# СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

## Программное обеспечение

Статистический анализ будет проводиться с помощью пакета R (версии не ниже 3.6) с использованием специализированного программного обеспечения Rstudio.

## Представление данных

Все количественные показатели будут представлены в виде следующих параметров описательной статистики:

* Количество наблюдений;
* Среднее арифметическое;
* 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего;
* Стандартное отклонение;
* Медиана;
* Межквартильный размах;
* Минимальное значение;
* Максимальное значение.

Все порядковые, и качественные показатели будут представлены в виде следующих параметров описательной статистики:

* Абсолютная частота (количество наблюдений);
* Относительная частота (в процентах).

Все выполненные виды статистического анализа будут идентичны в отношении исследуемого препарата и в группе препарата сравнения. Сопутствующие заболевания и НЯ будут кодироваться с использованием словаря терминов MedDRA текущей версии.

## Демографические и иные исходные данные

Все данные, полученные в группах до начала применения исследуемого препарата или препарата сравнения (демографические данные, лабораторные данные, данные инструментальных и физикальных методов обследования, показатели жизнедеятельности и т. п.) будут сравниваться с целью определения сопоставимости групп для анализа. Для сравнения количественных данных планируется использовать стандартные параметрические критерии: Z-критерий для независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Сравнение частот показателей между группами лечения будет проводиться с помощью критерия χ2 Пирсона.

В случае, если какие-либо из исходных данных выявят существенную несопоставимость исследовательских групп (статистически и клинически значимые различия в демографических и других исходных данных между группами), будет дополнительно проведен анализ параметров эффективности и безопасности вместе с первичным плановым анализом с использованием многофакторной статистики (линейная или логистическая регрессия в зависимости от типа исследуемого параметра) с поправкой на исходный(ые) показатель(и), по которым группы исходно различались.

## Анализ первичной конечной точки эффективности

Для проверки основной гипотезы исследования в качестве первичной конечной точки выбрано среднее время от появления симптомов ОРВИ (в днях) до улучшения состояния пациента. Критерии улучшения:

* температура тела ≤37,5°С в течение 24 часов (без последующего повышения в течение периода наблюдения);
* отсутствие симптомов ОРВИ / наличие симптомов ОРВИ по шкале Symptoms Severity Scale[[1]](#footnote-0) ≤ 3 баллов.

Для оценки превосходства препарата предполагается использование стандартного асимптотического Z-критерия для разности средних для обеспечения наибольшей мощности в связи с большими размерами выборок. Для анализа размера эффекта планируется построение одностороннего 97.5% доверительного интервала для разницы в средних (двустороннего 95% ДИ) с последующим сравнением его правой границы с границей превосходства (один день).

## Анализ вторичных конечных точек

В исследовании выбраны следующие вторичные конечные точки:

1. Время до снижения температуры тела (температура в подмышечной впадине ≤ 37,5°С в течение 24 часов, без последующего повышения в течение периода наблюдения).
2. Время до облегчения гриппоподобных неспецифических симптомов (отсутствие гриппоподобных неспецифических симптомов/наличие одного легкого гриппоподобного неспецифического симптома).
3. Время до облегчения респираторных симптомов (отсутствие респираторных симптомов/наличие одного легкого респираторного симптома).
4. Количество случаев развития осложнений и (или) ухудшения течения заболевания по данным осмотра / телефонного контакта с пациентом.
5. Динамика лабораторных показателей в течение периода наблюдения (Визит 1, Визит 5): абсолютное количество лейкоцитов и субпопуляций, относительный процент субпопуляций, СОЭ, СРБ.

При анализе вторичных конечных точек будут использованы следующие методы:

* сравнение временных переменных будет производиться с помощью асимптотического Z-критерия для разности средних;
* сравнение частотных переменных будет производиться с помощью критерия хи-квадрат с расчетом отношения шансов;
* сравнение динамики лабораторных показателей будет производиться с помощью two-way Repeated-Measures ANOVA, где в качестве независимых переменных будет группа и номер визита.

При описании всех оцениваемых величин, будут представлены как *p*-значения, так и точечные оценки с соответствующими 95% доверительными интервалами.

## Анализ параметров безопасности

Оценка безопасности будет включать в себя определение общего количества, частоты и степени тяжести:

1. Нежелательных явлений (НЯ), независимо от их взаимосвязи с лечением;
2. НЯ, связанных или возможно связанных с применением препарата;
3. НЯ, требующих прекращения терапии.

Неблагоприятные события будут закодированы с помощью номенклатуры MedDRA в последней версии. Они будут представлены предпочтительным термином (PT) и классом системного органа (SOC).

Для представления результатов будут использованы методы описательной статистики. Сравнение частоты новых случаев НЯ в исследуемых группах будет проводиться с использованием точного критерия Фишера или критерия χ2 Пирсона в зависимости от количества наблюдений в одной ячейке (<5 или ≥5).

Изменения результатов лабораторных исследований с течением времени и частота патологических отклонений результатов исследований от нормы (исходя из референсных значений лабораторий исследовательских центров) будут обобщены по группам, а также будет проведено сравнение между группами с помощью соответствующих тестов для количественных и качественных данных.

## Промежуточный анализ данных

Промежуточный анализ данных не планируется в настоящем исследовании

## Расчет объема выборки

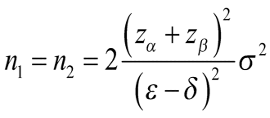
Статистической целью настоящего исследования является доказательство превосходства препарата **Эргоферон®** над плацебо.

Для оценки превосходства препарата предполагается использование стандартного асимптотического Z-критерия для разности средних для обеспечения наибольшей мощности в связи с большими размерами выборок.

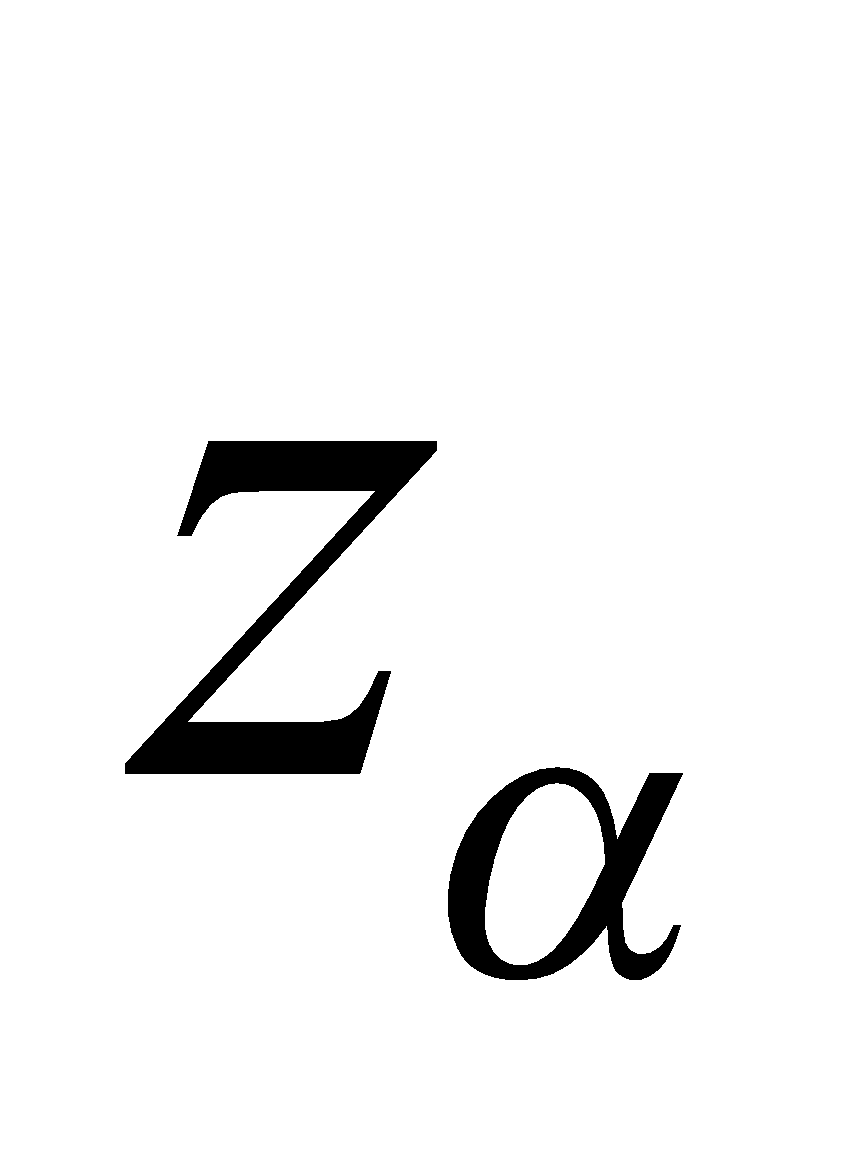
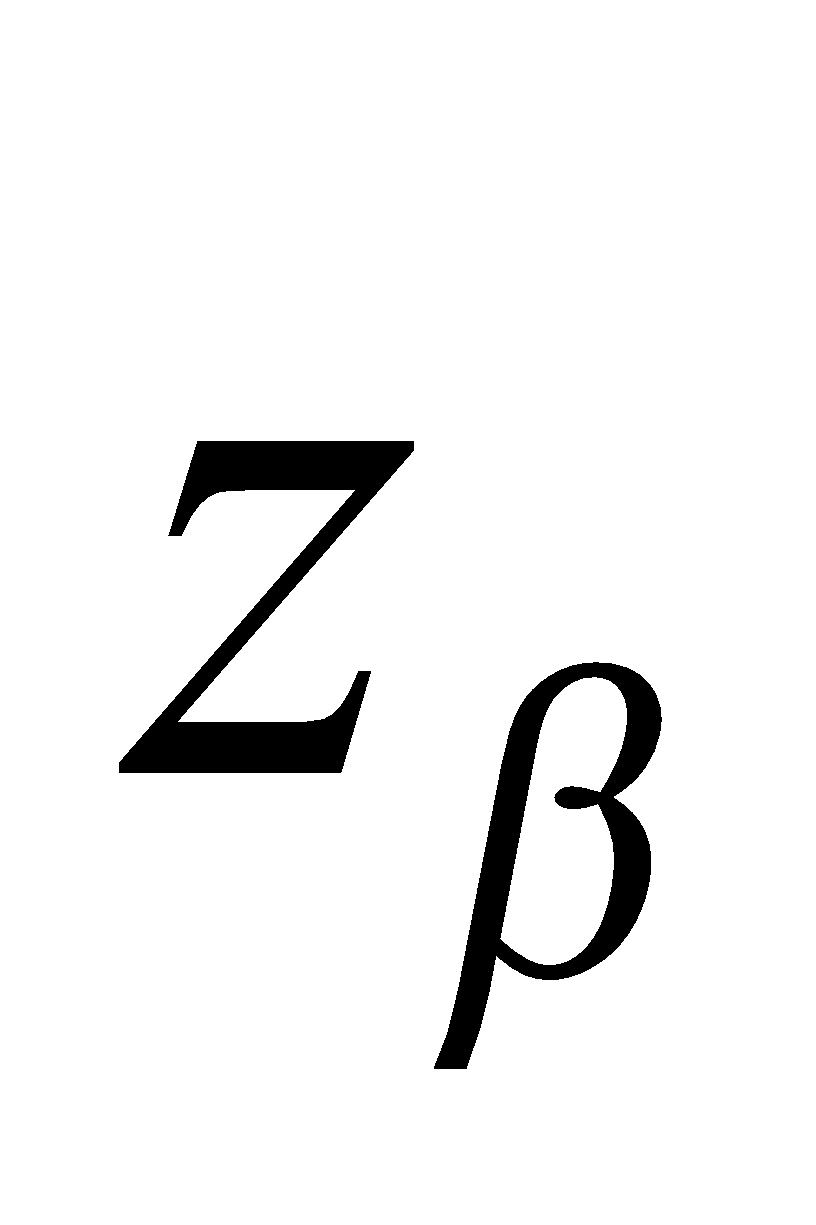
В качестве исходных параметров были взяты следующие значения:

* Из работы [1] следует, что уменьшение времени до облегчения всех симптомов ОРВИ для препарата **Эргоферон®** составляет в среднем 4.5 дня, а в группе плацебо 5.2 дня. Было принято априорное предположение о различной эффективности сравниваемых препаратов, .
* Граница превосходства день (время для облегчения всех симптомов ОРВИ), клинически значимой разницей решено считать разницу между **Эргоферон®** и плацебо в 1 день.
* Из данных работ [1] также следует, что стандартное отклонение для времени облегчения всех симптомов ОРВИ в дняхдля**Эргоферон®** и дляплацебо.
* Вероятность ошибки I рода: 0.025, мощность: 80%.
* Основная статистическая гипотеза при использовании одностороннего ДИ:

Была использована стандартная формула для оценки объема выборки из работы [2].



Здесь:

*n*1 и *n*2 – количества пациентов в 1 и 2 группах;  и  – квантили стандартного нормального распределения. При расчете по формуле было использовано округление вверх до ближайшего целого.

Таким образом, получено, что минимально необходимый объем выборки для проведения исследования равен 1354 (по 677 пациенту в каждую группу). С учетом 25% выбываемости, объем выборки составит 1694 пациента (по 847 пациентов в каждую группу).

## Список литературы

1. Geppe, N. A., Blokhin, B. M., Shamsheva, O. V., Abdrakhmanova, S. T., Alikhanova, K. A., & Myrzabekova, G. T. Efficacy and Safety of Ergoferon in Children from 6 Months to 6 Years Old with Acute Respiratory Viral Infections in Contemporary Outpatient Practice: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. Canadian respiratory journal, 2021.
2. Chow S, Shao J, Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2008.

## Применяемый уровень значимости клинического исследования

Все статистические тесты в настоящем исследовании будут проводиться при 95% уровне доверия (пороговое значение *p* для подтверждения статистической значимости – 0.05).

## Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

В ходе мониторинговых визитов в клинический центр специалисты по клиническим исследованиям (мониторы), уполномоченные спонсором, проведут анализ ИРК субъектов исследования на предмет отсутствия в них необходимых данных. В случае отсутствия данных в ИРК и наличия соответствующей информации в первичной документации, будут сформулированы запросы к исследователям и предписания по устранению несоответствий.

Менеджеры по контролю и обработке данных при проверке базы данных результатов исследования проведут анализ на предмет наличия сомнительных, пропущенных и не подлежащих анализу данных, по результатам которого могут быть также сформулированы запросы к исследователям. Исследователи, по возможности, устранят выявленные ошибки в ИРК и проинформируют об этом главного исследователя и уполномоченных представителей спонсора. Если выявленные ошибки в данных будет невозможно устранить после завершения участия пациентов в исследовании, в ходе статистического анализа данных будет проводиться анализ чувствительности результирующих параметров к наличию сомнительных данных.

Информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представлена в финальном отчете о клиническом исследовании. Для всех видов конечных точек и иных параметров анализ будет проведен только на фактически доступной информации, без восполнения данных методами предсказательной статистики (т.н. imputation).

## Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

Все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в поправке к протоколу и/или финальном отчете об исследовании (в последнем случае, план статистического анализа, разрабатываемый до начала проведения финального статистического анализа, должен содержать список данных отклонений с обоснованием причин для отклонения от статистического плана по протоколу).

## Исследуемые популяции

Для проведения анализа будут использованы следующие популяции добровольцев:

* Популяция всех включенных пациентов (intention-to-treat, ITT): все рандомизированные субъекты, применившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата/плацебо и завершившие хотя бы один визит оценки параметров эффективности.
* Популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol, PP): все рандомизированные субъекты, которые завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом (закончили предписанный период лечения и наблюдения без существенных отклонений от протокола).
* Популяция безопасности (TS): все рандомизированные субъекты,  применившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата/плацебо. В отличие от популяции ITT, популяция TS будет анализироваться в зависимости от фактически полученного, а не назначенного лечения (в случае, если будут выявлены отличия между назначенным и фактически полученным лечением).

1. Проводилась оценка 4 гриппоподобных неспецифических симптомов (снижение активности/слабость, плохой аппетит/отказ от еды, болезненный внешний вид и нарушение сна) и 6 симптомов из носа/горла/грудной клетки (насморк, заложенность носа/заложенность носа, чихание, охриплость голоса, боль в горле и кашель) по 4-балльной шкале (0 = отсутствие симптома, 1 = легкий симптом, 2 = умеренный симптом и 3 = тяжелый симптом). Максимальный балл - 30. [↑](#footnote-ref-0)