

Figure 4. Parameters subject to changes under the influence of the studied external factors:

а – site type; б – time of the initial response and the first screening; в – estimated and final patient recruitment

N.S. Hill et al. [17] указывают, что связь между скоростью набора пациентов и численностью населения неявна или отсутствует. По нашим данным, распределение выделенных типов КЦ имеет свои особенности. Типичное распределение с большим количеством «молчащих» и низкорекрутинговых КЦ и малым количеством высокорекрутинговых КЦ характерно для регионов со средней плотностью населения, в то время как равномерное распределение КЦ наблюдается при высокой плотности населения. Согласно A.B. Haidich [18] это более предпочтительно для клинического исследования. В локализациях с низкой плотностью населения не было КЦ с высокой скоростью набора.

Наши результаты совпадают с выводами R.M. van den Bor et al. [10], полученными при анализе перспективы ожидания большего набора пациентов при высокой численности населения. По данным литературы [18], первый скрининг происходит в пределах 5 мес. Наше исследование показало, что первый скрининг наиболее быстрый (в 1-й месяц после активации КЦ) при средней численности населения, в то время как при низкой плотности населения время первичного ответа также оставалось в пределах 1 мес. Выявлено, что при коротком времени первичного ответа время первого скрининга было наибольшим, а при наибольшем времени первичного ответа – наименьшим, что

требует дальнейшего исследования. Однако, по нашим данным, значения предполагаемого набора пациентов были выше, чем финального набора.

Благодарность / Acknowledgment

Автор выражает благодарность рецензентам статьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Выраженное изменение параметров и показателей набора пациентов в клинические исследования под влиянием численности и плотности проживания населения отмечается и при низкой, и при высокой численности населения и требует дальнейшего изучения. Значение доли параметров и показателей, имевших статистические различия между собой в группе влияния фактора численности населения, более чем в два раза превышало величину доли аналогичных параметров и показателей в группе влияния площади и плотности проживания населения – 47% и 21% соответственно, что может говорить о более сильном воздействии первого фактора. Наши данные позволяют в дальнейшем планировать клинические исследования с учетом изученных факторов, влияющих на набор пациентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022; 400 (10352): 563–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6).
2. Berenson A. Big drug makers see sales decline with their image. The New York Times (Nov. 14, 2005). URL: <https://www.nytimes.com/2005/11/14/business/big-drug-makers-see-sales-decline-with-their-image.html> (дата обращения 28.07.2023).
3. Hawthorne F. How big pharma blew it: bad choices and PR gaffes have finally caught up with the drug industry. The Free Library. URL: <https://www.thefreelibrary.com/How+Big+Pharma+blew+it%3a+bad+choices+and+PR+gaffes+have+finally+caught...+a0126397385> (дата обращения 28.07.2023).
4. Kumar N., Crocker T., Smith T., et al. Challenges and potential solutions to meeting accrual goals in a phase II chemoprevention trial for prostate cancer. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33 (2): 279–85. <https://doi.org/10.1016/J.CCT.2011.11.004>.
5. Nguyen T.T., Jayadeva V., Cizza G., et al. Challenging recruitment of youth with type 2 diabetes into clinical trials. *J Adolesc Health*. 2014; 54 (3): 247–54. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.08.017>.
6. Bayley P.J., Kong J.Y., Helmer D.A., et al. Challenges to be overcome using population-based sampling methods to recruit veterans for a study of post-traumatic stress disorder and traumatic brain injury. *BMC Med Res Methodol*. 2014; 14: 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-48>.
7. Clinical trial site recruitment guide: a practical guidance tool for recruiting participants into clinical trials. URL: <https://ctiq.com.au/wp-content/uploads/Clinical-Trial-Recruitment-Guide-Final.pdf> (дата обращения 28.07.2023).
8. Bull J., Uhlenbrauck G., Mahon E., et al. Barriers to trial recruitment and possible solutions. *Appl Clin Trials*. 2016; 25 (2).
9. Frye R.L. Success in recruitment to randomized clinic trials: keep it simple and close to home ... or is there more to it? *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (7): 770–1.
10. van den Bor R.M., Grobbee D.E., Oosterman B.J., et al. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multicenter clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017; 7: 208–16. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.07.004>.
11. Westling E.H., Hampson S.E., Strycker L.A., Toobert D.J. Use of voter registration records to recruit a representative sample. *J Behav Med*. 2011; 34 (5): 321–9. <https://doi.org/10.1007/s10865-011-9317-9>.
12. Chin Feman S.P., Nguyen L.T., Quilty M.T., 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. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2007.08.004>.
13. Милованов С.С. Особенности набора пациентов в клинических исследованиях на примере международных мультицентровых клинических исследований (ММКИ). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023; 12 (3): 151–68. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-151-168>.
14. Милованов С.С. Факторы, влияющие на набор пациентов в международных мультицентровых клинических исследованиях II–III фаз. *Качественная клиническая практика*. 2022; 4: 13–23. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-13-23>.
15. 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. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86>.
16. Lovato L.C., Hill K., Hertert S., et al. Recruitment for controlled clinical trials: Literature summary and annotated bibliography. *Control Clin Trials*. 1997; 18 (4): 328–52. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(96\)00236-X](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(96)00236-X).
17. Hill N.S., Preston I.R., Roberts K.E. Patients with pulmonary arterial hypertension in clinical trials: who are they? *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5 (5): 603–9. <https://doi.org/10.1513/pats.200803-032SK>.
18. Haidich A.B. The Gini coefficient as a measure for understanding accrual inequalities in multicenter clinical studies. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57 (4): 341–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.09.011>.

REFERENCES:

1. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022; 400 (10352): 563–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6).
2. Berenson A. Big drug makers see sales decline with their image. The New York Times (Nov. 14, 2005). Available at: <https://www.nytimes.com/2005/11/14/business/big-drug-makers-see-sales-decline-with-their-image.html> (accessed 28.07.2023).
3. Hawthorne F. How big pharma blew it: bad choices and PR gaffes have finally caught up with the drug industry. The Free Library. Available at: <https://www.thefreelibrary.com/How+Big+Pharma+blew+it%3a+bad+choices+and+PR+gaffes+have+finally+caught+...-a0126397385> (accessed 28.07.2023).
4. Kumar N., Crocker T., Smith T., et al. Challenges and potential solutions to meeting accrual goals in a phase II chemoprevention trial for prostate cancer. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33 (2): 279–85. <https://doi.org/10.1016/J.CCT.2011.11.004>.
5. Nguyen T.T., Jayadeva V., Cizza G., et al. Challenging recruitment of youth with type 2 diabetes into clinical trials. *J Adolesc Health*. 2014; 54 (3): 247–54. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.08.017>.
6. Bayley P.J., Kong J.Y., Helmer D.A., et al. Challenges to be overcome using population-based sampling methods to recruit veterans for a study of post-traumatic stress disorder and traumatic brain injury. *BMC Med Res Methodol*. 2014; 14: 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-48>.
7. Clinical trial site recruitment guide: a practical guidance tool for recruiting participants into clinical trials. Available at: <https://ctiq.com.au/wp-content/uploads/Clinical-Trial-Recruitment-Guide-Final.pdf> (accessed 28.07.2023).
8. Bull J., Uhlenbrauck G., Mahon E., et al. Barriers to trial recruitment and possible solutions. *Appl Clin Trials*. 2016; 25 (2).
9. Frye R.L. Success in recruitment to randomized clinic trials: keep it simple and close to home ... or is there more to it? *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (7): 770–1.
10. van den Bor R.M., Grobbee D.E., Oosterman B.J., et al. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multicenter clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017; 7: 208–16. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.07.004>.
11. Westling E.H., Hampson S.E., Strycker L.A., Toobert D.J. Use of voter registration records to recruit a representative sample. *J Behav Med*. 2011; 34 (5): 321–9. <https://doi.org/10.1007/s10865-011-9317-9>.
12. Chin Feman S.P., Nguyen L.T., Quilty M.T., 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. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2007.08.004>.
13. 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): 151–68 (in Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-151-168>.
14. Milovanov S.S. Factors, influencing to the recruitment of international multicenter clinical trials of II–III phases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika / Good Clinical Practice*. 2022; 4: 13–23 (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-13-23>.
15. 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 (in Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86>.
16. Lovato L.C., Hill K., Hertert S., et al. Recruitment for controlled clinical trials: Literature summary and annotated bibliography. *Control Clin Trials*. 1997; 18 (4): 328–52. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(96\)00236-x](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(96)00236-x).
17. Hill N.S., Preston I.R., Roberts K.E. Patients with pulmonary arterial hypertension in clinical trials: who are they? *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5 (5): 603–9. <https://doi.org/10.1513/pats.200803-032SK>.
18. Haidich A.B. The Gini coefficient as a measure for understanding accrual inequalities in multicenter clinical studies. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57 (4): 341–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.09.011>.

Сведения об авторе

Милованов Святослав Сергеевич – к.м.н., независимый исследователь, ИП Милованов Святослав Сергеевич (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>; WoS ResearcherID: ACK-8622-2022; Scopus Author ID: 58575569000; РИНЦ SPIN-код: 8900-3380. E-mail: milovanovss@gmail.com.

About the author

Svyatoslav S. Milovanov – MD, PhD, Independent Researcher, IP Milovanov Svyatoslav Sergeevich (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>; WoS ResearcherID: ACK-8622-2022; Scopus Author ID: 58575569000; RSCI SPIN-code: 8900-3380. E-mail: milovanovss@gmail.com.