

УДК 334.012.7

DOI: 10.31732/2663-2209-2022-70-106-114

СТАТИСТИЧНЕ ПЛАНУВАННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОДАЛЬШИЙ РИЗИК-МЕНЕДЖМЕНТ, ВЗАЄМОДІЯ СПОНСОРА І КДО

Полад Амрахов¹

¹Аспірант, ВНЗ «Університет економіки та права «КРОК», м. Київ, Україна, e-mail: AmrakhovPE@krok.edu.ua ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9125-6401>

STATISTICAL PLANNING OF CLINICAL TRIALS, FURTHER RISK MANAGEMENT, INTERACTION OF SPONSOR AND CRO

Polad Amrakhov¹

¹Postgraduate student, KROK University, Kyiv, Ukraine, e-mail: AmrakhovPE@krok.edu.ua ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9125-6401>

Анотація. Статистичне планування клінічних досліджень (КД) є початковою точкою для проєкта, оскільки за його результатами визначається вибірка пацієнтів, від величини якої, у свою чергу, повністю залежить дизайн майбутнього дослідження, кількість залучених країн, клінічних центрів, а також стратегія подальшого менеджменту – бюджет, людські ресурси, підрядники та ін. Мета статті полягає у здійсненні аналізу впливу вибору розміру вибірки пацієнтів, а також основних ризиків, менеджмент ризиків, які можуть виникнути під час КД через некоректний розрахунок вибірки, взаємодія спонсора і КДО в управлінні такими ризиками. Спонсор у КД є організацією, що здійснює розробку препарату, а також інвестує у КД, у той час контрактно-дослідницька організація (КДО) виконує частину робіт проєкта, функцій та обов'язків, делегованих їй від спонсора. Важливе значення має ступінь інтегрування КДО у КД як в проєкт, в той же час концентрація виключно на задачах, поставлених Спонсором може мати негативний вплив на якість та об'єм фінальних статистичних даних КД, тому що наявність недостатнього для доведення гіпотези об'єму даних і є, власне, основним ризиком «неуспішності» проєкта. Ключовим є правильне розуміння КДО основних ініціальних задач, логіки побудови доведення гіпотези, прийняття основних його компонентів, навіть якщо КДО не залучена в сам процес статистичного планування. КДО може і не бути безпосередньо залученою до цього процесу – важливо, щоб Спонсор запевнився перед початком КД, що підрядник у особі КДО прийняв основну концепцію КД. Подібна взаємодія та взаєморозуміння допоможе ефективно та якісно вибудовувати оптимальний менеджмент, контролювати хід проєкту, опиратися можливим ризикам у майбутньому.

Ключові слова: статистика, клінічні дослідження, контрактно-дослідницька організація, ризики, розмір вибірки пацієнтів.

Формул: 0; **рис.:** 1, **табл.:** 1, **бібл.:** 11

Abstract. Statistical planning of clinical trials (CT) is the starting point for the project, since its results determine the sample of patients, the size of which completely depends on the design of the future study, the number of involved countries, clinical sites, as well as the strategy of further management - the budget, human resources, vendors, etc. The purpose of the article is to analyze the influence of the selection of the sample size of patients, as well as the main risks, the management of risks that may arise during the KD due to incorrect calculation of the sample, the interaction of the sponsor and the KDO in the management of such risks. The sponsor in the CT is the organization that carries out the development of the drug, as well as invests in the CT, while the contract research organization (CRO) performs part of the project work, functions and responsibilities, that are being delegated by the sponsor. The degree of integration of CRO into CT as a project is important, at the same time, concentration exclusively on the tasks set by the Sponsor may have a negative impact on the quality and volume of final statistical data of the CT, as the presence of insufficient data volume to prove the hypothesis, in fact, is the main risk of "failure" of the project. The key is a correct understanding of the basic initial tasks by the CRO, the logic of constructing the hypothesis proof, the adoption of its main components, even if the CRO is not involved in the process of statistical planning itself. The CRO may not be directly involved in this process - it is important that the Sponsor makes sure before the start of the CT that the vendor in the person of the CRO has accepted the basic concept of the CT. Such interaction and mutual understanding will help to effectively and efficiently build optimal management, control the progress of the project, and resist possible risks in the future.

Keywords: statistics, clinical trials, contract research organization, risk -management

Formulas: 0; **fig.:** 1, **tabl.:** 1, **bibl.:** 11

Постановка проблеми.

Фармацевтична промисловість активно працює та розвивається у сфері досліджень і розробок. Основна мета процесу клінічної розробки нового лікарського засобу (ЛЗ) полягає в тому, щоб з'ясувати, чи існує діапазон доз і графік прийому, за яких препарат може бути одночасно безпечним і ефективним у тій мірі, в якій прийнятне співвідношення ризик-користь. Також під час КД необхідно визначити конкретних суб'єктів, які можуть отримати користь від препарату, і конкретні показання до його застосування [1-2].

Розуміння та впровадження статистичних методів має ключову роль у проведенні як для рандомізованих контрольованих КД, що на сьогодні є науковим стандартом досліджень, так і для КД без використання груп порівняння. Враховуючи вплив статистичних рішень на результати КД, добре задокументована та прозора статистика, що містить у собі і коректний вибір розміру вибірки є важливим аспектом таких проєктів як КД. Дане питання є актуальним, особливо, враховуючи проблеми щодо відтворюваності КД [2-3].

Отже, з огляду на складність проведення та організації КД, їх глобалізацію, а також необхідність отримання достовірних результатів, важливо враховувати вплив вибору розміру вибірки пацієнтів на отримання кінцевого результату, його якість та репрезентативність. Разом з тим, для успішної реалізації проєкта і контролю можливих ризиків у ньому критично важливо, щоб спонсор та КДО одноголосно прийняли ключеві положення статистичного планування.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Шляхом аналізу наукових джерел визначено, що вказівки щодо статистичних принципів для КД наявні у форматі керівництв, а також наведені деякі вказівки щодо змісту планів статистичного аналізу для підтримки прозорості та відтворюваності. Визначено, що відсутні наукові публікації стосовно ризиків, що

виникають саме під час залученні КДО спонсором до процесу планування та проведення КД [2]. Вплив розміру вибірки на статистичну значущість результатів описував у своїх публікаціях Секстон.

Формулювання цілей статті. Мета статті – аналіз впливу вибору розміру вибірки пацієнтів, а також основних ризиків, менеджмент ризиків, які можуть виникнути під час КД через некоректний розрахунок вибірки, взаємодія спонсора і КДО в управлінні такими ризиками.

Виклад основного матеріалу дослідження. Основною метою більшості КД є оцінка ефективності та безпеки експериментального лікування. На перших фазах дослідження препарату часто використовується моно-дослідження, більш спрямоване на вивчення профілю безпеки досліджуваного ЛЗ. На більш пізніх фазах «золотим стандартом» є порівняння реакції групи (груп) пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, з групою (групами), що отримували дозволений до застосування ЛЗ або стандартну терапію, або з групою, що отримувала плацебо. Це частина статистичного аналізу КД – наукового інструменту, який підтримує інтерпретацію даних дослідження та інформує про прийняття рішень щодо наступних кроків у процесі розробки ліків. Це свідчить про те, що одним із важливих етапів КД є створення деталізованого плану дослідження з урахуванням ризиків, що узгоджується з ключовим науковим принципом досліджень, згідно з яким комплексна документація має бути підготовлена заздалегідь, включаючи протокол, що містить наукове обґрунтування, чітке формулювання гіпотез, визначення вимірювань результатів та опис дизайну випробування, а також план статистичного аналізу, який містить технічні деталі щодо умов і процедур для перевірки гіпотез випробування з використанням зібраних даних [4-5].

Для досягнення цих широких цілей зазвичай потрібна впорядкована програма КД, кожна з яких має свої власні конкретні

цілі. Ці дані мають бути зазначеними в статистичному плані, в протоколі КД та ін. Маркетингова заявка повинна чітко описувати основний зміст таких планів і внесок кожного випробування. Інтерпретація та оцінка доказів із загальної програми випробувань передбачає синтез доказів з окремих випробувань. Статистичний підсумок, огляд або мета-аналіз можуть бути інформативними, якщо медичні питання розглядаються в кількох дослідженнях.

Широта статистичних питань охоплює весь спектр КД, починаючи від розробки дизайну та протоколу, моніторингу та проведення даних під час поточного випробування, управління даними, аналізу даних і звітування про результати випробувань. Важливо, щоб спонсор та/або КДО розуміли фундаментальні статистичні питання, щоб підтримувати цілісність випробування, враховували наукові консультації та досвід сторін-учасників, а також оцінювали ризики, що виникають на кожній із стадій, у тому числі під час вибору статистичної стратегії.

Загалом, основні завдання статистики в КД пов'язані з формулюванням основного питання КД, вибором відповідного методу, особливостями відбору суб'єктів дослідження і характером отриманих даних. Статистика вирішує такий перелік основних питань: розрахунок розміру вибірки, розробка статистичних планів та дизайну дослідження, статистичний аналіз фармакокінетичних даних та клінічної частини дослідження.

Суть статистичного аналізу полягає у визначенні розміру вибірки, який базується на потужності дослідження, яку потрібно досягти. Так, КД можуть бути ефективними, лише якщо розмір вибірки є достатньо великим, щоб дати дослідженню достатній шанс знайти зв'язок, існування якого припускають розробники досліджуваного ЛЗ. Тобто розмір вибірки є критичним показником, від якого залежать отримані результати та КД у цілому. Існують встановлені методи розрахунку

статистичної потужності для досліджень, враховуючи запланований статистичний аналіз, розмір вибірки та припущення щодо сукупності, з якої буде взято вибірку. Перераховані дані впливають на доведення обраної гіпотези, і на достовірність та якість кінцевого результату КД [6].

Справжня проблема полягає в ситуації, коли результати дослідження не досягають статистичної значущості. Науковцями досліджено, що протягом десятиліть перевірки досліджень зі статистично незначними результатами показали, що потужність була недостатньою. У одному з наукових досліджень щодо вивчення опублікованих результатів КД *Sexton et al* виявили 49 статей, у яких повідомлялося про результати, які не досягли статистичної значущості. Лише три (6,1%) із цих документів повідомили про аналіз статистичної потужності та мали достатньо великий розмір вибірки, щоб надати дослідженню адекватну статистичну потужність. А отже, вибірка має прямий вплив на кінцевий результат КД, що вимагає детальної оцінки її розміру та складу [6-7].

Проаналізовані основні питання впливу статистики на кінцевий результат КД на певних етапах: вибір дизайну дослідження, перевірка гіпотези, первинна кінцева точка, очікувана відповідь на лікування, клінічна значущість різниці між групами, потужність та нерівномірний розподіл [8].

Перевірка гіпотези є критичним параметром, необхідним для оцінки розміру вибірки, що необхідна для досягнення мети КД. Метою може бути доведення недостатньої ефективності, переваги в ефективності чи еквівалентності декількох методів лікування. Варто зауважити, що обчислення розміру вибірки залежить також від первинної кінцевої точки КД. Опис первинної кінцевої точки дослідження має деталізувати, чи є вона дискретною, безперервною або залежною від часу до події. Розмір вибірки оцінюється по-різному для кожної з цих

кінцевих точок. Розмір вибірки коригується, якщо первинна кінцева точка передбачає багаторазове порівняння. А отже, вибір первинної кінцевої точки чинить прямий вплив на статистичні дані та, як наслідок, на кінцевий результат КД [8].

Інформацію про очікувану відповідь зазвичай отримують із попередніх випробувань досліджуваного ЛЗ. Якщо ця інформація недоступна, її можна отримати з попередньої опублікованої літератури. Необхідною є така інформація: очікувана реакція на досліджуваний препарат (середній очікуваний бал / частка суб'єктів, які досягли успіху); очікувана реакція з контрольним препаратом (середній очікуваний бал / частка суб'єктів, які досягли успіху); мінливість (стандартне відхилення) [8].

Рівень значущості – це ймовірність того, що досліджувані групи не відрізняються. Зазвичай вважається, що це 5% або менше. Наступним аспектом, що має бути врахованим є потужність дослідження. Відповідно ІСН Е9 потужність не повинна бути менше 80%. [2].

Крім вищезазначеного, завжди необхідно враховувати відсоток відсіву. Формула оцінки розміру вибірки забезпечить кількість оцінюваних суб'єктів, необхідних для досягнення бажаної статистичної значущості для обраної гіпотези. Однак на практиці може знадобитися залучити у КД більше суб'єктів, щоб врахувати потенційний відсів.

Для деяких КД етично бажано мати більше суб'єктів в одній з груп порівняно з іншою. Наприклад, для плацебо-контрольованих КД, до яких залучені хворі суб'єкти з серйозними нозологіями неетично планувати однаково кількість суб'єктів для кожної групи. У таких випадках розмір вибірки коригується.

Таким чином, одним з початкових етапів КД є статистичний розрахунок розміру вибірки як основного показника, необхідного для успішного проведення КД,

тому важливо враховувати чіткі та клінічно значущі дані щодо вищезазначених питань.

Принципи проектного менеджменту галузі КД мало відрізняються від менеджменту у будь-якій іншій галузі. Варто зауважити, що на початку проекту більше невизначеності і визначити потенційну кореляцію впливу ризиків на статистичні дані складно на даному етапі. Розмір вибірки, тривалість лікування до досягнення кінцевих точок та інші аспекти статистичної моделі розраховуються відповідно до фінансових можливостей спонсора. Великі фармацевтичні компанії часто намагаються запланувати більший розмір вибірки пацієнтів для статистичної моделі, що може бути подальшою вигодою: як у випадку з позитивним ризиком більш успішного, так і у часовому та кількісному вимірі набору пацієнтів. У такому випадку набір пацієнтів може можна закінчити значно раніше, що у свою чергу сприятиме скороченню термінів, а значить і до зменшення бюджету проекту. Для компаній з меншим бюджетом часто виникають ситуації, коли спонсор шляхом зменшення вибірки намагається скоротити витрати на КД, що сприятиме отриманню негативного результату – недоведеної гіпотези.

Окрім того, якщо спонсор виконує статистичний аналіз самостійно, без залучення до процесу спеціалістів КДО, тоді можна з більшою вірогідністю очікувати виникнення серйозних ризиків опинитися поза межами допустимої статистичної погрішності. Тому одним з важливих аспектів взаємодії спонсора та КДО є здійснення ефективної комунікації на ранніх етапах, а також попереднє опрацювання ризиків та управління ними. Формування плану управління ризиками є критично важливим для створення можливості швидкого прийняття рішень під час виникнення попередньо визначених ризиків.

На початку КД обов'язково визначається кількість пацієнтів, які мають бути включеними у КД, та отримати хоча б одну дозу досліджуваного ЛЗ, а також кількість пацієнтів, які, як передбачується,

пройдуть певну кількість візитів у центрах у відсотковому співвідношенні серед яких виділяють:

- пацієнтів, що дійдуть до кінця КД, тобто 100% запланованих візитів;
- пацієнтів, що пройдуть 75% запланованих візитів;
- пацієнтів, що пройдуть 50% запланованих візитів;
- пацієнтів, що пройдуть 25% запланованих візитів;

- пацієнтів, що не пройшли відбір за критеріями включення та невключення.

У контексті вибірки ризик відхилення у бік зменшення призводить до недосягнення мети КД, а отже, всі витрачені на проведення КД зусилля, кошти й час виявляються марними.

Схема загального процесу управління ризиками для якості наведена на рис. 1 [2-3, 5].

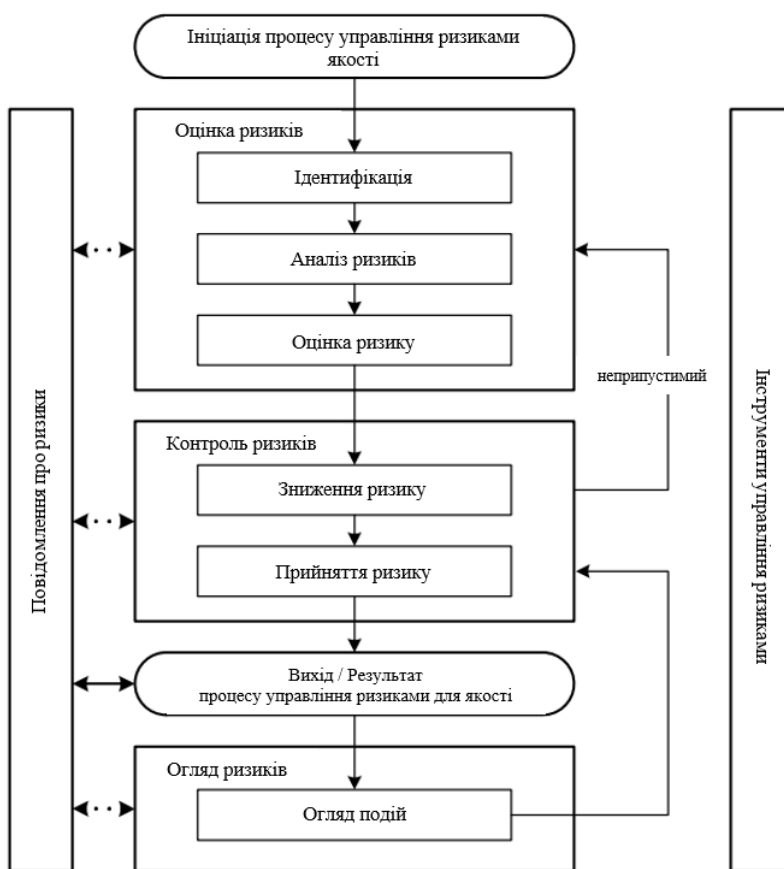


Рис. 1. Огляд типового процесу управління ризиками для якості

Джерело: [5]

Розглядаючи процес співпраці КДО та спонсора варто враховувати певні особливості такої комунікації, оскільки досить часто фінансові питання стають свого роду перепоною на шляху ефективного проведення КД. У практичній діяльності КДО на етапі проведення спонсором тендерних процедур обирають стратегію для того, щоб перемогти у тендері, не змушують спонсора прийняти їх бачення дослідження, що також може стосуватися і розміру вибірки пацієнтів,

тобто не чинять надмірного впливу на спонсорську організацію, особливо у питаннях фінансування КД. Отже, сторони не обговорюють розмір вибірки пацієнтів та потужність КД, якщо спонсор не залучає КДО у процес статистичного планування. На жаль, таке «усунення» несе в собі основні ризики, оскільки проблеми з відповідністю вимогам виконаних процедур пацієнтами доводиться вирішувати вже в процесі КД, коли вже витрачені значні кошти та час на селекцію

центрів, збір та подачу документів, отримання схвалення регуляторного органу на проведення КД, а також на ввезення препарату, підготовку дослідників та інші процеси. Частіше КДО першим помічає тенденції до втрати пацієнтів. Безумовно, чим раніше КДО ескалює проблему Спонсору, тим більша ймовірність «врятувати» КД, тим менше затрат піде на контроль ризику. Вважається, що оптимально для КДО зустрічатися зі спонсором вже з аналізом ризику. Надалі, у разі необхідності обґрунтованого збільшення розміру вибірки або інших параметрів КД, зазвичай КДО шляхом проведення зустрічі з представниками спонсора доводить свою програму КД, що, найімовірніше, перевищує запланований бюджет КД. У контексті нашої статті це, у першу чергу, стосується саме розміру вибірки пацієнтів, оскільки вона прямо впливає на фінансові затрати спонсора.

Якщо розглядати ситуації з вибором недостатнього розміру вибірки, то для того, щоб компенсувати втрату вибувших з КД пацієнтів, додаткове навантаження буде застосоване для клінічних центрів, що показали якісний та швидкий набір пацієнтів у КД, що також є окремим ризиком, оскільки ресурси усіх центрів були розраховані на початку. Варто зазначити, що, як правило, у будь-якому багатоцентровому КД є центри, що швидко та вдало проводять набір пацієнтів, є центри, які майже не здійснюють набір пацієнтів, і є ті, які набирають учасників посередньо. Отже, якщо додатково і, навіть, надмірно навантажувати найбільш активні центри, то це сприятиме погіршенню якості отриманих результатів через недостачу людських ресурсів клінічного центру, головною причиною чого є звична практика участі дослідників у декількох КД, кількість лікарів-дослідників, а також ресурс власне закладу охорони здоров'я. І варто додати, що не завжди існує час та можливість відкривати новий центр для участі у КД, що знову підкреслює важливість вибору достатнього розміру вибірки.

Найбільш часто виникнення змін у співвідношенні пацієнтів, що повністю завершили участь у КД з тими, хто вибув протягом його проведення, є причиною серйозних ризиків: випадкового розсліплення, відклику інформованої згоди (особливо, у подвійних сліпих плацебо-контрольованих КД пацієнта з групи плацебо через розуміння неефективності лікування та початок альтернативної терапії), а також випадки, коли є пацієнти, що пропадають без явних причин та не з'являються на візитах lost to follow-up patients).

Набір запланованого розміру вибірки протягом визначеного періоду часу під час КД є складним процесом у процесі розробки ліків. Помилки викликають порушення термінів проведення КД, призводить до збільшення витрат і забирає більше часу, ніж будь-який інший аспект клінічних випробувань. Набір учасників займає до 30% термінів розробки, а також суттєву частку бюджету. Труднощі з набором учасників зазвичай призводять до затримок від 1 до 6 місяців для більшості КД. Окрім набору учасників, не менш важливим є утримання учасників. І для даного процесу управління ризиками є головним способом мінімізації впливу недостатньої вибірки на процес проведення КД [9-10].

Вважається, що вибувати з дослідження після рандомізації можуть від 15 до 40% пацієнтів, що значно ускладнює процес проведення КД та отримання статистично значущих даних [11]. Для мінімізації імовірності виходу пацієнта з КД, тобто врахування певних ризиків, необхідно розуміти найбільш вірогідні ризики, а також шляхи їх вирішення. У табл. 1 наведені основні ризики, які можуть впливати на очікування Спонсора щодо набору пацієнтів, а також утримання їх у КД.

Розглянемо приклад взаємодії КДО та спонсора згідно типової моделі процесу (Рис.1) на прикладі ризику №7.

Таблиця 1. Основні ризики зменшення розміру вибірки та стратегії реагування

		Ризик	Стратегія реагування	Відповідальний за ризик
Утримання пацієнтів	1	Складнощі з трансфером у клінічний центр і назад (особливо для тих, хто не живе в місті проведення КД, людей похилого віку)	Забезпечення трансферу у клінічний центр і назад кожного візиту для пацієнтів та супроводжуючих (за необхідності)	Спонсор
	2	Тривалість проведення візиту у центрі, необхідність планування особистого часу пацієнтом	Індивідуалізована підтримка пацієнтів, нагадування стосовно необхідності приїхати до центру на візит у попередньо запланований час	Спонсор
	3	Незрозуміла мова дослідника для пацієнта, відсутність комунікації	Використання простої, буденної лексики під час спілкування з пацієнтом, ефективна комунікація поза візитами	КДО
	4	Пропущення візитів, пов'язане з особистою завантаженістю, тривалістю КД	Створення карти КД для пацієнта, нагадування про візит, спрямоване на фінальне узгодження дат	КДО
	5	Вибуття пацієнта з КД через неефективність терапії (пацієнт розуміє, що потрапив у групу плацебо через що відкликає згоду на участь)	Перегляд дизайну КД, можливо заміна плацебо на препарат порівняння (ЛЗ з доведеною ефективністю та безпекою)	Спонсор
Зміни дизайну дослідження	6	Складні або суперечливі критерії включення/невключення пацієнтів у КД – втрата можливих учасників	Поправка до протоколу з переглядом критеріїв або залучення аутсорсингової компанії, що спеціалізується на пошуку пацієнтів з відповідними протоколу критеріями	Спонсор
	7	Зменшення або відсутність набору пацієнтів через КД для пацієнтів такої ж терапевтичної індикації зі схожими критеріями у клінічному центрі	Не залучення центру у КД Фінансова мотивація або пошук нових центрів	КДО

Джерело: створено автором на основі проаналізованих джерел [1-11]

1. *Визначення ризику.* Частіше КДО першим виявляє даний ризик в центрах. Варто враховувати, що ризик може виникати на різних етапах:

1.1. *Селекція центрів – найбільш прийнятний варіант:* індикаторами раннього виявлення ризику КДО є виявлення монітором під час селекційного візиту того, що центр вже приймає участь у подібному КД, терміни набору в якому схожі на терміни у запланованому КД.

1.2. *Ініціація центру.* Ризик виявляє КДО під час здійснення ініціального візиту, як у п.1.1.

1.3. *Активна фаза КД.* Центр суттєво відстає від заявленого набору пацієнтів або не набирає зовсім. Вперше такий ризик може виявити як Спонсор, так і КДО. Ризик вноситься до таблиці ризиків, яку надають Спонсору для подальшого обговорення.

2. *Аналіз ризику.* Зі сторони КДО у випадках п.1.1-1.2 рішенням є аналіз ресурсів центру, термінів набору у конкурентному КД, наявного попереднього досвіду роботи з центром, його репутація. У випадку п.1.3 – обговорення з центром причин відставання. Варто враховувати, що

центр може спробувати приховати участь у конкурентному КД. Такі дані КДО слід проаналізувати у відкритих джерелах, наприклад, на офіційному веб-сайті регуляторного органу. Якщо участь центру в конкурентному КД не підтверджено, варто проаналізувати участь центру в КД з іншою терапевтичною індексацією і критеріями набору в контексті ресурсів, тобто загальної завантаженості дослідників центру. Аналіз ризику також вноситься до таблиці ризиків та надається Спонсору для подальшого обговорення.

3. *Оцінка ризику.* КДО оцінює можливий негативний вплив на швидкість набору в центрі, а також на хід усього проекту, вносить його до таблиці ризиків, що надається Спонсору разом із аналізом впливу для подальшого обговорення. Спонсор та КДО узгоджують стратегію контролю ризику, рішення фіксуються окремим протоколом контролю ризику, який включає мету, планування контролю, ролі та відповідальних за виконання осіб, моніторинг успішності менеджменту ризику та його частоту, контроль якості, терміни, зміни бюджету, комунікацію на

всіх рівнях. На даному етапі ризик також вноситься до таблиці ризиків, оновлена таблиця надається Спонсору для подальшого обговорення.

4. Контроль ризику:

4.1. прийняття ризику. Для ризику, виявленого будь-якої стадії – дискваліфікація центру. Втім, це неприйнятно з етичних причин для центрів, які встигли дозувати хоча б одного пацієнта, і цей пацієнт все ще знаходиться на терапії у центрі.

4.2. пом'якшення негативного впливу ризику. У разі, якщо центр має достатньо кваліфікованих людських ресурсів, досвіду та хорошу репутацію та високу мотивацію – продовження співпраці зі збереженням моніторингу ризику у відповідності до протоколу контролю ризику. Важливо, щоб центр був проінформований про контроль ризику зі сторін спонсора та КДО. Відповідальний монітор обговорить із центром причини відставання, необхідні кроки для вирішення ризику, проміжні терміни моніторингу прогресу. З'ясовані причини відставання записуються у моніторинговому звіті. Разом з тим, паралельна участь центру у конкурентному КД може і не бути з'ясована під час мотиваційного моніторингового візиту, оскільки центр може замовчати факт надання переваги конкурентному КД через більшу фінансову винагороду, яку центр/дослідники отримують за проведену роботу за кожного пацієнта. У такому разі КДО має окреслити спонсору проблему щодо збільшення гранду дослідників.

5. Проміжний аналіз прогресу контрольованого ризику:

5.1. відновлення центром набору пацієнтів. Варто продовжувати моніторинг ризику до його повного вирішення (зазвичай до закінчення набору пацієнтів у КД загалом або до досягнення таргетного значення конкретним центром).

5.2. відсутність прогресу – повторення циклу з п.1.2 та внесення ризику до таблиці ризиків з подальшим наданням її спонсору для обговорення.

6. Огляд ризику після його вирішення.

КДО надає аналіз ризику згідно з протоколом контролю ризику, включаючи відхилення від заявлених цілей, термінів, бюджету, якості, зміни у процесі. Ризик позначається як вирішений у таблиці ризиків, яка надається спонсору.

Важливо також, щоб клінічні команди спонсора та КДО провели відповідний тренінг для учасників проекту на різних етапах менеджменту ризику, який потенційно може повторитися в інших центрах, стати негативним трендом. Такі тренінги корисно проводити на будь-якому етапі ризик-менеджменту. Це дає можливість командам бути залученими до вирішення потенційної проблеми, отримувати своєчасні інструкції, швидко та ефективно реагувати на виникнення подібних ризиків.

Помилки в розрахунках статистичної моделі стають очевидними у процесі КД і часто мають циклічний характер. Тому раннє виявлення ризиків, а також проходження через всі етапи алгоритму менеджменту ризику, рекомендованого ICH Q9, дозволяє значно скоротити витрати, заощадити час і ресурси, а досить часто просто врятувати проект.

Висновки. З'ясовано, що розмір вибірки є критичним параметром статистичних даних, що має прямий вплив на валідність даних та успіх КД у цілому. Помилки на етапі планування КД неминуче є причиною необхідності знаходити рішенням багатьох серйозних ризиків.

Спонсор може розробити статистичну модель КД без участі КДО. Разом з тим, витримати необхідну кількість пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат/препарат порівняння/плацебо, а також витримати необхідне співвідношення пацієнтів, які пройшли певну кількість процедур, майже неможливо без участі клінічної команди КДО. КДО є важливим стейкхолдером КД, тому обираючи КДО для свого проекту, Спонсор повинен довіряти своєму партнеру, покладатися на його компетентність. І чим раніше КДО буде залучено до процесів планування та

управління проектом, тим успішніше будуть виконані задачі проекту.

Література:

1. Meeker-O'Connell, Ann, et al. Enhancing clinical evidence by proactively building quality into clinical trials. *Clinical trials*. 2016. №13.4. P. 439-444
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9. London, England: European Medicines Agency; 1998.
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. European Medicines Agency, 2021.
4. DeMets DL, Cook TD, Buhr KA. Guidelines for Statistical Analysis Plans. *JAMA*. 2017. №318(23). P.2301–2303. doi:10.1001/jama.2017.18954
5. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q9 quality risk management. US Department of Health and Human Service. FDA, Rockville, MD, 2006.
6. Barkan, Howard. “Statistics in clinical research: Important considerations.” *Annals of cardiac anaesthesia* vol. 18,1 (2015): 74-82.
7. Sexton SA, Ferguson N, Pearce C, Ricketts DM. The misuse of ‘no significant difference’ in British orthopaedic literature. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90:58–61.
8. Sakpal, Tushar Vijay. “Sample size estimation in clinical trial.” *Perspectives in clinical research* vol. 1,2 (2010): 67-69.
9. Ray K, Tosti B. Transforming Patient Recruitment through Patient and Site Engagement. 2017. URL: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/infographics/transforming-patient-recruitment-through-patient-and-site-engagement.pdf> (Дата звернення 03.06.2023)
10. Chaudhari, Nayan et al. Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions. *Perspectives in clinical research*. 2020.№11,2. P. 64-69
11. The Association of Clinical Research Professionals. A Primer on the Importance of Recruitment and Retention in CT. URL: <https://acrnet.org/2023/04/18/a-primer-on-the-importance-of-recruitment-and-retention-in-clinical-trials/> (Дата звернення 03.06.2023)