



О.В. Шредер 
Д.В. Горячев 
В.А. Меркулов 

Основные принципы расчета необходимой численности участников клинических исследований. Часть 2. Анализ выживаемости (обзор)

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ Шредер Ольга Васильевна; shrederov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Анализ выживаемости — метод биостатистики, используемый в клинических исследованиях для подтверждения эффективности и безопасности применения лекарственных средств в долгосрочной перспективе. Актуальность метода определяется оценкой возможности экстраполяции заключения о полезности медицинского вмешательства, установленного в краткосрочном клиническом исследовании, на долгосрочный период наблюдения, а также возможности коррекции режимов дозирования и схем лечения. В настоящее время отсутствуют подробные методические рекомендации по проведению исследований по анализу выживаемости.

ЦЕЛЬ. Систематизация технических требований к планированию дизайна событийного исследования в части определения размера выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ. Обсуждены методы расчета необходимой численности субъектов для анализа выживаемости в рамках событийных исследований, в которых сбор и оценка исходов проводится в условиях цензурирования наблюдений. Описаны вероятностные модели, построенные на основе байесовской теории вероятностей, для оценки параметров выживаемости, характеризующих время и риск наступления события, а также кумулятивную долю выживших, как основных переменных для определения размера выборки участников исследования. Рассмотрены теоретические основы анализа событийного риска в дизайнах исследования выживаемости. Представлено описание гипотез, статистических моделей расчета размера выборки субъектов, определения пороговых значений параметров выживаемости в групповых последовательных дизайнах исследования событийного риска.

ВЫВОДЫ. Представленные статистические модели могут использоваться при разработке дизайнов исследований, направленных на оценку продолжительности времени до момента наступления ожидаемого события и кумулятивного риска во время лечения и после применения лекарственных средств.

Ключевые слова: выборка; клинические исследования; байесовская теория вероятностей; размер выборки; вероятностные модели; выживаемость; оценка; событийные исследования; долгосрочные исследования; краткосрочные исследования

Для цитирования: Шредер О.В., Горячев Д.В., Меркулов В.А. Основные принципы расчета необходимой численности участников клинических исследований. Часть 2. Анализ выживаемости (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):92–104. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-92-104>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Д.В. Горячев — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga V. Shreder ✉ 
 Dmitriy V. Goryachev 
 Vadim A. Merkulov 

Basic Principles for Calculating the Required Number of Participants in Clinical Trials. Part 2. Survival Analysis (Review)

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Olga V. Shreder; shrederov@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Survival analysis is an important biostatistics method used in clinical trials to confirm the long-term efficacy and safety of medicinal products. The significance of this method lies in the possibility to extrapolate the conclusion regarding the benefits of a medical intervention drawn from a short-term clinical trial to a longer period and adjust dosages and treatment regimens accordingly. However, comprehensive methodological recommendations for planning survival analyses are currently lacking.

AIM. This study aimed to systematise the requirements for sample size calculation in event-based study designs.

DISCUSSION. This article presents methods for calculating the number of subjects required for survival analysis in event-driven studies with outcome collection and estimation under censoring conditions. The authors discuss Bayesian probabilistic models for estimating survival parameters, such as the time to an event, the risk of an event, and the cumulative survival rate, as key variables for determining the sample size for a study. The article presents a theoretical framework for event risk analysis in survival study designs. The authors describe hypotheses and statistical models for calculating sample sizes and determining survival parameter thresholds in group sequential designs for event risk studies.

CONCLUSIONS. The statistical models presented can be used to design studies aimed at estimating the time to an expected event and the cumulative risk during treatment and following medicinal product administration.

Keywords: sample; clinical trials; Bayesian probability theory; sample size; probability models; survival; estimation; event-based studies; long-term studies; short-term studies

For citation: Shreder O.V., Goryachev D.V., Merkulov V.A. Basic principles for calculating the required number of participants in clinical trials. Part 2. Survival analysis (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):92–104. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-92-104>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Dmitriy V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Планирование клинического исследования (КИ) требует четкой формулировки целей в определении клинически важных вопросов и способов их решения с учетом основных требований к репрезентативности выборочных совокупностей участников испытаний. Формат последующего статистического анализа определяется типом планируемого дизайна и исследовательских задач [1]. Большинство регистрационных исследований лекарственных средств (ЛС) являются проспективными, имеющими четко определенные визиты начала и завершения исследования для оценки терапевтического эффекта ЛС за определенный период лечения

и постнаблюдения участников КИ (пациентов). Реже используют ретроспективный дизайн на основе изучения архивных данных ранее исследованных пациентов.

Дизайны проспективных и ретроспективных исследований в большинстве случаев разрабатываются на основе признанных регуляторами статистических моделей, предназначенных для подтверждения превосходства, не меньшей эффективности и эквивалентности новых терапевтических препаратов относительно референтного препарата или плацебо [2, 3]. Однако указанные статистические модели не всегда применимы в случаях решения исследовательских задач в концепции событийного анализа рисков,

возникающих в течение определенного периода времени наблюдения за пациентами, оценки отношения рисков и шансов развития интересующего события или прогноза исхода заболеваний при долгосрочном вмешательстве или необходимости последующего наблюдения после лечения [4, 5]. В этом случае могут быть использованы вероятностные модели Байеса, позволяющие на основе моделирования условных и безусловных предположений, определяемых как априорная и апостериорная вероятность, прогнозировать наступление интересующих исследователя событий, связанных с риском применения ЛС, а также рассчитывать мощность и объем выборки участников для различных дизайнов последовательных групповых схем лечения.

Сложность планирования дизайнов событийных исследований обусловлена тем, что для анализа событийных параметров, например выживаемости, неприменимы стандартные модели, основанные на сравнении долей и средних величин. Для прогнозирования наступления интересующих событий в некоторый момент времени наблюдения наряду с количественными методами необходимо использовать логические модели.

Оценка размера выборки для событийных наблюдений является важной частью планирования, особенно в групповых последовательных дизайнах исследования выживания, связанных с цензурированием данных и определением времени интересующих исследователя исходов. В этом смысле метод анализа выживаемости является незаменимым инструментом в исследованиях с долгосрочным вмешательством, которое сопровождается значительной частотой выбывания пациентов из исследования по причине исключения, нежелательных явлений, случаев смерти или других причин.

Цель работы — систематизация технических требований к планированию дизайна событийного исследования в части определения размера выборки.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

При формулировке научных гипотез оценки риска медицинского вмешательства в долгосрочной перспективе используются модели вероятностной статистики, основывающиеся, как правило, на положениях теоремы Байеса¹ [1]. Базовая формула теории вероятности, согласно теореме Байеса, имеет вид (1):

$$P(A|B) = P(B|A) \times P(A) / P(B), \quad (1)$$

где $P(A|B)$ — апостериорная вероятность² гипотезы A (условная вероятность), $P(A) | P(B)$ — априорная вероятность³ (безусловная вероятность), $P(A)$ — вероятность априорных предположений, $P(B|A)$ — вероятность правдоподобия⁴ (условная вероятность), $P(B)$ — данные, нормализующие⁵ апостериорную вероятность, A — предположения (гипотезы), B — известные данные (события) [4–8]. Согласно теореме Байеса при априорных предположениях можно определить вероятность наступления ожидаемого события в планируемом исследовании, выраженную в коэффициентах риска, то есть посредством отношения как средних (медианных), так и процентных (долевых) значений [9–14].

Вероятности правдоподобия определяются для каждой сформулированной гипотезы, затем по уравнению (1) можно пересчитать вероятности на основе данных, полученных в эксперименте, (2) [15].

$$P(B|A) = P \left(\frac{\text{известные данные}}{\text{предположения}} \right). \quad (2)$$

Необходимость четкого описания статистических дизайнов, основным критерием которых является оценка риска, предполагает более подробное пояснение к модификации базовой модели Байеса, в частности, это касается формулировки гипотез и выбора методов оценки клинических исходов, таких как функция выживаемости, функция риска, часто выражающая соотношения рисков и шансов ответа на медицинское вмешательство,

¹ Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

² Апостериорная (послеопытная) вероятность принятия гипотезы A при условии, что имеются данные, полученные опытным путем (событие B), например ранее наблюдаемые в пилотном испытании или из источников литературы: $P(A|B) = P(\text{предположения} | \text{известные данные})$.

³ Априорная (доопытная) вероятность — теоретическая основа для предположения вероятности наступления условного события A из числа нескольких возможных исходов B , ранее наблюдаемых в пилотном испытании или из публикаций аналогичных исследований, позволяет оценить возможность воспроизведения подобного результата в планируемом испытании: $P(A) = P(\text{предположение})$.

⁴ Вероятность правдоподобия или вероятность получения определенного набора данных при условии, что какая-то из гипотез верна — вероятность наступления события B при условии имеющихся предположений A : $P(B|A) = P(\text{известные данные} | \text{предположения})$.

⁵ Нормализация — математическая операция, применяющаяся для приведения значений апостериорной вероятности к диапазону от 0 до 1, для этого произведение вероятности правдоподобия и априорной вероятности делят на вероятность события B согласно формуле (1): $P(B) = P(\text{известные данные})$.

и кумулятивная выживаемость участников исследования.

Метод анализа выживаемости

Выживаемость — это вероятность пережить любой из моментов времени после некоторого начального события, которая задается кривой выживаемости, определяющей долю выживших к моменту времени t от начала наблюдения t_0 . Метод анализа выживаемости используется в клинических дизайнах, направленных на оценку продолжительности периода до наступления события, интересующего исследователя. Этот метод основан на анализе функции выживаемости⁶, которая определяет вероятность наступления события в конкретный момент времени и вероятность выживания пациентов с течением времени [2, 15, 16]. За событие может быть принята как смерть пациента, так и любое другое событие: успешное излечение, исчезновение целевых симптомов заболевания, преждевременное прекращение лечения, развитие/регрессия нежелательных реакций, частотные переменные, характеризующие количество пациентов в динамике по времени излечения, рецидива или выбывания из наблюдения по разным причинам в определенные интервалы времени лечения или постнаблюдения и др.

Метод анализа выживаемости получил широкое распространение в исследованиях кардиологии [16] и онкологии [17], однако этот метод может успешно применяться в оценке любых терапевтических эффектов, диагностических критериев и исходов целого ряда заболеваний, при которых основным критерием оценки эффекта является временной фактор [16–18].

В основе анализа выживаемости лежит метод Каплана–Мейера, позволяющий определить время выживания (продолжительности события) от определенной даты начала (например, включения пациентов в исследование) до момента исхода события (времени излечения, рецидива, смерти, выбывания из исследования или другого значимого события). Такая оценка реализуется посредством расчета продолжительности времени с учетом цензурированных⁷ наблюдаемых событий или участников исследования.

График оценки Каплана–Мейера представляет собой визуализацию функции выживаемости в виде ломаных линий — горизонтальных ступеней, отражающих временные интервалы вероятности наступления события, которая рассчитывается по формуле (1), модифицированной относительно исследовательской задачи определения вероятности риска выбывания пациентов из исследования в интервале определенного времени наблюдения, и имеет вид (3):

$$\hat{P}(t_1, t_2) = \frac{d_{t_1}}{n_{t_1}} \times \frac{d_{t_2}}{n_{t_2}}, \quad (3)$$

где d_{t_1} и d_{t_2} — абсолютное число (или доля) пациентов, умерших в интервале времени t_1 и t_2 соответственно, n_{t_1} и n_{t_2} — общее число наблюдаемых пациентов в интервале времени t_1 и t_2 , и $\hat{P}(t_1, t_2)$ — вероятность риска выбывания из исследования в интервале времени t_1 и t_2 [15–19].

В контексте вероятности выживания участников исследования $\hat{P}(t_1, t_2)$ может выражаться формулой (4):

$$\hat{P}(t_1, t_2) = P(t_1) \cdot P(t_2), \quad (4)$$

где $P(t_1) = 1 - \frac{d_{t_1}}{n_{t_1}}$ и $P(t_2) = 1 - \frac{d_{t_2}}{n_{t_2}}$, $P(t_1)$ и $P(t_2)$ —

вероятность риска выбывания из исследования в интервале времени t_1 и t_2 , соответственно.

Целью анализа в данном случае является оценка вероятности выживания участников исследования с учетом риска выбывания части пациентов по разным причинам (или наступление целевого события) в определенные интервалы времени (до наступления момента времени t_1 или t_2).

Таким образом, для определенного интервала времени, в котором зарегистрировано целевое событие, оценивают вероятность пережить этот интервал времени как отношение числа выбывших (умерших) пациентов (d_t) к числу наблюдавшихся в момент времени наблюдения (n_t). Фактически отношение d_t к n_t является показателем риска выбытия (смерти) из исследования, а для определения вероятности выживания пациентов используют выражение $1 - \frac{d_t}{n_t}$.

⁶ Функция выживаемости — характеристика случайной величины, связанной с некоторым множеством событий (обозначающих смерть или выбывание по разным причинам) ко времени, которая показывает вероятность того, что событие не произойдет к определенному времени, при этом случайная величина показывает время, когда событие произошло. Часто обозначается как $S(t)$ и определяется как вероятность наступления события до определенного момента времени t : $S(t) = P(T > t)$.

⁷ Цензурированные наблюдения — наблюдения, содержащие неполную информацию о состоянии субъекта по причине его непредвиденного выбывания из исследования, на графике оценки Каплана–Мейера отмечаются знаком «+». В анализе выживаемости цензурирование может быть одно- и двусторонним (правым, левым и с обеих сторон). Для оценки разницы между группами с цензурированными данными используют несколько непараметрических критериев, например критерий Вилкоксона, F -критерий Кокса, логранговый критерий.

Вероятность для каждого участника исследования пережить несколько интервалов времени будет равна произведению этих оценок от нулевого (t_0) до заданного момента (t_1 и t_2), в соответствии с правилом умножения вероятностей [2, 15, 16]. Например, если все пациенты начали наблюдаться в момент времени t_0 , расчет длительности наблюдения и регистрация целевых событий (летальный исход или выбывание по другой причине) производится до определенных моментов времени (t_1 и t_2).

Результатом анализа является интервал времени от начала наблюдения до наступления определенного события, часто называемый временем анализа выживаемости. Пациентов, у которых не зарегистрировано событие (или выживших) на момент анализа данных, отмечают как цензурированных⁸ знаком «+». При анализе таких данных используется информация от всех участников исследования: тех, у кого событие наступило к концу исследования, и тех, у кого не наступило. Однако выводы о выживаемости участников основываются на времени наступления события и, следовательно, зависят от количества событий, наблюдаемых в исследовании.

Общая выживаемость участников исследования может быть представлена в виде формулы Каплана–Мейера для всех временных интервалов t , в которых были зарегистрированы случаи летальных исходов (5):

$$\hat{P}(t) = \prod \left(1 - \frac{d_t}{n_t} \right), \quad (5)$$

где $\hat{P}(t)$ – общая выживаемость, d_t – число умерших в интервале времени t , n_t – число пациентов, наблюдавшихся в интервале времени t , \prod – символ произведения значений $\left(1 - \frac{d_t}{n_t} \right)$

для всех временных интервалов, в которых были зарегистрированы случаи выбывания (смерти) пациентов.

Рассмотрим пример расчета выживаемости методом Каплана–Мейера. Предположим, что из 10 включенных в исследование пациентов один умер через 2 месяца, один – через 6 месяцев, двое – через 7 месяцев после начала наблюдения. Вероятность умереть через 2 месяца составит $\frac{d_2}{n_2} = \frac{1}{10} = 0,1$; вероятность выжить через 2 месяца для пациентов, которые дожили до этого

времени: $P_2 = 1 - \frac{d_2}{n_2} = 0,9$. Вероятность выжить через 6 месяцев для пациентов, которые дожили до этого времени: $P_6 = 1 - \frac{d_6}{n_6} = 1 - \frac{1}{9} = 0,889$.

Вероятность выжить через 7 месяцев для пациентов, которые дожили до этого времени: $P_7 = 1 - \frac{d_7}{n_7} = 1 - \frac{2}{8} = 0,75$. Таким образом, \hat{P} (выживаемость в интервале времени t_2 , t_6 и t_7) = $P_2 \times P_6 \times P_7 = 0,900 \times 0,889 \times 0,750 = 0,600$.

Следует отметить, что формула (5) выражает вероятность выживаемости пациентов до определенного момента времени t , рассчитанную на основе интенсивности наступления событий (летальных исходов) или функции риска, обратной оценкой которой является функция выживаемости $S(t)$, связанная с $\hat{P}(t)$ соотношением (6) [16]:

$$\hat{P}(t) = 1 - S(t), \quad (6)$$

где $S(t)$ является отношением числа выживших в интервале времени t к общему числу наблюдавшихся пациентов и определяется формулой (7).

В дизайне событийного исследования наиболее часто используемыми параметрами оценки являются функция выживаемости (дожития), функция риска (интенсивности наступления событий) и кумулятивная доля выживших [16–19].

Функция выживаемости $\hat{S}(t)$ – вероятность выживания до момента времени t , $\hat{S}(t) = P(T > t)$, где T – случайная величина времени до наступления целевого события и определяется формулой (7).

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{число переживших момент } t}{\text{объем совокупности}} \quad (7)$$

или $\hat{S}(t) = \frac{s_t}{n_t}$,

где значения $\hat{S}(t)$ могут быть в диапазоне от 0 до 1.

Пример: если из 10 наблюдаемых в течение 3 лет выжили 6 пациентов, то вероятность выживания пациента в течение 3 лет после лечения равна $S(t) = 6/10 = 0,6$.

Функция риска или интенсивности наступления событий $F(t)$ – используется для прогнозирования риска наступления событий в будущем и определяется как оценка вероятности наступления целевого события в заданный момент

⁸ Цензурированные – пациенты, которые выбывают или исключаются из исследования до наступления события в определенном интервале наблюдения и время наступления события неизвестно на момент проведения анализа выживания (выпадающие из наблюдения), или которые остались живы на момент окончания периода наблюдения.

времени, притом что это событие не наступило ранее в начальном интервале времени:

$$F_t = 1 - \frac{d_t}{n_t}, \text{ где } d_t - \text{ число целевых событий}$$

(выбытий, случаев смерти) в заданный интервал времени t , n_t — число участников исследования, доживших до момента времени, находящегося в интервале t .

Функция риска является обратной функции выживаемости, она может быть представлена коэффициентом риска (HR), выраженным отношением долей S_1 и S_2 или другими соотношениями, например отношением логарифмов частотных показателей (8), отношением коэффициентов показателей выживаемости (9) и медианных значений (10, 11) в зависимости от метрических характеристик исследуемых параметров выживаемости. Формула расчета HR на основе отношения логарифмов выживаемости S_1 и S_2 имеет вид (8):

$$HR = \frac{\log(S_2)}{\log(S_1)}. \quad (8)$$

Если целевым событием является рецидив заболевания, то распределение случаев выживания (выздоровления) для каждого вида лечения можно представить в виде показателя частоты, а коэффициенты риска (λ_1 и λ_2) рассчитываются как отношение частот случаев рецидива и выздоровления для каждой из групп лечения за определенный промежуток времени, однако при сравнении двух методов лечения показатель «коэффициент риска рецидивов» HR будет рассматриваться как отношение долей λ_1 и λ_2 , выраженных в диапазоне значений от 0 до 1 (9),

$$HR = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}. \quad (9)$$

Это выражение, описывающее отношение в долях, сродни вычислению различий значений в виде $\lambda_1 - \lambda_2$ [1], которое используется при выполнении логрангового теста для сравнения двух групп лечения, но в данном случае коэффициент риска HR определяется экспоненциальным распределением не преобразованных данных λ , оценивается с использованием методов максимального правдоподобия⁹ и рассчитывается путем деления показателя риска в группе лечения λ_2 на показатель в контрольной группе

λ_1 при условии, что лечение, которое дает лучшие результаты, чем в контрольной группе, будет иметь коэффициент риска меньше единицы.

При планировании исследования можно получить информацию об ожидаемой доле выживших на основе значений контрольной и экспериментальной групп, известных из предыдущих исследований. Если коэффициент риска постоянен во времени, его можно вычислить из отношения логарифмов выживаемости S_1 или S_2 , используя уравнение (8) в модификации (10) [9, 10, 15].

Например, если выживаемость в течение 1 года при стандартном лечении составляет 0,2, а новый метод лечения увеличивает выживаемость до 0,3, то, согласно (9), HR будет равен 1,5, где разница ($\lambda_1 - \lambda_2$), выраженная в процентном соотношении, покажет увеличение выживаемости при новом лечении на 50%.

Ожидаемый эффект лечения можно оценить, рассчитав требуемое минимальное значение HR, исходя из известного S_1 для контрольной группы по уравнению (10):

$$S_2 = \exp\{HR(\log(S_1))\}. \quad (10)$$

Например, если значение S_1 равно 0,4, и показатель риска снижается на 50% (в диапазоне от 0 до 1 = 0,5), то этого достаточно для определения пользы режима лечения, как $S_2 = \exp(\log)(0,4)(0,5) = 0,632$.

Если коэффициент риска не меняется с течением времени, то он может быть выражен через медиану выживаемости (M_1 и M_2) по уравнению (11) [6–12].

$$HR = \frac{M_1}{M_2}. \quad (11)$$

Медиана выживаемости для выборочной совокупности определяется как наименьшее время по кривой выживаемости, при котором выживаемость пациентов составляет меньше 0,5 (50%). Если число выбывших (умерших) пациентов составляет меньше половины наблюдаемой выборочной совокупности, медиану выживаемости определить невозможно. Если планируется оценка среднего значения параметра выживаемости, в качестве априорного можно использовать нормальное распределение данных, где

⁹ Оценка максимального правдоподобия (MLE) — метод оценки параметров предполагаемого распределения вероятностей с учетом некоторых наблюдаемых данных. С точки зрения байесовского подхода MLE обычно эквивалентен максимальной апостериорной оценке $P(B|A)$ с априорным распределением, которое является равномерным в интересующей области. В частотном подходе MLE является частным случаем экстремальной оценки, где целевой функцией является вероятность, и байесовская оценка совпадает с оценкой максимального правдоподобия $P(B|A)$ для равномерного априорного распределения (1), где $P(A|B)$ может рассматриваться как оценка с помощью апостериорного максимума.

среднее и дисперсия выбираются на основе известных, ранее изученных данных о параметре. Если планируется оценка доли выживших (успешных событий) на основе пропорций, то можно использовать бета-распределение¹⁰.

Кумулятивная доля выживших / функция кумулятивной выживаемости $H(t)$ – это накопленная доля выживших в периоде от начала до окончания наблюдения. Функция кумулятивной выживаемости определяется в фиксированном интервале времени t_0 как сумма вероятностей выживания до моментов времени t . Кумулятивная доля выживших определяется как события с известной интенсивностью (λ), то есть количеством событий, которые происходят независимо в фиксированном интервале времени t_0 и описываются распределением Пуассона¹¹ [15].

Коэффициент кумулятивного риска в данном случае определяется экспоненциальным распределением значений λ и оценивается с использованием оценок максимального правдоподобия. На этапе планирования необходимо получить оценку этого параметра, учитывая условие экспоненциального распределения в фиксированном интервале времени t_0 :

$$\lambda = -\frac{\log(S(t))}{t}, \quad (12)$$

где $S(t) = e^{-\lambda t}$, $t \geq 0$ – вероятность выживания в течение t лет (функция распределения кумулятивной выживаемости).

Чтобы получить оценку λ , необходимо знать только долю выживших в течение фиксированного периода времени, в случаях отсутствия потерь при последующем наблюдении $\lambda = 0$.

Пояснить вышесказанное можно на следующем примере: если параметр фиксированного времени t_0 равен 5 годам наблюдения, а доля выживших пациентов равна 0,7, то 70% пациентов выживают в течение не менее 5 лет.

Если известны доли пациентов в контрольной группе S_1 и группе лечения S_2 , которые дожили до истечения t_0 , можно определить коэффициенты риска λ_1 и λ_2 . Коэффициенты риска рассчитываются по формулам (13) [15, 20].

$$\lambda_1 = -\frac{\log(S_1)}{T_0} \text{ и } \lambda_2 = -\frac{\log(S_2)}{T_0}. \quad (13)$$

И, наоборот, зная коэффициенты риска, можно рассчитать доли пациентов S_1 и S_2 , доживших до момента t (14):

$$S_1 = \exp(-\lambda_1 t) \text{ и } S_2 = \exp(-\lambda_2 t). \quad (14)$$

Оценка коэффициента риска может быть получена на основе медианы продолжительности жизни, доли выживших после определенного периода времени наблюдения и отношения коэффициентов риска сравниваемых методов или групп исследования. HR для отношения рисков постоянных во времени в зависимости от исходных данных, условий и задач исследования аналогично (9) может иметь вид (15):

$$HR = \frac{h_2}{h_1}, \quad (15)$$

где h_1 и h_2 – величина риска для контрольной группы и группы лечения.

Тестирование гипотез в дизайнах событийных исследований

В зависимости от цели планируемого исследования и типа данных (метрических характеристик переменных) в качестве инструмента выбора параметров выживаемости⁸ применяют различные статистические методы. Основными для решения исследовательских задач по оценке событийного риска по времени наблюдения для пациентов являются методы Каплана–Мейера, Нельсона–Аалена, Кокса, логранговый тест.

Метод Каплана–Мейера применяется для определения вероятности наступления целевого события в определенный интервал времени. Основным инструментом для определения количества выживших пациентов или частоты наступления событий по времени наблюдения является цензурирование, а результатом – кривая распределения функции выживаемости. Для описания частоты событий по времени наблюдения в группах исследования используют таблицы жизни, кривые Каплана–Мейера (рис. 1), функцию выживаемости $S(t)$ и функцию кумулятивного риска, связанных отношением (6). Результаты оценки методом Каплана–Мейера могут быть представлены в виде кривой выживаемости, частоты наступления события в виде медианы или среднего значения, 95% доверительных интервалов показателей наступления

¹⁰ Бета-распределение – вероятностное распределение, описывающее случайную величину, ограниченную на интервале от 0 до 1.

¹¹ Распределение Пуассона – дискретное распределение вероятностей, которое выражает вероятность заданного числа событий, происходящих в фиксированном интервале времени. Интенсивность событий в фиксированном интервале времени обозначают λ .

событий, статистической значимости различий по показателю наступления событий в анализируемых выборках пациентов на основе критерия Вилкоксона и логранка (Мантела–Кокса) для учета различий в вероятностях события.

Кривая выживаемости (рис. 1) может применяться для описания продолжительности любых интересующих событий (процессов) [9, 10, 15, 19]. В интервале значений $[0; 1]$ на заданный момент времени (t_0) наблюдения значение $S(t)$ принимается равным 1 и в течение времени наблюдения стремится к нулю при указанном выше условии, что величина 0,5 является медианой выживаемости. Если в качестве исхода (события) будет выступать положительный ответ на лечение к некоторому моменту времени, то выживаемость $S(t)$ определяется по формуле (7). Если задачей исследования является определение числа выживших (или другого интересующего события) за период наблюдения, включающий несколько временных интервалов, необходимо применить правило умножения вероятностей в соответствии с формулой (5).

Метод Нельсона–Аалена – альтернатива методу Каплана–Мейера; может применяться для оценки кумулятивного риска, определяемого как HR, описания влияния переменных на выживаемость, в частности, на основе данных о выживших и умерших участниках исследования для оценки функции выживаемости и функции риска летального исхода. Значения, рассчитанные на основе оценок Каплана–Мейера и Нельсона–Аалена, асимптотически эквивалентны при определении одних и тех же параметров и связаны отношением (16).

$$H(t) = -\ln\{S(t)\} \quad (16)$$

и обратной функцией $S(t) = \exp\{-H(t)\}$,

где $H(t)$ – кумулятивный риск, $S(t)$ – выживаемость.

Метод Нельсона–Аалена базируется на теории случайных процессов, в частности, процессе Пуассона, описывающем независимость частоты событий в фиксированном интервале времени от числа событий, происходящих с постоянной интенсивностью в других непересекающихся интервалах времени, и подчиняется распределению Пуассона. В этом подходе для вычисления функции выживаемости и функции риска используется рекурсивное уравнение¹², которое

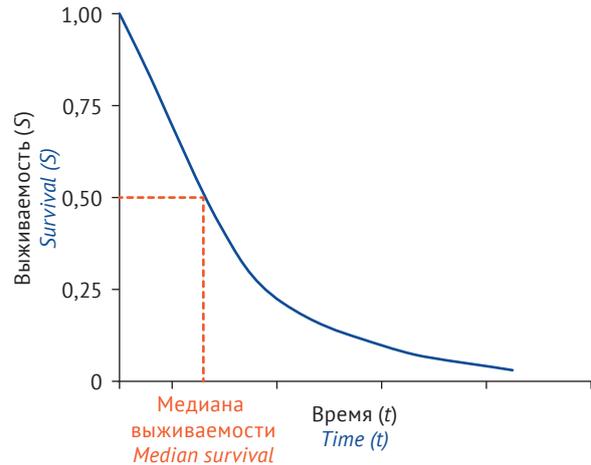


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Пример типичной кривой выживаемости

Fig. 1. An example of a typical survival curve

позволяет сравнивать степень риска для пациентов, например вероятности рецидива заболевания в какой-то момент времени у пациентов с разной степенью тяжести заболевания или альтернативными методами терапии [15, 18–19].

Метод Кокса / модель пропорциональных рисков применяется для определения влияния некоторых факторов на вероятность выживания, например при оценке эффективности ЛС или прогнозировании выживаемости пациентов. Метод базируется на предположении о пропорциональности рисков, где основным инструментом является регрессионная модель Кокса для оценки влияния факторов риска наступления события (независимые переменные – предикторы) на показатели выживаемости пациентов, выраженные как функция от времени (время наступления события – функции риска) и в соответствии с основным правилом теории Байеса (1) определяет правдоподобие наступления события. В математическом выражении риск наступления события равен предельному значению условной вероятности (правдоподобию) наступления события $P(B|A)$ в интервале времени $(t, t + d_t)$ для пациентов, находящихся в группе риска на момент времени t , деленному на длину временного интервала d_t , где функция интенсивности наступления событий $F_t = 1 - \frac{d_t}{n_t}$, и в соответствии с логикой преобразований по (2) и (3) HR может быть рассчитан по формуле (5)

¹² Рекурсивное уравнение (или рекуррентное уравнение) – линейное уравнение из последовательностей, где последовательности коэффициентов могут быть представлены в виде многочленов (или линейные рекуррентные соотношения, или линейные разностные уравнения с полиномиальными коэффициентами). Рекурсивное уравнение основывается на теории рекурсивных функций и имеет вид: $a_n = f(n, a_{n-1}, a_{n-2}, \dots, a_{n-p})$, где a_n – каждый член последовательности через p предыдущих членов, n – номер члена последовательности.

[15, 18–20]. В качестве основных параметров для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых переменных на этот риск используют логарифм отношения шансов (отношения вероятностей) и значения, объясняющие переменные (факторы). Пропорциональность рисков означает, что отношение шансов для двух сравниваемых групп не зависит от времени наблюдения, то есть влияние факторов на вероятность выживания не меняется со временем, при этом регрессия Кокса предполагает, что риск наступления события для i -го пациента имеет вид (17) [15, 18]:

$$\ln h_i = \ln h_0(t) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p, \quad (17)$$

где $h_0(t)$ – базовый риск, общий для всех пациентов; X_1, \dots, X_p – независимые переменные, предикторы; β_1, \dots, β_p – коэффициенты регрессии, отражающие влияние предикторов на функцию риска [20]. При увеличении значения X_i и фиксированных значениях остальных предикторов риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_i)$ раз и в виде экспоненциальной модели выживаемости имеет вид [12, 17]:

$$h_i(t) = \exp(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p) \quad (18)$$

и с учетом базового риска:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p). \quad (19)$$

В соответствии с описанной моделью Кокса риск наступления события прямо пропорционален времени с учетом ковариат, зависящих от времени. Метод является полупараметрическим из предположения, что все переменные линейно влияют на логарифм функции риска (8) [21–23].

Логарифмический ранговый тест (логранговый тест) применяется для оценки значимости различий между исследуемыми группами по частоте событий в определенный (фиксированный) интервал времени путем сравнения времени выживания. Логранговый критерий определяет различия между группами лечения, критерий χ -квадрат определяет p -значение при условии значения альфа, равного 0,05 [1].

Логранговый критерий для сравнения кривых выживаемости используют при следующих допущениях:

- сравниваемые выборки участников (группы) являются случайными и независимыми;
- выбывание в интервале наблюдения одинаково в обеих группах;

- функции выживаемости в сравниваемых группах связаны соотношением (20):

$$S_2(t) = [S_1(t)]^\Psi, \quad (20)$$

где Ψ – отношение случаев смертей (событий). При $\Psi = 1$ кривые выживаемости совпадают, при $\Psi < 1$ участники 2 группы выбывают позже, чем в 1 группе, при $\Psi > 1$ участники 1 группы выбывают позже, чем в 2 группе [15].

Сравнение двух распределений выживаемости посредством логрангового критерия широко используется в событийных исследованиях и считается более эффективным, чем анализ, основанный на сравнении пропорций, поскольку позволяет сравнивать выживаемость в течение всего периода времени исследования, а не только в одной или двух временных точках наблюдения за пациентами. Используемые расчеты мощности предполагают экспоненциальное распределение времени выживания участников, что часто не совпадает с данными реальных клинических исследований. Тем не менее такое предположение является приемлемым, так как логарифмический ранговый тест и тест, полученный с использованием экспоненциального распределения, имеют практически одинаковую мощность в случае, если данные распределены экспоненциально. Кроме того, при использовании модели пропорциональных рисков (метод Кокса), когда данные представлены в виде соотношения рисков в соответствии с (9) и (11) и предполагается сравнение групп с помощью логрангового теста, распределение показателей выживаемости может быть преобразовано в экспоненциальное с учетом того, что условие применимости логрангового тестирования остается неизменным при монотонных преобразованиях¹³.

Таким образом, для сравнения указанных параметров выживаемости в двух и более группах исследования в большинстве случаев применяют логранговый критерий, а для оценки влияния различных факторов (категориальных или количественных переменных) на выживаемость – регрессию пропорциональных рисков Кокса. В качестве дополнительных статистических инструментов для оценки событийных исследований может применяться и ряд других критериев (*табл. 1*) в соответствии с целями планируемого исследования и оценочной шкалой целевых параметров выживаемости (конечных точек).

¹³ Монотонное преобразование – процедура, производимая над некоторой упорядоченной совокупностью чисел таким образом, чтобы порядок их не изменился, например методом умножения или деления каждого из них на одно и то же число, возведение в степень, извлечение корня. Основано на правилах монотонной функции $f(x)$, которая может быть либо возрастающей на некотором промежутке, либо убывающей: если $x_2 > x_1$ и $f(x_2) > f(x_1)$ – возрастающая монотонная функция, а если $x_2 > x_1$ и $f(x_2) < f(x_1)$ – убывающая монотонная функция.

Таблица 1. Рекомендуемые статистические критерии для тестирования гипотез в дизайнах событийных исследований [15, 18–21]

Table 1. Recommended statistics for testing hypotheses in event-based study designs [15, 18–21]

Типы данных <i>Data types</i>	Сравнение двух независимых выборок <i>Comparison of two independent samples</i>	Сравнение более чем двух независимых выборок <i>Comparison of more than two independent samples</i>	Сравнение двух зависимых выборок* <i>Comparison of two dependent samples*</i>	Сравнение двух и более факторов воздействия в одной группе пациентов** <i>Comparison of two or more factors in one group of patients**</i>	Оценка взаимосвязи между двумя показателями / явлениями <i>Relationship between two estimated parameters/ events</i>
Количественные (нормальное распределение) <i>Quantitative (normal distribution)</i>	t-критерий Стьюдента <i>Student's t-test</i>	Дисперсионный анализ <i>Analysis of variance</i>	Парный t-критерий Стьюдента <i>Paired t-test</i>	Дисперсионный анализ повторных измерений <i>Analysis of variance with repeated measurements</i>	Линейная регрессия, корреляция или метод Блэнда–Алтмана <i>Linear regression, correlation, or Bland–Altman analysis</i>
Качественные (бинарные) <i>Categorical (binary)</i>	Критерий χ^2 <i>χ^2 test</i>	Критерий χ^2 <i>χ^2 test</i>	Критерий Мак-Нимара <i>McNemar's test</i>	Критерий Кокрена <i>Cochran's test</i>	Коэффициент сопряженности <i>Contingency coefficient</i>
Качественные (порядковые) <i>Categorical (ordinal)</i>	Критерий Манна–Уитни <i>Mann–Whitney test</i>	Критерий Крускала–Уоллиса <i>Kruskal–Wallis test</i>	Критерий Вилкоксона <i>Wilcoxon's test</i>	Критерий Фридмана <i>Friedman's test</i>	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена <i>Spearman's rank correlation coefficient</i>
Выживаемость <i>Survival</i>	Критерий Гехана–Вилкоксона <i>Gehan–Wilcoxon test</i>	Логранговый критерий (Мантела–Кокса) <i>Log-rank (Mantel–Cox) test</i>	F-критерий Кокса и логранговый критерий <i>Cox's F-test, log-rank test</i>	Регрессионные модели Кокса (экспоненциальная, нормальная, логнормальная, пропорциональных рисков) <i>Cox's (exponential, normal, lognormal, proportional hazards) regression models</i>	Регрессионные модели Кокса (экспоненциальная, нормальная, логнормальная, пропорциональных рисков) <i>Cox's (exponential, normal, lognormal, proportional hazard) regression models</i>

Таблица составлена авторами на основании данных литературы / The table was prepared by the authors using literature data

* Например, одна группа пациентов до и после лечения. ** Например, несколько видов лечения.

* E.g., one group of patients before and after treatment. ** E.g., several treatments.

Во всех вышеописанных подходах к анализу данных событийных исследований необходимо придерживаться определенного порядка оценивания, представления целевых параметров выживания и их интерпретации.

Порядок выполнения анализа данных событийного исследования включает:

- 1) сбор данных о вероятности выживания, времени наблюдения, рисках и факторах (в случае анализа методом Кокса), которые могут оказать влияние на вероятность выживания;
- 2) проверку предположения о пропорциональности рисков с помощью графических методов, например посредством сравнения кривых Каплана–Майера для каждой группы;
- 3) проведение анализа методом, соответствующим цели исследования и типу данных целевых параметров (оценочной шкалы). Например, для оценки влияния факторов риска наступления события следует использовать метод Кокса с определением коэффициентов регрессии и их значимости или логранговый критерий

для сравнения времени выживания с целью определения значимости различий между исследуемыми группами по частоте событий;

- 4) расчет 95% доверительных интервалов для целевых показателей выживаемости;
- 5) определение статистической значимости различий по показателю наступления событий в анализируемых выборках пациентов на основе критерия Вилкоксона и логранка (Мантела–Кокса);
- 6) представление 95% доверительных интервалов для отношения (6), (8) или разницы (7) показателей выживаемости групп сравнения;
- 7) интерпретацию результатов в контексте пропорциональности рисков или различий по параметрам выживаемости пациентов в группах исследования и тестовой статистики с подтверждением принятия или отклонения исследовательских гипотез нулевой H_0 или альтернативной H_1 на основе заданных клинически значимых пороговых значений. В процессе интерпретации данных рекомендуется представление графиков функций, определяемых как «выживание»

(кумулятивная функция дожития в линейных координатах), «1 – выживание» (функция «1 – функция дожития» в линейных координатах), «риск» (функция накопленного риска в линейных координатах) и «логарифм отношения показателей выживания» (кумулятивная функция дожития в логарифмических координатах). Если используются факторные переменные, указанные графики выживания строятся для каждой из исследуемых групп (или выборок).

Определение размера выборки в дизайнах событийных исследований

Выбор формулы для определения размера выборки планируемого дизайна исследования производится с учетом метрических характеристик конечных точек и методов последующего тестирования исследовательских гипотез, условий их применимости и ограничений [20, 21]. В рамках событийных исследований относительно конечных точек предполагается использование данных с нормальным или биномиальным распределением, определяемых в терминах событийного исследования как функция выживаемости, функция риска, кумулятивная доля выживших.

Исследовательская гипотеза может быть сформулирована в предположении о пропорциональных рисках, например коэффициента риска, который может быть получен на основе отношения медиан времени, долей целевых событий (смертность) или долей выживших до определенной (заданной) временной точки t [15].

Тестирование на основе нулевой (H_0) и альтернативной (H_1) гипотез о равенстве медианного времени выживания имеет вид: $H_0: M_T = M_C$ против $H_1: M_T \neq M_C$, где M_T и M_C – медианное время выживания для группы лечения и контрольной группы соответственно. В соответствии с предположением о пропорциональном риске гипотеза эквивалентности будет следующей: $H_0: \theta=1$ против $H_1: \theta \neq 1$, где θ – коэффициент риска = $(M_T/M_C)^y$, где y – распределение Вейбулла. Размер выборки для планируемого исследования может быть рассчитан по формуле (21). Чем выше коэффициент риска при фиксированном значении y , тем меньше размер выборки участников исследования.

$$N = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(\ln(M_T/M_C))^2}, \quad (21)$$

где N – размер выборки. $z_{\alpha/2}$ и z_{β} – соответствующие значения стандартного нормального распределения.

Гипотеза о не меньшей эффективности может быть представлена в виде: $H_0: HR \geq HR_0$ против $H_1: HR < HR_0$, где HR_0 – максимальное значение коэффициента рисков, которое позволяет сделать вывод о не меньшей эффективности (эквивалентности). При нулевой гипотезе $H_0: HR=1$. Для заданной границы не меньшей эффективности $HR_0 > 1$ (максимальный коэффициент клинической незначимости) для отношения рисков постоянных во времени в соответствии с формулой (15).

Оценка коэффициента риска (HR) может быть получена исходя из значений медианы продолжительности жизни, коэффициента риска или доли выживших после определенного периода времени наблюдения. При расчете общего размера выборки могут быть использованы данные о числе событий или пациентов в зависимости от условий и задач исследования.

Пример. Если в качестве конечной точки предполагается получить данные с биномиальным распределением, то размер выборки может быть рассчитан на основе доли пациентов с интересующими исследователя целевыми событиями по формуле (22):

$$N = \frac{2d_k}{2 - S_1 - S_2}, \quad (22)$$

где S_1 и S_2 – коэффициенты выживаемости двух групп, d_k – число целевых событий, N – общий объем выборки, который поровну делится между группами 1 и 2, то есть $N/2$.

Выражение (22) в преобразованном виде может использоваться для определения ожидаемого числа событий, которое рассчитывается на основе данных по количеству выживших, полученных в предыдущих исследованиях (или из данных литературы):

$$d_k = \frac{N(1 - S_1) + N(1 - S_2)}{2}. \quad (23)$$

Процедура статистического планирования в части определения выборочной совокупности в этом случае включает:

- 1) определение границы принятия решения (пороговой величины) на основе заданной функции распределения и альфа-значения;
- 2) определение параметра смещения относительно пороговой величины и заданном значении мощности;
- 3) расчет числа событий для каждой группы d_k в соответствии с выражением (23);

4) расчет размера выборки N по формуле (22) исходя из количества событий, рассчитанного по формуле (23).

Пример 2. Для дизайнов, основанных на сравнении кривых выживаемости двух групп пациентов посредством логрангового критерия [6–12], нулевую гипотезу формулируют в виде «в обеих группах выживаемость одинаковая» и учитывают ряд условий:

- две сравниваемые выборки независимы и случайны;
- выбывание в обеих выборках одинаково;
- функции выживаемости связаны соотношением (9), которое можно оценить как $\Psi = \frac{\ln S_2(t)}{\ln S_1(t)}$,

где $S_1(t)$ и $S_2(t)$ выживаемость в 1-й и 2-й группах в определенный период времени наблюдения t . Число целевых событий (например, смертей или рецидивов) предварительно рассчитывают по формуле (24):

$$d = (z_\alpha + z_{1-\beta})^2 \left(\frac{1 + \Psi}{1 - \Psi} \right)^2, \quad (24)$$

где Ψ – отношение целевых событий (смертей или рецидивов), z_α и $z_{1-\beta}$ – соответствующие значения стандартного нормального распределения [1].

Размер выборки участников для каждой из групп исследования может определяться по формуле (25):

$$N = \frac{d}{2 - S_1(t) - S_2(t)}. \quad (25)$$

Пусть при новом лечении выживаемость пациентов должна повыситься с 30 до 60% ($S_1=30\%$, $S_2=60\%$). Тестирование для установления значимости различий с вероятностью 80% ($z_{1-\beta}=z_{0,80}=0,84$)

планируется при уровне значимости 0,05 ($z_\alpha=z_{0,05}=1,96$), отношение целевых событий составит: $\Psi = \frac{\ln S_2(t)}{\ln S_1(t)} = \frac{\ln 0,6}{\ln 0,3} = 0,425$. Число целевых

событий составит $d = (1,96 + 0,84)^2 \left(\frac{1 + 0,425}{1 - 0,425} \right)^2 = 48,1$; тогда размер выборки для каждой из групп исследования составит $N = \frac{48,1}{2 - 0,3 - 0,6} = 43,7 \approx 44$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка эффективности медицинских вмешательств в долгосрочной перспективе и рисков, связанных с испытанием новых ЛС, в частности с выявлением нежелательных исходов в последующий после лечения период наблюдения на основе метода анализа выживаемости, позволяет скорректировать признание полезности исследуемого вмешательства как эквивалентной, так и превосходящей полезности, установленной в краткосрочном КИ.

Представленные статистические модели, критерии и термины анализа выживаемости могут использоваться при разработке дизайнов КИ, направленных на оценку продолжительности времени наступления ожидаемого события икумулятивного риска во время длительного лечения и после применения ЛС.

Формулы расчета, включающие временные параметры оценки, обеспечивают корректность процедуры определения размера выборки участников для долгосрочных клинических исследований и согласуются с принципами, рекомендуемыми Коллегией Евразийской экономической комиссии для проведения качественного исследования с надлежащей оценкой соотношения «польза–риск» применения ЛС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шредер ОВ, Горячев ДВ, Меркулов ВА. Основные принципы расчета необходимой численности участников клинических исследований. Часть 1. Общие подходы (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):338–50. Shreder OV, Goryachev DV, Merkulov VA. Basic principles for calculating the required number of participants in clinical trials. Part 1. Common approaches (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):338–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-338-350>
2. Thabane L. *Sample size determination in clinical trials*. HRM-733 Class Notes. Hamilton: St. Joseph's Healthcare; 2004.
3. Matthews JN. *An introduction to randomized controlled clinical trials*. New York: Chapman & Hall; 2006. <https://doi.org/10.1201/9781420011302>
4. Lindley DV. A statistical paradox. *Biometrika*. 1957;44:187–92. <https://doi.org/10.1093/biomet/44.1-2.187>
5. Gittins J, Pezeshk H. A behavioral Bayes method for determining the size of a clinical trial. *Ther Innov Regul Sci*. 2000;34:355–63. <https://doi.org/10.1177/009286150003400204>
6. Gittins J, Pezeshk H. How large should a clinical trial be? *J R Stat Soc Ser D Stat*. 2000;49(2):177–87. <https://doi.org/10.1111/1467-9884.00228>
7. O'Hagan A, Stevens JW, Campbell MJ. Assurance in clinical trial design. *Pharm Stat*. 2005;4(3):187–201. <https://doi.org/10.1002/pst.175>
8. Шредер ОВ, Бунятыан НД, Горячев ДВ, Сябаев РД, Енгальчева ГН, Кузнецова АД, Косенко ВВ. Математическое прогнозирование эффективности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(3):315–30. Shreder OV, Bunyatyan ND, Goryachev DV, Subaev RD,

- Engalycheva GN, Kuznetsova AD, Kosenko VV. Mathematical prediction of the efficacy of medicinal products in preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):315–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-315-330>
9. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. *Sample size tables for clinical studies*. Malden, MA: Blackwell Science; 2008. <https://doi.org/10.1002/9781444300710.ch3>
10. Chow SC, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. *Sample size calculations in clinical research*. New York: Marcel Dekker; 2017. <https://doi.org/10.1080/24754269.2017.1398000>
11. Gordon Lan KK, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70(3):659–63. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.3.659>
12. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979;35(3):549–56. PMID: 497341
13. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*. 1977;64(2):191–9. <https://doi.org/10.1093/biomet/64.2.191>
14. Reboussin DM, DeMets DL, Kim K, Gordon Lan KK. Computations for group sequential boundaries using the Lan–DeMets spending function method. *Control Clin Trials*. 2000;21(3):190–207. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(00\)00057-X](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(00)00057-X)
15. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1998. Glantz S. *Medico-biological statistics*. Moscow: Praktika; 1998 (In Russ.).
16. Зулкарнаев АБ. Особенности анализа выживаемости на примере пациентов в «листе ожидания» трансплантации почки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):215–22. Zulkarnaev AB. Features of survival analysis on patients on the “waiting list” for kidney transplantation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(2):215–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-215-222>
17. Мотренко АП. Оценка необходимого объема выборки пациентов при прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Машинное обучение и анализ данных*. 2012;1(3):354–66. Motrenko AP. Estimation of the necessary patient sample size in predicting cardiovascular diseases. *Journal of Machine Learning and Data Analysis*. 2012;1(3):354–66 (In Russ.). EDN: OXWKKF
18. Куликов СМ, Паровичникова ЕН, Савченко ВГ. Анализ выживаемости или событийный анализ: типовые ошибки ретроспективного метода. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010;3(2):176–83. Kulikov SM, Parovichnikova EN, Savchenko VG. Survival or time-to-event analysis: Common pitfalls of retrospective approach. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2010;3(2):176–83 (In Russ.). EDN: MWJXMB
19. Jiang Z, Wang L, Li C, Xia J, Jia H. A practical simulation method to calculate sample size of group sequential trials for time-to-event data under exponential and Weibull distribution. *PLoS One*. 2012;7(9):e44013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044013>
20. Lachin JM, Foulkes MA. Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification. *Biometrics*. 1986;42(3):507–19. PMID: 3567285
21. Шулика ЮЕ. Анализ выживаемости авторитарных режимов в рентно-сырьевых экономиках: возможности и ограничения модели пропорциональных рисков. *Вестник Пермского университета. Политология*. 2018;12(4):122–39. Shulika YuE. Survival analysis for authoritarian regimes in resource rent economies: Possibilities and limitations of the proportional hazards model. *Bulletin of Perm University. Political Science*. 2018;12(4):122–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.17072/2218-1067-2018-4-122-139>
22. Hsieh FY, Lavori PW. Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with non-binary covariates. *Control Clin Trials*. 2000;21(6):552–60. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(00\)00104-5](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(00)00104-5)
23. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional hazards regression model. *Biometrics*. 1983;39(2):499–503. PMID: 6354290

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.В. Шредер – разработка концепции, написание и редактирование текста рукописи; Д.В. Горячев – критический пересмотр текста рукописи; В.А. Меркулов – разработка концепции серии обзоров.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Olga V. Shreder conceptualised the study, drafted and edited the manuscript. Dmitry V. Goryachev critically revised the manuscript. Vadim A. Merkulov expanded the study concept to a series of reviews.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шредер Ольга Васильевна, канд. биол. наук / Olga V. Shreder, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7926-6033>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор / Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 28.10.2024

После доработки 04.12.2024

Принята к публикации 04.12.2024

Received 28 October 2024

Revised 4 December 2024

Accepted 4 December 2024