

Изменения параметра времени первого скрининга пациентов и его деривативов во время набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз

© Милованов С. С.

ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Поиск параметров клинических исследований (КИ), связанных с набором пациентов, объединён, прежде всего, с поиском параметров, способных предугадать набор — предикторов набора пациентов, так как набор пациентов является важным и одним из наиболее сложных процессов в клинических исследованиях от успешности которого зависит всё исследование. Автор предлагает использовать параметры предполагаемого исследовательского центра по набору пациентов, количество критериев исключения по протоколу, другие простейшие методы, позволяющие спрогнозировать предстоящий набор испытуемых, однако предложенные подходы оказываются невостребованными. Параметр успешности набора пациентов в предыдущих 10 и больше исследованиях предложенный автором очевидно имеет свои недостатки, так как автоматически исключаются исследовательские центры, не участвовавшие в 10 успешных исследованиях. Тем не менее поиск простого параметра, позволяющего предугадать предстоящий набор продолжается автором и, например, время первого скрининга, имеет свой потенциал предиктора. Были проанализированы изменения этого параметра и его деривативов во время набора пациентов в выбранные международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ). **Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ 4 ММКИ II–III фаз по набору пациентов и изменению параметров времени первого скрининга и его деривативов. **Цель исследования.** Рассмотреть изменения параметра времени первого скрининга и его деривативов во время набора пациентов. **Статистический анализ.** Описательная статистика с типированием. **Результаты.** Рассмотрено изменение параметра времени первого скрининга во время набора пациентов в КИ. Время первого скрининга изменяется в зависимости от принадлежности к разным типам исследовательских центров, опыта главного исследователя. **Обсуждение.** По данным литературы изменение параметра времени первого скрининга может говорить об успешности набора пациентов в исследовательском центре. **Заключение.** Изученные изменения времени набора скрининга позволят применять полученные значения при проведении клинических исследований.

Ключевые слова: время первого скрининга; типы исследовательских центров; нормальный набор пациентов; дериватив времени первого скрининга

Для цитирования: Милованов С. С. Изменения параметра времени первого скрининга пациентов и его деривативов во время набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз. *Качественная клиническая практика.* 2023; (4): 52–57. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-52-57>

Поступила: 20.09.2023. **В доработанном виде:** 30.09.2023. **Принята к печати:** 07.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Changing the first screening parameters for patients and their derivatives in Phase II–III clinical studies

© Svyatoslav S. Milovanov

Individual entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich

Abstract. Actuality. The search for parameters of clinical trials (CT) associated with the recruitment of patients is primarily associated with the search for parameters that can predict the recruitment — predictors of patient recruitment, since patient recruitment is an important and one of the most complex processes in clinical trials, the success of which depends on the entire study. The authors propose to use the parameters of the recruitment of patients assumed by the center, the number of exclusion criteria according to the protocol, and other simple methods that allow predicting the upcoming recruitment; however, the proposed approaches are unclaimed. The parameter of success in enrolling patients in the previous 10 or more studies proposed by the authors obviously has its drawbacks because clinical centers that did not participate in 10 successful studies are automatically excluded. However, the search for a simple parameter to predict upcoming recruitment continues; for example, the time of the first screening has its own predictor potential. We investigated changes in this parameter and its derivatives during the recruitment of patients to selected international multicenter clinical trials (IMCTs). **Materials and methods.** A retrospective analysis of 4 IMCTs of II–III phases was performed on the recruitment of patients and changes in the time parameters of the first screening and its derivatives. **Aim.** Consider changes in the time parameter of the first screening and its derivatives during patient recruitment. **Statistical analysis.** Descriptive statistics with typing. **Results.** The change in the time parameter of the first screening during the recruitment of patients for CT was considered. The time of the first screening varies depending on the type of clinical center and the experience of the principal investigator. **Discussion.** According to the literature, a change in the time parameter of the first screening may indicate the success of the recruitment of patients in the center. **Conclusion.** The changes in the time of the screening set studied by us will allow us to apply the obtained values in clinical trials.

Keywords: first screening time; site types; normal patient set; first screening time derivative

For citation: Milovanov SS. Changing the first screening parameters for patients and their derivatives in Phase II–III clinical studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023; (4):52–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-52-57>

Received: 20.09.2023. **Revision received:** 30.09.2023. **Accepted:** 07.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Набор пациентов в клиническом исследовании (КИ) — это сложный и многозадачный процесс, который продолжает оставаться важной его составляющей [1–3]. Успех в наборе пациентов это, как правило успех в клиническом исследовании, однако количество неудачных исследований значительно больше, чем успешных [4, 5], и значительная доля неудач клинических исследований связана с неудачами в наборе пациентов [6].

Поиск предикторов набора пациентов являются приоритетом для многих авторов [7–11].

Haidich AB (2003 г.) нашла сильную связь между временем старта набора пациентов в исследовательском центре и финальным набором пациентов [12].

Нами был проведён анализ времени первого скрининга в исследовательских центрах.

Материалы и методы / Materials and methods

Результаты набора пациентов, и связанные с набором параметры, были получены в исследовательских центрах России, Украины и Белоруссии по нижеперечисленным клиническим исследованиям:

- рак головы и шеи — III фазы — (EudraCT — 2010-019952-35);
- рак лёгкого — (EudraCT — 2011-001084-42);
- колоректальный рак — (EudraCT — 2006-004214-41);
- идиопатическая пурпура — (EudraCT — 2009-014842-28).

Все наблюдавшиеся клинические исследования завершены успешно по набору пациентов, и это явилось критерием отбора выбранных многоцентровых международных клинических исследований (ММКИ) для изучения факторов.

Всего набрано 622 пациента в 70 исследовательских центрах, расположенных в 59 городах трёх восточно-европейских стран (Россия, Белоруссия, Украина). Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру составило 1919 человек.

Статистический анализ / Statistical analysis

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

1. Тип исследовательских центров (сайтов), предложенный для оценки набора пациентов. По фактической скорости набранных пациентов мы провели типирование и выделили 4 группы исследовательских центров:

- *молчащие* — со скоростью набора — 0 рандомизированных пациентов (скрининг возможен) в месяц (тип 1);
- *низкорекрутинговые* — скорость набора от 0,01 до 0,19 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 5 месяцев (тип 2);
- *среднерекрутинговые* — скорость набора от 0,20 до 0,89 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 5–1,4 месяца (тип 3);
- *высокорекрутинговые* — скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 1,1–0,3 месяца (тип 4).

2. Параметры:

- время ответа исследовательского центра на отосланный по электронной почте адрес главного исследователя (в днях);
- планируемое количество пациентов — это план набора пациентов, спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска исследовательских центров для проведения клинического исследования;
- период набора испытуемых (в днях) — период времени от инициации исследовательского центра до последнего набранного пациента;
- финальная скорость набора пациентов;
- набранное количество пациентов в исследовательском центре;
- время первого скрининга от инициации исследовательского центра до первого скринированного пациента (после подписания согласия, то есть по намерению лечить пациента (*англ.* intention-to-treat; ИТТ).

3. Показатели:

- отношения параметров — отношение времени отклика к предполагаемому набору пациентов;
- отношение параметра времени первого скрининга ко времени первого отклика.

Результаты / Results

По результатам набора пациентов мы исследовали средние значения параметров и показателей, связанных с набором пациентов (табл. 1).

Был проведён анализ изменения параметров и показателей в выделенных типах исследовательских центров (табл. 3).

Таблица 1

Значения параметров со статистическими значениями

Table 1

Parameter values with statistical values

Параметры	Статистические показатели (n=70)				
	Мин-макс	σ, доверительный интервал	X±m	CV, %	Медиана
Тип исследовательского центра по набору пациентов	1	2	3	4	2
	1–4	0,1	2,1 ±0,05	50,9	
Время первичного ответа, дни	1–120	1,9	24,16±0,97	90,3	15
Финальный период набора пациентов, дни	728–1092	13,3	806,3±6,65	18,6	728
Финальная скорость набора пациентов, мес.	0–2,89	0,1	0,33±0,03	187,1	0,1
Количество критериев включения и исключения	21–28	0,3	25,67±0,13	11,6	28
Финальное количество набранных пациентов, чел.	0–75	1,4	8,89±0,72	182,6	2
Предполагаемый набор пациентов, чел.	2–25	0,4	10,6±0,2	44,4	12
Опыт исследователя, годы	0–12	0,2	5,69±0,09	36,6	6
Время первого скрининга, дни	0–480	9,5	76,33±4,7	140,3	20

Таблица 2

Значения показателей со статистическими показателями

Table 2

Values of indicators with statistical indicators

Показатели	Статистические показатели				
	Мин-макс	σ, доверительный интервал	X±m	CV, %	Медиана
Отношение времени первого скрининга в днях / Время первичного ответа, дни	0–38,57	0,7	5,18±0,33	145,6	2,1

Таблица 3

Динамика изменения параметров и показателей в зависимости от типа исследовательского центра

Table 3

Dynamics of changes in parameters and indicators depending on the type of site

Параметр, p	Тип исследовательского центра по набору пациентов, X±m (n=70)			
	Молчащие	Низко-рекрутинговые	Средне-рекрутинговые	Высоко-рекрутинговые
Время первичного ответа, дни	31,19±5,27 1/2<0,1	21,43±3,26	23,64±4,04 3/4<0,05	12,7±0,79 1/4<0,01
Время первичного ответа, недели	4,46±0,75	3,06±0,47	3,38±0,58	1,81±0,11 1/4<0,001
Финальный период набора пациентов, недели	116±4,21	119,83 ±4,99	113,55±5,94	104,2±0,03 1/4<0,001

Параметр, р	Тип исследовательского центра по набору пациентов, X±m (n=70)			
	Молчащие	Низко-рекрутинговые	Средне-рекрутинговые	Высоко-рекрутинговые
Финальный период набора пациентов, дни	812±29,5	838,78±35	794,81±41,57	729,4±0,196
Финальная скорость набора пациентов, мес.	0	0,09±0,009	0,4 ±0,05	1,7 ±0,03 1/4<0,001
Финальное количество набранных пациентов, чел.	0	2,65±0,3	10,82 ±1,17	44,2±0,74 1/4<0,001
Предполагаемый набор пациентов, чел.	9,58 ±0,87	11±1,1	12,82 ±0,87	9,9±0,2
Опыт исследователя, годы	6,19±0,3	5,47±0,4	4,8±0,8	5,8±0,1
Время первого скрининга, дни	3,46±3,3	140,7±25,3	111,5 ±30,9	79±4,2 1/4<0,001
Отношение времени первого скрининга / Время первичного ответа, дни	0,1±0,1	7,1±1,17	6,43±2,14	1,345±0,69 1/4<0,001

Из табл. 2 видно, что время первого скрининга статистически больше в группе высокорекрутинговых исследовательских центров, чем молчащих.

Далее мы посмотрели корреляционную связь между параметрами финального набора пациентов и временем первого скрининга и его деривативов (табл. 4).

Корреляционная связь параметров и показателей

Таблица 4

Correlation of parameters and indicators

Table 4

Показатели (параметры)	Корреляция R	
	Финальный набор пациентов	Тип исследовательского центра
Время первого скрининга, дни	0	0
Отношение времени первого скрининга / Время первичного ответа, дни	0,5	0,54

Из табл. 4 видно, что существует слабая положительная связь с деривативом времени первичного скрининга — отношение Времени первого скрининга в днях / Время первичного ответа в днях.

Изменения времени первого скрининга и деривативов в зависимости от опыта исследователя представлены в табл. 5.

Зависимость времени первого скрининга и деривативов в зависимости от опыта исследователя

Таблица 5

Dependence on the time of the first screening and its derivatives depending on the experience of the researcher

Table 5

Параметр, Р-значение	Опыт исследователя, годы (X±m)		
	до 4 лет (n=14)	от 4,1–6,9 лет (n=38)	более 7 лет (n=18)
Время первичного ответа, дни P 1/2<0,01; 2/3<0,01	28,71±4,61	18,11±2,23	33,39±7,58

Параметр, P-значение	Опыт исследователя, годы (X±m)		
	до 4 лет (n=14)	от 4,1–6,9 лет (n=38)	более 7 лет (n=18)
Время первого скрининга, дни P 1/2<0,01	132,14±31,3	54,39±13,41	79,22±29,64
Отношение времени первого скрининга / Время первичного ответа, дни P 1/2<0,1; 2/3<0,1	4,65±1,55	1,95±0,27	3,89±1,07

Из табл. 5 видно, что неопытные исследователи с опытом в КИ до 4-х лет искали пациента в протокол в три раза дольше чем, исследователи со средним опытом. Исследователи со средним опытом в КИ имеют наименьшее значение соотношения дериватива времени первого скрининга.

Кумулятивные значения представлены на рис. 1 и 2.

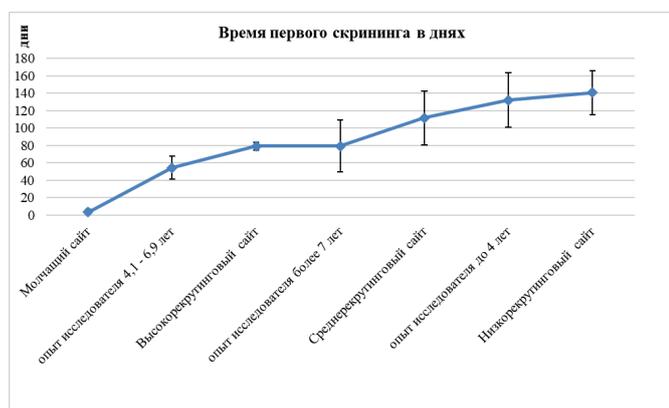


Рис. 1. Изменение времени первого скрининга
Fig. 1. Changing the time of the first screening



Рис. 2. Изменение дериватива первого скрининга
Fig. 2. Changing the derivative of the first

Таким образом, из рис. 1 и 2 видно, что изменения дериватива времени первого скрининга носят логичный и последовательный характер, в отличие от абсолютного значения времени первого скрининга.

Обсуждение / Discussion

Haidich AB (2003 г.) исследовала время ввода пациента в исследование на основании расчёта времени начала набора пациентов в исследовательском центре как время первого скрининга, а время последующего первого ввода пациента в других исследовательских центрах соотносилось со временем первого скрининга [12]. Данный подход не учитывал время инициации исследовательского центра для набора пациентов, что не учитывало картины набора пациентов именно в данном исследовательском центре. Тем не менее цифры первого скрининга в исследовательских центрах, которые дали более 90% пациентов, составляло до 5 мес. или до 150 дней.

Мною было обнаружено, что время первого скрининга в исследовательских центрах, которые дали большее количество пациентов, составило от 54 (2 мес.) до 111 дней (4 мес.). Не было найдено связи времени первичного скрининга с финальным набором пациентов, но было обнаружено, что дериватив времени первичного скрининга имеет положительную связь и большой потенциал предиктора: с увеличением значения увеличиваются шансы успешного набора пациентов в выбранном исследовательском центре.

Заключение / Conclusion

Проанализированные данные по времени первого скрининга и впервые предложенный дериватив времени первого скрининга — Отношение времени первого скрининга в днях / Время первичного ответа в днях позволят избежать неуспешный набор после старта набора пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Отсутствует.
Conflict of interest. Absence.

Участие автора. Автор полностью и единолично разработал модели, проанализировал и интерпретировал результаты, написал текст.

Participation of author. The author fully and solely developed the models, analyzed and interpreted the results, and wrote the text.

Благодарности. Выражает благодарность рецензентам статьи.

Acknowledgments. Expresses gratitude to the reviewers of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Милованов Святослав Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>

к. м. н., независимый GxP-аудитор, специалист по клиническим исследованиям, ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav S. Milovanov

Corresponding author

e-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>

Cand. Sci. (Med.), independent GxP-auditor, clinical research associate, Individual entrepreneur Milovanov Svyatoslav, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Hollis JF, Satterfield S, Smith F, et al. Recruitment for phase II of the Trials of Hypertension Prevention. Effective strategies and predictors of randomization. *Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. Ann Epidemiol.* 1995 Mar;5 (2):140–8. doi: 10.1016/1047-2797 (94) 00058–2.
- Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018 Aug 7;11:156–164. doi: 10.1016/j. conctc. 2018.08.001.
- Michalak-Wojnowska Malgorzata. Patient-Centered Recruitment and Retention. *ACT August 23, 2022.* <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/patient-centered-recruitment-and-retention>. [Режим доступа: 08 Января 2022].
- Schoenberger JA. Recruitment in the Coronary Drug Project and the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 May;25 (5 Pt 2):681–4. doi: 10.1002/cpt1979255part2681.
- Yang E, O'Donovan C, Phillips J, et al. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018 Jan 31;9:108–114. doi: 10.1016/j. conctc. 2018.01.005.
- Gross D. A research agenda for understanding participation in clinical research. *Res Nurs Health.* 2006 Jun;29 (3):172–5. doi: 10.1002/nur. 20135.
- McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials.* 2006 Apr 7;7:9. doi: 10.1186/1745-6215-7-9.
- Levett KM, Roberts CL, Simpson JM, Morris JM. Site-specific predictors of successful recruitment to a perinatal clinical trial. *Clin Trials.* 2014 Oct;11 (5):584–9. doi: 10.1177/1740774514543539.
- van den Bor RM, Grobbee DE, Oosterman BJ, et al. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017 Jul 20;7:208–216. doi: 10.1016/j. conctc. 2017.07.004.
- Haidich AB, Ioannidis JP. Determinants of patient recruitment in a multi-center clinical trials group: trends, seasonality and the effect of large studies. *BMC Med Res Methodol.* 2001;1:4. doi: 10.1186/1471-2288-1-4.
- Robinson L, Adair P, Coffey M, et al. Identifying the participant characteristics that predict recruitment and retention of participants to randomised controlled trials involving children: a systematic review. *Trials.* 2016 Jun 22;17 (1):294. doi: 10.1186/s13063-016-1415-0.
- Haidich AB, Ioannidis JP. Late-starter sites in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 2003 May;56 (5):408–15. doi: 10.1016/s0895-4356 (03) 00032–5.