



Идеальная скорость набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз

© Милованов С. С.

ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Скорость набора пациентов в клиническое исследование позволяет оценить работу клинического центра, произвести расчёт времени на достижение целевого набора. Авторы оценивают скорость набора на основании сопоставления с целевой величиной набора, и, по данным литературы, на скорость набора влияют множество факторов, которые в основном влияют отрицательно, уменьшая её. Оценки на оптимальность набора или нормальность набора пациентов по данным литературы всегда делались в расчёте на определённый протокол и нозологию, так как данный параметр невозможно сконструировать экспериментально в идеальных условиях при отсутствии влияния того или иного фактора. И, с другой стороны, большинство клинических исследований завершаются неудачей набора пациентов и, соответственно, скорость набора в таких исследованиях находилась под сильным влиянием тех или иных факторов.

Цель исследования. Оценить количественно степень влияния фактора нозологии протокола на скорость набора пациентов в клиническом исследовании.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 4-х международных мультицентровых клинических исследований II–III фаз по набору пациентов в зависимости от влияния фактора нозологии протокола. Использованы методы описательной статистики с типированием, методика расчёта отношения шансов.

Результаты. Получена количественная оценка влияния фактора нозологии протокола на скорость набора пациентов, действие которого разнонаправленно — от не имеющего статически значимого влияния на скорость набора пациентов, до значительного влияния.

Выводы. Впервые предложена количественная оценка факторов, влияющих на набор пациентов. Впервые найдена идеальная скорость набора пациентов.

Ключевые слова: клинические исследования; скорость набора пациентов; факторы набора пациентов; идеальная скорость набора пациентов

Для цитирования: Милованов С. С. Идеальная скорость набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):63-71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-63-71>. EDN: FAWAWZ

Поступила: 01.03.2024. **В доработанном виде:** 14.03.2024. **Принята к печати:** 20.12.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Ideal recruitment rate in clinical trials in phases II–III

© Svyatoslav S. Milovanov

Individual entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russian Federation

Abstract. Actuality. The speed of patient recruitment into a clinical trial allows us to evaluate the work of the clinical center and calculate the time required to achieve targeted recruitment. The authors estimate the recruitment rate on the basis of comparison with the target recruitment value, and according to the literature, the recruitment rate is influenced by many factors, which mainly have a negative effect, reducing it. Assessments of the optimality of recruitment or the normality of recruitment of patients according to the literature were always made based on a specific protocol and nosology because this parameter cannot be constructed experimentally under ideal conditions in the absence of the influence of one or another factor. On the other hand, most clinical trials fail to recruit patients, and accordingly, the recruitment rate in such studies was strongly influenced by certain factors. For the first time, we assessed the patient recruitment rate in successful studies when calculating the degree of influence of the nosology and found the ideal recruitment rate, i. e., the recruitment rate with zero influence of the factor.

Objective. To quantify the degree of influence of the nosology factor of the protocol on the recruitment rate of patients in a clinical trial.

Materials and methods. A retrospective analysis of 4 international multicenter clinical trials of II–III phases was conducted on the recruitment of patients depending on the influence of the nosology factor of the protocol. Descriptive statistics using the typing and odds ratio technique.

Results and discussion. A quantitative assessment of the influence of the nosology factor of the protocol on the rate of patient recruitment was obtained. Found the ideal typing speed.

Conclusions. For the first time, a quantitative assessment of factors influencing patient recruitment has been proposed. For the first time, the ideal recruitment rate has been determined.

Keywords: clinical trials; recruitment rate; recruitment factors; ideal recruitment rate

For citation: Milovanov SS. Ideal recruitment rate in clinical trials in phases II–III. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):63-71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-63-71>. EDN: FAWAWZ

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 14.03.2024. **Accepted:** 20.12.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Международное руководство по надлежащей клинической практике (ICH GCP) требует определения скорости набора пациентов в клиническом центре (пункт 5.18.4). Для успеха протокола данный параметр должен быть в строгом соответствии с целевым набором [1]. Неуспешных исследований, по данным литературы, кратно больше, чем удачных [2, 3]. Кроме оценки скорости набора пациентов, авторами оцениваются финальный набор, и только единицы авторов оценивают предварительные цифры набора [4, 5]. На скорость набора пациентов оказывают влияние множество различных факторов [6], которые в основном снижают скорость набора и в большинстве случаев до полного отсутствия набора. Исследование влияния факторов затруднено из-за их лабильности [7], связанной с большим их количеством и переплетением их взаимного действия, и, если в доклинических исследованиях некоторые процессы для более глубокого изучения можно воспроизвести отдельно и получить значения, то в клинических исследованиях это невозможно, но необходимость поиска значений набора пациентов, неподверженного влиянию факторов, остаётся актуальной по аналогии с поиском «стандартного человека» [8] или позже «условного человека» в анатомии [9]. Для выявления количественного влияния факторов применяют методику отношения шансов с уровнем статистической значимости равной 0,05 [10, 11].

Методы и материалы / Methods and materials

Для изучения скорости набора пациентов были отобраны клинические исследования, успешно выполнившие поставленные цели по набору пациентов, по следующим нозологиям:

1. рак головы и шеи (распространённым первичным плоскоклеточным раком полости рта / мягкого нёба) — III фазы (CS001P3, EudraCT — 2010-019952-35);

2. рак лёгкого (немелкоклеточным раком лёгкого стадии IIb или IV) (STA9090, EudraCT — 2011-001084-42);
 3. колоректальный рак (колоректальным раком и рецидивирующими метастазами в печени) (LSO-OL006, EudraCT — 2006-004214-41);
 4. идиопатическая пурпура (хроническая персистирующая) (SM101-201, EudraCT — 2009-014842-28).
- Результаты набора пациентов и связанные с набором данные (скорость набора пациентов и другие) получены из клинических центров России, Украины и Белоруссии, а также для анализа включены основные результаты набора по всем клиническим центрам мира.

Всего набрано 622 пациента из 70 клинических центров, расположенных в 59 городах региона РУБ (Россия, Украина, Белоруссия). Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру — 1919 [12].

В исследовании использованы следующие методы статистического анализа:

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

- Тип сайта, предложенный для оценки набора;
 - Параметр — финальный набор пациентов;
 - Параметр — финальная скорость набора пациентов;
2. Метод расчёта отношения шансов (OR): (формула 1)

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}, \text{ где} \quad (1)$$

A — количество потенциальных пациентов клинического центра (исходя из данных на сто тысяч населения в год по данным [13–15]), которые активно набирали пациентов, включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

В — количество потенциальных пациентов клинических центров, которые не набрали ни одного пациента;

С — количество потенциальных пациентов клинического центра, которые активно набирали пациентов, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

Д — количество потенциальных пациентов клинических центров, которые активно набирали пациентов и которые не набрали ни одного пациента, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов).

Доверительный интервал (ДИ) — 95% рассчитывали по формуле (2):

$$\text{ДИ (95\%)} = e^{\ln(OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}, \text{ где (2)}$$

А — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые активно набирали пациентов, включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

В — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые не набрали ни одного пациента;

С — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые активно набирали пациентов, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов);

Д — количество потенциальных пациентов в клинических центрах, которые активно набирали пациентов и которые не набрали ни одного пациента, НЕ включая пациентов этих центров, вошедших в клиническое исследование (валидных пациентов).

Была использована модификация метода, учитывающая незарегистрированное количество заболевших той или иной нозологией, а количество населения с учётом распространённости патологии в данной области нахождения клинического центра с учётом пациентов, вошедших в протокол, и мы рассчитывали полученное значение как количественную степень влияния.

Результаты / Results

Данные нашего исследования получены в ходе проведения четырех международных мультицентровых рандомизированных исследований — рака головы и шеи, колоректального рака, рака лёгкого и идиопатической пурпуры.

Из причин заболеваемости и смертности все злокачественные заболевания занимают второе место и составляют 17% после заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) — 33%. В мире рак лёгкого занимает 1-е место в ряду злокачественных заболеваний, колоректальный рак занимает 3-е место, плоскоклеточный рак головы и шеи находится на 6-м месте [16–20].

Заболеваемость идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) в мире составляет 1,6–3,9 на 100 тыс. населения в год. Среди взрослых и детей распространённость колеблется от 4,5 до 20 на 100 тыс. населения [16–21].

Клинические исследования проводились в 70 городах трёх стран. Данные о распространённости заболевания, финальном наборе пациентов и типах центров представлены в табл. 1.

Таблица 1

Финальный набор пациентов, численность населения и абсолютные цифры распространённости рака головы и шеи (РГШ), рака лёгкого (РЛ), колоректального рака (КРР) и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) в России (Р), Украине (У) и Белоруссии (Б) в 2000–2020 гг.

Table 1

Final patient recruitment, population size and absolute prevalence figures for head and neck cancer (HNC), lung cancer (LC), colorectal cancer (CRC) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in Russia (R), Ukraine (U) and Belarus (B)) in 2000–2020

Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году, чел.	Распространённость нозологий протокола на 100 тыс. населения	Финальное число набранных пациентов
Москва	CS001P3	Р	РГШ	10430000	1018	0
Сочи	CS001P3	Р	РГШ	364171	34	0
Санкт-Петербург	CS001P3	Р	РГШ	5391203	500	0
Курск	CS001P3	Р	РГШ	1100248	102	1

Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году, чел.	Распространённость нозологий протокола на 100 тыс. населения	Финальное число набранных пациентов
Витебск	CS001P3	Б	РГШ	347900	57	22
Минск	CS001P3	Б	РГШ	1836800	305	32
Санкт-Петербург	CS001P3	Р	РГШ	5391203	500	75
Омск	CS001P3	Р	РГШ	1915170	177	60
Екатеринбург	CS001P3	Р	РГШ	4300374	398	68
Челябинск	STA9090	Р	РЛ	1150000	489	0
Пенза	STA9090	Р	РЛ	519948	221	0
Тула	STA9090	Р	РЛ	406725	202	0
Санкт-Петербург	STA9090	Р	РЛ	5391203	2294	0
Москва	STA9090	Р	РЛ	10430000	4914	0
Сочи	STA9090	Р	РЛ	364171	155	0
Санкт-Петербург	STA9090	Р	РЛ	5391203	2294	0
Владивосток	STA9090	Р	РЛ	598927	255	0
Донецк	STA9090	У	РЛ	1000000	411	0
Черновцы	STA9090	У	РЛ	236691	108	0
Луцк	STA9090	У	РЛ	213950	92	0
Запорожье	STA9090	У	РЛ	746749	321	0
Киев	STA9090	У	РЛ	2625000	1199	0
Киев	STA9090	У	РЛ	2625000	1199	0
Волгоград	STA9090	Р	РЛ	1019000	434	1
Пятигорск	STA9090	Р	РЛ	144603	62	1
Самара	STA9090	Р	РЛ	1133000	490	2
Нижний Новгород	STA9090	Р	РЛ	1289000	541	2
Воронеж	STA9090	Р	РЛ	848851	385	1
Ставрополь	STA9090	Р	РЛ	355914	164	2
Кривой Рог	STA9090	Р	РЛ	695168	292	2
Сумы	STA9090	У	РЛ	292139	123	2
Киев	STA9090	У	РЛ	2625000	1199	3
Казань	STA9090	У	РЛ	1110000	496	11
Харьков	STA9090	У	РЛ	1419000	610	12
Москва	STA9090	Р	РЛ	10430000	4914	36
Днепропетровск	STA9090	У	РЛ	966400	416	34
Санкт-Петербург	ISO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	0
Санкт-Петербург	ISO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	0

Город	Код исследования	Страна	Нозология	Население в 2010 году, чел.	Распространённость нозологий протокола на 100 тыс. населения	Финальное число набранных пациентов
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2371	0
Барнаул	LSO-OL006	Р	KPP	625679	128	3
Ярославль	LSO-OL006	Р	KPP	597161	123	4
Екатеринбург	LSO-OL006	Р	KPP	4300374	883	3
Донецк	LSO-OL006	У	KPP	1000000	181	5
Черкассы	LSO-OL006	У	KPP	279074	53	3
Днепропетровск	LSO-OL006	У	KPP	966400	183	3
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2257	7
Санкт-Петербург	LSO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	7
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2371	11
Санкт-Петербург	LSO-OL006	Р	KPP	5391203	1107	11
Тамбов	LSO-OL006	Р	KPP	281348	58	11
Запорожье	LSO-OL006	У	KPP	746749	141	11
Нижний Новгород	LSO-OL006	Р	KPP	1289000	261	33
Москва	LSO-OL006	Р	KPP	10430000	2371	36
Киев	LSO-OL006	У	KPP	2625000	527	35
Харьков	LSO-OL006	У	KPP	1419000	268	33
Тула	SM101-201	Р	ИТП	406726	0	0
Ижевск	SM101-201	Р	ИТП	631182	0	0
Санкт-Петербург	SM101-201	Р	ИТП	5391203	4	0
Киев	SM101-201	У	ИТП	2625000	6	0
Днепропетровск	SM101-201	У	ИТП	966400	2	0
Одесса	SM101-201	У	ИТП	993120	2	0
Электросталь	SM101-201	Р	ИТП	156136	0	2
Екатеринбург	SM101-201	Р	ИТП	4300374	3	6
Нижний Новгород	SM101-201	Р	ИТП	1289000	1	6
Рязань	SM101-201	Р	ИТП	526919	0	2
Краснодар	SM101-201	Р	ИТП	715417	1	3
Сочи	SM101-201	Р	ИТП	364171	0	1
Харьков	SM101-201	У	ИТП	1419000	3	3
Саратов	SM101-201	Р	ИТП	838321	1	8
Москва	SM101-201	Р	ИТП	10430000	8	8

Примечания: РГШ — рак головы и шеи; РЛ — рак лёгкого; KPP — колоректальный рак; ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; Р — Россия; У — Украина; Б — Белоруссия.

В представленных данных табл. 1 можно увидеть очень большой разброс количества набранных пациентов — то есть при наличии заболеваемости — отсутствие пациентов и, наоборот, при отсутствии заболеваемости — наличие набора в центрах, и, видно,

что клинических центров, не набравших пациентов (26 центров = 37%), значительно больше, чем центров, набравших максимальные цифры (12 центров = 17%).

Далее мы проанализировали скорость набора пациентов (см. табл. 2).

Данные о целевой, предполагаемой и фактической скоростях набора пациентов

Таблица 2

Table 2

Data on target, expected and actual patient recruitment rates

Нозология	Расчётная (целевая) скорость набора пациентов	Предполагаемая скорость набора пациентов, мес. (% от целевого)	Скорость набора пациентов фактическая, мес. (% от целевого)
Рак головы и шеи	0,65	0,2 (31%)	1,1 (169%)
Рак лёгкого	1,3	1,06 (81%)	0,15 (11%)
Колоректальный рак	0,5	1,05 (210%)	0,43 (86%)
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	0,35	0,7 (200%)	0,06 (17%)

На основании фактической скорости набора пациентов мы провели типирование клинических центров (см. табл. 3) по значениям среднего и среднеквадратичного отклонения с расчётом статистической разницы по критерию Стьюдента на:

- молчащие клинические центры со скоростью набора 0 пациентов в месяц;
- низкорекрутинговые клинические центры — скорость набора от 0,01 до 0,19 пациентов в месяц (то есть 1 пациент за 5 месяцев);
- среднерекрутинговые клинические центры — скорость набора от 0,20 до 0,89 пациентов в месяц (то есть 1 пациент за 5–1,4 месяца);

- высокорекрутинговые клинические центры — скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 1,1–0,3 месяца).

Для поиска количественной оценки влияния фактора нозологии мы рассчитали отношение шансов набора пациентов, исходя из распространённости заболевания (см. табл. 4).

Градация влияния представлена на рис. 1.

На рис. 1 видно, что значения отношения шансов протокола по раку головы и шеи меньше единицы, то есть мы можем говорить об отсутствии влияния нозологии этого протокола на скорость набора пациентов.

Динамика изменения фактической скорости набора пациентов в зависимости от типа сайта

Таблица 3

Table 3

Dynamics of changes in the actual rate of patient recruitment depending on the type of site

Параметр, р	Тип сайта, $\bar{X} \pm m$ (N=70)			
	Молчащие	Низко-рекрутинговые	Средне-рекрутинговые	Высоко-рекрутинговые
Финальная скорость набора пациентов в месяц $\frac{2}{3} < 0,05$ $\frac{2}{4} < 0,05$ $\frac{3}{4} < 0,05$	0	0,09 $\pm$ 0,009	0,4 $\pm$ 0,05	1,7 $\pm$ 0,03

Таблица 4

Отношение шансов набора пациентов

Table 4

Patient Recruitment Odds Ratio

Нозология	Рак головы и шеи	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Колоректальный рак	Рак лёгкого
Отношение шансов	0,996 (95% ДИ 0,43–1,096)	7,02 (95% ДИ 3,1–15,9)	3,64 (95% ДИ 3,49–3,79)	1,708 (95% ДИ 1,65–1,77)
Заключение	Влияние на набор пациентов минимально и статистически не существенно	Влияние на набор пациентов очень высокое и статистически существенно	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно	Влияние на набор пациентов слабое и статистически существенно

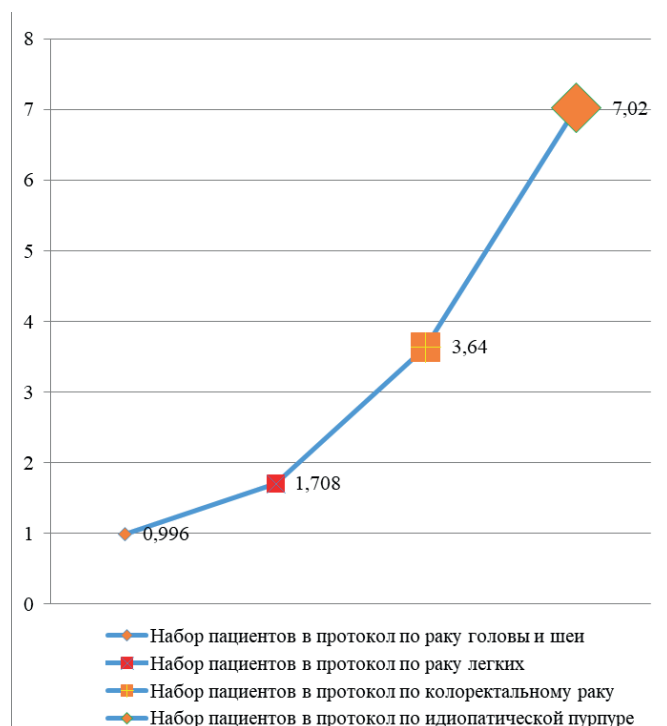


Рис. 1. Влияние нозологии протокола на набор пациентов на основании отношения шансов

Fig. 1. Impact of protocol nosology based on patient recruitment odds ratio

Обсуждение и выводы / Discussion and conclusions

По данным National Center for Biotechnology Information (NCBI) за 2010 год, количество центров, в которых на всем протяжении исследования не было пациентов, составляло до 50% [22]. Наши данные показывают, что количество таких центров составляло 37%. Такой высокий процент компенсируется, по нашим данным, 17% клинических центров, которые набирают максимальные цифры пациен-

тов. Тем не менее, наши данные показывают значительное снижение фактической скорости набора пациентов до 17% по сравнению с целевой. По данным литературы [23–27] только 2 из 13 клинических исследований выполняют набор пациентов в запланированный срок по протоколу и наблюдается очень большой разброс в количестве набранных пациентов в клинических центрах, и, по нашим данным, мы также наблюдали большой разброс в клинических центрах по набранным пациентам. Влияние факторов на набор пациентов отмечено многими авторами и, в частности, скорость набора пациентов в онкологических исследованиях III фазы составляет 1,47–2,13 пациента в месяц [28], а в исследованиях орфанных заболеваний очень низкая из-за редкости патологии. По нашим данным, скорость набора пациентов с онкологическим заболеванием составляла 1,1 пациента в месяц, с ИТП — 0,06 пациента в месяц, что согласуется с данными литературы. Мы впервые рассчитали количественное влияние фактора нозологии протокола на скорость набора пациентов, и влияние нозологии ИТП как орфанного заболевания составило наибольшее значение — 7,02, в то время как влияние рака головы и шеи было минимальным, что подтверждало отсутствие влияния этого фактора. На основании данного факта, мы можем говорить о том, что скорость набора пациентов в изученном нами протоколе по раку головы и шеи являлась идеальной.

Мы впервые попытались проанализировать скорости набора пациентов под влиянием фактора нозологии. На основании нашего анализа впервые была выявлена идеальная скорость набора пациентов в месяц, что позволит учитывать полученные данные при планировании клинических исследований II–III фаз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Милованов С. С. полностью и единолично разработал модели, проанализировал и интерпретировал результаты, написал текст.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автор, ответственный за переписку

e-mail: milovanovss@gmail.com

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

РИНЦ SPIN-код: 8900–3380

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Authors' participation

Milovanov SS completely and single-handedly developed the models, analyzed and interpreted the results, and wrote the text.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav S. Milovanov — Ph. D., independent researcher, Gxp Auditor, Clinical Research Specialist, individual entrepreneur Svyatoslav Sergeevich Milovanov, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: milovanovss@gmail.com

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

RSCI SPIN-code: 8900–3380

Список литературы / References

- van den Bor RM, Grobbee DE, Oosterman BJ, Vaessen PWJ, Roes KCB. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017 Jul 20;7:208–216. doi: 10.1016/j.conctc.2017.07.004.
- Schoenberger JA. Recruitment in the Coronary Drug Project and the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1979 May;25(5 Pt 2):681–684. DOI: 10.1002/cpt1979255part2681.
- Yang E, O'Donovan C, Phillips J, Atkinson L, Ghosh K, Agrafiotis DK. 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.
- Reuter S, Esche G. How effective are site questionnaires in predicting site performance? *Journal of Clinical Research Best Practices*. 2007;3(4).
- Getz K. Predicting successful site performance. *Applied Clinical Trials*. 11-01-2011. Volume 20. Issue 11. <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/predicting-successful-site-performance>. [дата доступа: 01 march 2024].
- 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.
- Chin Feman SP, Nguyen LT, Quilty MT, Kerr CE, Nam BH, Conboy LA, Singer JP, Park M, Lembo AJ, Kaptschuk TJ, Davis RB. Effectiveness of recruitment in clinical trials: an analysis of methods used in a trial for irritable bowel syndrome patients. *Contemp Clin Trials*. 2008 Mar;29(2):241–51. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.004.
- Cook MJ. A survey report of the characteristics of the standard man. Oak ridge national laboratory, unpublished data, 1948.
- Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Parry Howells G, Tipton IH. Report of the task group on reference man. – Oxford, 1975. – 496 p. <https://koh.mdc-berlin.de/contents/01-00419.pdf>. [дата доступа: 01 march 2024].
- McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, Elbourne DR, Francis D, Garcia J, Roberts I, Snowdon C. 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.
- Durant RW, Davis RB, St George DM, Williams IC, Blumenthal C, Corbie-Smith GM. Participation in research studies: factors associated with failing to meet minority recruitment goals. *Ann Epidemiol*. 2007 Aug;17(8):634–42. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.02.003.
- 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. [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>.
- Вопросы здравоохранения. Рак. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [дата доступа: 20.11.2022]
- Cancer today. [Электронный ресурс]. URL <https://gco.iarc.fr/> [дата доступа: 20.11.2022]
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых. Научное гематологическое общество. [Электронный ресурс] URL https://npngo.ru/uploads/media_document/93/3d47f09e-0500-4d79-8dc0-688e6bc48636.pdf [дата доступа: 09.03.2024] [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. Scientific Hematological Society. (Electronic resource)].
- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. URL: <http://publications.iarc.fr/586>. [дата доступа: 01 марта 2024].
- 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. – ил. – 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) – М.: MNI OI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, – 2021. – ill. – 252 s.].

18. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). *Практическая Онкология*. 2000;(3):3-7. <https://practical-oncology.ru/articles/547.pdf>. [Merabishvili V.M., Dyatchenko O.T. Lung cancer statistics (morbidity, mortality, survival). *Practical Oncology*. 2000;(3):3-7. (in Russ)].
19. Федеральная служба государственной статистики. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Demograficheskie_pokazateli.xlsx [дата доступа: 09.03.2024] [Federal State Statistics Service. (access date: 09.03.2024). (in Russ).].
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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 Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
21. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
22. Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development, and Translation. Transforming Clinical Research in the United States: Challenges and Opportunities: Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50892/> doi: 10.17226/12900.
23. Probstfield JL, Wittes JT, Hunninghake DB. Recruitment in NHLBI population-based studies and randomized clinical trials: data analysis and survey results. *Control Clin Trials*. 1987 Dec;8(4 Suppl):141S-149S. doi: 10.1016/0197-2456(87)90017-1.
24. Lièvre M, Ménard J, Bruckert E, Cogneau J, Delahaye F, Giral P, Leitersdorf E, Luc G, Masana L, Moulin P, Passa P, Pouchain D, Siest G. Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related to efficacy, safety, or feasibility. *BMJ*. 2001 Mar 10;322(7286):603-5. doi: 10.1136/bmj.322.7286.603.
25. Quick AM, Khaw PT, Elkington AR. Problems encountered in recruiting patients to an ophthalmic drug trial. *The British Journal of Ophthalmology*. 1989 Jun;73(6):432-434. DOI: 10.1136/bjo.73.6.432.
26. Hawkins BS, Prior MJ, Fisher MR, Blackhurst DW. Relationship between rate of patient enrollment and quality of clinical center performance in two multicenter trials in ophthalmology. *Control Clin Trials*. 1990 Oct;11(5):374-94. doi: 10.1016/0197-2456(90)90177-4.
27. Myers BA, Pillay Y, Guyton Hornsby W Jr, Shubrook J, Saha C, Mather KJ, Fitzpatrick K, de Groot M. Recruitment effort and costs from a multi-center randomized controlled trial for treating depression in type 2 diabetes. *Trials*. 2019 Nov 6;20(1):621. doi: 10.1186/s13063-019-3712-x.
28. Jenei K, Haslam A, Olivier T, Miljković M, Prasad V. What drives cancer clinical trial accrual? An empirical analysis of studies leading to FDA authorisation (2015-2020). *BMJ Open*. 2022 Oct 7;12(10):e064458. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064458.