# СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

## Программное обеспечение

Статистический анализ будет проводиться с помощью пакета R (версия 4.3.1) 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;
* Коэффициент вариации;
* 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: *t*-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Сравнение частот показателей между группами лечения будет проводиться с помощью критерия χ2 Пирсона или точного критерия Фишера.

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 количество приливов в течение 24 часов. Для анализа данной конечной точки планируется построение одностороннего 97.5% доверительного интервала для разницы в средних (двустороннего 95% ДИ). Критерий превосходства определяется условием, при котором нижняя граница 97.5% доверительного интервала для разности средних превышает пороговое значение в 2 прилива в течение 24 часов по сравнению с плацебо. Сравнение групп планируется проводить с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

## Анализ вторичных конечных точек

В исследовании выбраны следующие вторичные конечные точки:

1. Общая длительность периодов приливов в течение 24-х часов (в минутах).

2. Доля случаев, в которых снижение суммы баллов по опроснику Куппермана составило 25% и более по сравнению с исходной суммой баллов на визите 1.

3. Снижение среднесуточного систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями в мм рт.ст.

При анализе вторичных конечных точек будут использованы следующие методы:

* сравнение частотных переменных будет производиться с помощью критерия хи-квадрат с расчетом отношения шансов;
* сравнение величин, относящихся к различным шкалам (баллы по шкале Куппермана) и сравнению длительности будет осуществляться с помощью *t*-теста.

При описании всех оцениваемых величин, будут представлены как *p*-значения, так и точечные оценки с соответствующими доверительными интервалами: односторонний 97.5% для п.1 и п. 3 и 95% для п. 2.

## 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 центральной лаборатории) будут обобщены по группам, а также будет проведено сравнение между группами с помощью соответствующих тестов для количественных и качественных данных.

Данные по безопасности будут анализироваться с использованием методов, обозначенных для применения оценки данных по эффективности.

## Промежуточный анализ данных

Промежуточный анализ данных не планируется в настоящем исследовании

## Расчет объема выборки

Статистической целью настоящего исследования является доказательство превосходства.

Для оценки превосходства препарата используем односторонний t-тест.

В качестве исходных параметров были взяты следующие значения:

* И работы [1] следует, что уменьшение приливов в сутки составляет от 3.42 до 4.2 (среднее значение 4)
* Граница не меньшей эффективности δ = -2.
* Из данных работ [1] также следует, что стандартное отклонение для снижения по количества приливов в сутки вне зависимости от возраста и группы (T/R) составляет приблизительно от 2.38 до 2.58 (среднее σ = 2.4).
* Односторонняя величина ошибки I рода (α) составляет 0.025; мощность: 80%.
* Основная статистическая гипотеза при использовании одностороннего ДИ:

H0: μT - μR ≥ δ

H1: μT - μR < δ

Используем функцию epi.sssupc из пакета epiR (версия 2.0.67) в статистической программе R (версия 4.3.1) для оценки объема выборки. Учтем, что для δ < 0 и меняем местами treat и control для получения правильного. Далее представлен код

epi.sssupc(  
 treat = 6,  
 control = 2,  
 sigma = 2.4,  
 delta = 2,  
 n = NA,  
 r = 1,  
 alpha = 0.025,  
 power = 0.8  
 )

## n.total n.treat n.control delta power  
 ## 1 46 23 23 2 0.8

Таким образом, получено, что минимально необходимый объем выборки для проведения исследования равен 46 (по 23 пациенту в каждую группу). С учетом 10% выбываемости, объем выборки составит 52 пациента (по 26 пациенту в каждую группу).

## Список литературы

1. Abbaspoor, Zahra. (2011). Effect of Vitex agnus-castus on Menopausal Early Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized, Double Blind, Placebo – Controlled Study. British Journal of Medicine and Medical Research. 1. 132-140. 10.9734/BJMMR/2011/163.
2. Wetzel, W. (2007). Alternative and complementary therapy. In: Lowdermilk DL, Perry SE, eds. Maternity and Women's Health. Philadelphia, PA, Mosby Elsevier, 85.
3. Keenan, N.L., Mark, S., Fugh-Berman, A., Browne, D., Kaczmarczyk, J., Hunter C. (2003). Severity of menopausal symptoms and use of both conventional and complementary/alternative therapies. Menopause,10, 507-515.
4. Newton, K.M., Buist, D.S., Keenan, N.L., Anderson, L.A., LaCroix, A.Z. (2002). Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. Obstet Gynecol., 100, 18-25.

## Применяемый уровень значимости клинического исследования

В зависимости от проверяемой гипотезы будут проводиться тесты при 97,5% уровне доверия для односторонних тестов, 95% - для двусторонних (пороговое значение *p* для подтверждения статистической значимости – 0,025 и 0.05 соответственно).

## 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/препарата сравнения и завершившие хотя бы один визит оценки параметров безопасности. 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).