

ОТЧЕТ

о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу

«Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование безопасности и превосходящей эффективности препарата Метронидазол 1 %+Адапален 0,1 % гель для наружного применения производства XXXXXXX и препарата Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1 % производства Лаборатории Галдерма, Франция при лечении пациентов с угревой сыпью легкой и средней степени тяжести, в том числе при наличии комедонов, папул и пустул»

Наименование исследуемого лекарственного препарата	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXXXXX
Изучаемое показание к применению:	лечение пациентов с угревой сыпью легкой и средней степени тяжести, в том числе при наличии комедонов, папул и пустул
Спонсор исследования:	ООО SPONSOR (Россия)
Идентификационный № протокола:	123456
Фаза клинической разработки:	III фаза
Дата начала исследования:	включение первого пациента □ - XXXXXXX
Дата окончания исследования:	окончание исследования последним пациентом - XXXXXXX
Главные исследователи:	1. XXXXXXX, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части XXXXXXX. 2. XXXXXXX, к.м.н., главный врач XXXXXXX. 3. XXXXXXX, к.м.н., главный вр□ч XXXXXXX.
Дата составления отчета:	XXXXXXX

Данное клиническое исследование проводилось в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и этическими нормами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Данный отчет является собственностью ООО SPONSOR. Информация, содержащаяся в отчете, является строго конфиденциальной и не может быть передана другим лицам без предварительного письменного согласия ООО SPONSOR.

2 СИНОПСИС ИССЛЕДОВАНИЯ

(содержимое из примера изъято)

3 СОДЕРЖАНИЕ

2	СИНОПСИС ИССЛЕДОВАНИЯ	2
3	СОДЕРЖАНИЕ	3
4	ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ.....	14
5	ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ.....	15
6	ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ	16
7	ВВЕДЕНИЕ.....	17
8	ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	18
9	ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	19
9.1	ОБЩИЙ ДИЗАЙН И ПЛАН-ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	19
9.1.1	Дизайн и графическая схема исследования	19
9.1.2	Описание визитов	19
9.1.3	Описание процедур исследования	19
9.1.4	Программы проведения исследования в исследовательских центрах. Соблюдение графика визитов.....	19
9.2	ОБОСНОВАНИЕ ДИЗАЙНА ИССЛЕДОВАНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫБОРА КОНТРОЛЬНЫХ ГРУПП	20
9.3	ВЫБОР ИЗУЧАЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ	20
9.4	ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	20
9.4.1	Назначенное лечение.....	20
9.4.2	Описание применяемых лекарственных препаратов.....	21
9.4.3	Метод распределения пациентов по группам.....	21
9.4.4	Выбор доз для изучения	21
9.4.5	Выбор доз, времени и интервала приема препарата для каждого пациента	22
9.4.6	Маскировка данных.....	22
9.4.7	Запрещенные к применению лекарственные препараты.....	22

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

9.4.8	Сопутствующая терапия основного заболевания.....	22
9.4.9	Лечение сопутствующих заболеваний	22
9.4.10	Меры по обеспечению соблюдения режима лечения.....	22
9.4.11	Описание процедуры замены пациентов, выбывших из исследования. Последующее наблюдение за пациентами, исключенными из исследования	22
9.5	ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ	23
9.5.1	Оцениваемые показатели эффективности и безопасности	23
9.5.2	Соответствие измерений	26
9.5.3	Первичные и вторичные показатели эффективности	26
9.5.4	Измерение концентрации лекарства.....	27
9.6	ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ДАННЫХ.....	28
9.6.1	Меры, принятые в исследовательских центрах или централизованно в целях обеспечения использования стандартной терминологии и сбора точных, последовательных, полных и достоверных данных	28
9.6.2	Методы контроля соблюдения субъектами процедур исследования.	28
9.6.3	Межлабораторные методы стандартизации и процедуры обеспечения качества	28
9.6.4	Документирование клинической части исследования в исследовательских центрах.....	28
9.6.5	Использование центральной лаборатории	28
9.6.6	Централизованная расшифровка ЭКГ	29
9.6.7	Независимый внутренний или внешний аудит.....	29
9.7	ПРЕДУСМОТРЕННЫЕ ПРОТОКОЛОМ СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ.....	30
9.7.1	Статистический план и план анализа	30
9.7.1.1	Принятый уровень статистической значимости	30
9.7.1.2	Цели статистического анализа.....	30

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

9.7.1.3	План статистического анализа.....	31
9.7.1.4	Проверяемые статистические гипотезы. Используемые статистические методы и программы	33
9.7.1.5	Описательная статистика.....	37
9.7.1.6	Субъекты статистического анализа.....	37
9.7.1.7	Отбор субъектов для анализа	38
9.7.2	Определение размера выборки	38
9.8	ИЗМЕНЕНИЯ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ В ЗАПЛАНИРОВАННОМ АНАЛИЗЕ	38
10	ИНФОРМАЦИЯ О СУБЪЕКТАХ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
10.1	РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СУБЪЕКТОВ ПО ГРУППАМ	39
10.2	ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОТОКОЛА	41
11	ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ	42
11.1	ДАННЫЕ, ПОДЛЕЖАЩИЕ АНАЛИЗУ.....	42
11.2	ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	42
11.3	ИЗМЕРЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ	52
11.4	РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СВОДНЫЕ ТАБЛИЦЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СВЕДЕНИЙ О ПАЦИЕНТАХ.....	53
11.4.1	Анализ эффективности	53
11.4.1.1	Анализ частоты положительного клинического ответа на терапию (на основе оценок по GAGS) в группах сравнения.....	53
11.4.1.2	Анализ изменений в оценке качества жизни пациентов на фоне лечения сравниваемыми препаратами	61
11.4.1.3	Анализ времени нормализации качества жизни пациентов (достижения состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ) на фоне лечения сравниваемыми препаратами	63
11.4.2	Статистические (аналитические) результаты	66

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

11.4.2.1	Поправки на ковариаты	66
11.4.2.2	Обращение с данными выбывших субъектов исследования или отсутствующими данными	66
11.4.2.3	Промежуточный анализ и мониторинг данных.....	67
11.4.2.4	Многоцентровые исследования	67
11.4.2.5	Множественные сравнения (множественность).....	68
11.4.2.6	Использование подгруппы пациентов, у которых показана эффективность	69
11.4.2.7	Исследования эквивалентности с активным контролем	69
11.4.2.8	Изучение подгрупп	69
11.4.2.9	Сводные таблицы данных индивидуальных эффектов	69
11.4.2.10	Зависимость между дозой препарата, его концентрацией и эффектом	70
11.4.2.11	Лекарственные взаимодействия и влияние сопутствующих заболеваний	70
11.4.2.12	Представление данных по каждому пациенту	70
11.5	ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	71
12	ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ	73
12.1	СТЕПЕНЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ	73
12.1.1	Длительность воздействия	73
12.1.2	Доза	74
12.1.3	Концентрация лекарственного препарата.....	75
12.2	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ	76
12.2.1	Краткое резюме по нежелательным явлениям.....	76
12.2.2	Описание нежелательных явлений	76
12.2.3	Анализ нежелательных явлений	78
12.2.4	Список нежелательных явлений по пациентам.....	83

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

12.3	ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, ПРОЧИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ДРУГИЕ ЗНАЧИМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ.....	83
12.3.1	Список летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений.....	83
12.3.1.1	Летальные исходы.....	83
12.3.1.2	Прочие серьезные нежелательные явления.....	83
12.3.1.3	Другие значимые нежелательные явления	83
12.3.2	Описание летальных исходов, прочих СНЯ и других значимых нежелательных явлений.....	83
12.3.3	Анализ летальных исходов, прочих СНЯ и других значимых нежелательных явлений.....	83
12.3.4	Пациенты, которые досрочно прекратили участие в исследовании вследствие НЯ	84
12.4	ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	84
12.4.1	Список индивидуальных результатов лабораторных анализов по пациентам и отклонения от результатов нормальных значений	84
12.4.2	Оценка каждого лабораторного параметра.....	84
12.5	ОСНОВНЫЕ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО ОСМОТРА И ДРУГИЕ ЖИЗНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ	103
12.5.1	Физикальный осмотр	103
12.5.2	Основные жизненно важные показатели.....	103
12.6	ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ.....	104
12.7	ОЦЕНКА МЕСТНОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПО ДАННЫМ ДНЕВНИКОВ ПАЦИЕНТОВ	104
12.8	ЗАКЛЮЧЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ	107
13	ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
14	ТАБЛИЦЫ, РИСУНКИ, ГРАФИКИ, НА КОТОРЫЕ ДАНЫ ССЫЛКИ, НО КОТОРЫЕ НЕ ВОШЛИ В ТЕКСТ ОТЧЕТА	110

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

14.1	ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (СВОДНЫЕ РИСУНКИ, ТАБЛИЦЫ)	110
14.1.1	Исходное распределение индивидуальных значений отдельных показателей (тест на близость к нормальному закону распределения) на скрининге	110
14.2	ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ (СВОДНЫЕ РИСУНКИ, ТАБЛИЦЫ).....	112
14.2.1	Распределение индивидуальных значений балла по GAGS (тест на близость к нормальному закону распределения).....	112
14.2.2	Результаты непараметрического дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA) по оценке влияния фактора «визит» на оценку клинических проявлений угревой сыпи по GAGS.....	113
14.2.3	Результаты множественного (парного) сравнения балла по шкале GAGS на различных визитах (<i>p</i> -значения согласно <i>post hoc</i> теста Немея)	114
14.2.4	Распределение индивидуальных значений времени нормализации качества жизни пациента согласно ДИКЖ (тест на близость к нормальному закону распределения)	115
14.3	ДАННЫЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ (СВОДНЫЕ РИСУНКИ, ТАБЛИЦЫ).....	116
14.3.1	Распределение показателей степени воздействия адапалена (тест на близость к нормальному закону распределения).....	116
14.3.2	Статистический анализ индивидуальных клинических оценок показателей общего анализа крови пациентов в процессе исследования.....	118
14.3.3	Статистический анализ индивидуальных клинических оценок показателей биохимического анализа крови пациентов в процессе исследования .	124
14.3.4	Статистический анализ индивидуальных клинических оценок показателей общего анализа мочи пациентов в процессе исследования	131
14.3.5	Динамика основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования	137
14.3.6	Статистический анализ индивидуальных клинических оценок основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования	139
14.3.6.1	Систолическое артериальное давление	139
14.3.6.2	Диастолическое артериальное давление.....	140

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

14.3.6.3	Частота сердечных сокращений.....	141
14.3.6.4	Частота дыхательных движений	142
14.3.6.5	Температура тела.....	143
14.3.7	Статистический анализ выраженности побочных эффектов в рамках оценки местной переносимости	144
14.3.7.1	Покраснение.....	145
14.3.7.2	Шелушение	146
14.3.7.3	Сухость.....	147
14.3.7.4	Ссаднение/жжение	148
15	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149
16	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	153
16.1	ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ	156
16.1.1	Протокол и поправки к протоколу	156
16.1.2	Образец индивидуальной регистрационной карты.....	156
16.1.3	Перечень ЭСО (НЭК), образцы письменной информации для пациентов и формы информированного согласия.....	156
16.1.3.1	Выписки из протоколов заседания независимых этических комитетов	156
16.1.3.2	Информационный листок пациента с формой информированного согласия	156
16.1.4	Перечень и характеристики исследователей.....	157
16.1.4.1	Резюме главных исследователей.....	157
16.1.4.2	Резюме со-исследователей.....	157
16.1.4.3	Распределение обязанностей исследователей.....	158
16.1.4.4	Резюме биостатистика	159
16.1.5	Подписи главных исследователей и разработчика отчета	168
16.1.6	Перечни кодов пациентов, получавших препараты разных серий ..	170

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

16.1.7	Схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и назначенное лечение).....	170
16.1.8	Отчет об аудите и сертификаты аудиторов	175
16.1.9	Документация по статистическим методам	176
16.1.9.1	Сведения об используемом специальном программном обеспечении	176
16.1.9.2	Проверяемые статистические гипотезы и применяемые статистические методы	177
16.1.10	Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества	181
16.1.10.1	Референсные значения лабораторных показателей	181
16.1.11	Публикации, базирующиеся на данном исследовании	182
16.1.12	Важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете	182
16.1.13	Брошюра исследователя	182
16.1.14	Проект инструкции по медицинскому применению исследуемого препарата	182
16.1.15	Инструкция по медицинскому применению препарата сравнения (с изменениями)	183
16.1.16	Сертификат анализа исследуемого препарата	183
16.1.17	Документы на препарат сравнения	183
16.1.18	Акты приема-передачи исследуемых препаратов	183
16.1.19	Журналы (акты) финального учета и возврата исследуемых препаратов	183
16.1.20	Разрешение на проведение клинического исследования	185
16.2	ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО СУБЪЕКТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ	186
16.2.1	Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования.	186
16.2.2	Отклонения от протокола	186
16.2.3	Пациенты, которых исключили из анализа эффективности	186

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

16.2.4	Демографические данные и другие исходные характеристики пациентов	187
16.2.4.1	Индивидуальные демографические и антропометрические данные	187
16.2.4.2	Обобщенные данные результатов физикального осмотра пациентов на скрининге	191
16.2.4.3	Индивидуальные данные объективного обследования на скрининге	191
16.2.4.4	Обобщенные данные аллергологического анамнеза пациентов на скрининге	191
16.2.4.5	Обобщенные данные результатов теста на беременность	191
16.2.4.6	Обобщенные данные результатов теста на пары алкоголя в выдыхаемом воздухе на скрининге.....	192
16.2.4.7	Обобщенные данные результатов теста на злоупотребление лекарственными препаратами и прием наркотиков на скрининге.....	192
16.2.4.8	Индивидуальные данные о хронических сопутствующих и перенесенных заболеваниях, операциях, травмах	192
16.2.4.9	Индивидуальные данные анамнеза основного заболевания ...	192
16.2.4.10	Индивидуальные данные медикаментозного анамнеза - предшествующая терапия основного заболевания	192
16.2.4.11	Индивидуальные данные медикаментозного анамнеза - терапия сопутствующих заболеваний	192
16.2.4.12	Индивидуальные данные исходной оценки клинических проявлений угревой сыпи по GAGS на скрининге	192
16.2.4.13	Индивидуальные данные оценок исходной оценки качества жизни по ДИКЖ на скрининге.....	193
16.2.5	Соблюдение режима лечения («комплаенс»)	193
16.2.6	Данные об индивидуальной эффективности	194

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

16.2.6.1	Индивидуальные значения оценок клинического проявления угревой сыпи (по GAGS)	194
16.2.6.2	Индивидуальные данные о наличии клинической ремиссии (регресса клинических проявлений на 75-90%) и клинического излечения (регресса более 90% проявлений от исходного уровня).....	194
16.2.6.3	Индивидуальные данные об оценке пациентами качества жизни по ДИКЖ (данные дневников)	194
16.2.6.4	Индивидуальные данные о времени нормализации качества жизни пациентов (достижения состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ)	195
16.2.7	Перечень нежелательных явлений (по каждому субъекту)	196
16.2.8	Перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований пациентов	197
16.2.8.1	Индивидуальные результаты общего анализа крови и их клиническая оценка (начало)	198
16.2.8.2	Индивидуальные результаты общего анализа крови и их клиническая оценка (продолжение - лейкоцитарная формула)	198
16.2.8.3	Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (начало)	199
16.2.8.4	Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их клиническая оценка (продолжение)	199
16.2.8.5	Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (начало)	200
16.2.8.6	Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их клиническая оценка (продолжение – микроскопия осадка).....	200
16.2.8.7	Индивидуальные результаты гормонального исследования женщин на скрининге	201
16.2.8.8	Комментарии клинициста по отклонениям индивидуальных значений лабораторных показателей от референсных диапазонов	201

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

16.2.9	Обобщенные результаты физикального осмотра пациентов в процессе исследования	202
16.2.10	Индивидуальные значения основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования и их клиническая оценка	203
16.2.11	Индивидуальные результаты регистрации жалоб пациентов в процессе исследования	204
16.2.12	Индивидуальные данные оценок местной переносимости (по дневникам пациентов).....	204
16.2.13	Индивидуальные данные объективного обследования пациентов в процессе исследования	204
16.3	ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ	205
16.3.1	ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений	205
16.3.2	Другие ИРК, представленные на рассмотрение	205
16.4	ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО КАЖДОМУ СУБЪЕКТУ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	206
16.4.1	График прохождения пациентами этапов исследования (график визитов)	206
16.4.2	Журналы скрининга/включения пациентов	207
16.4.3	Индивидуальные данные о примененной дозе сравниваемых препаратов	207
16.4.4	Индивидуальные данные об изменениях в терапии сопутствующих заболеваний	207
16.4.5	Индивидуальные данные о распределении сравниваемых препаратов по пациентам	208

4 ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ

В настоящем отчете о клиническом исследовании применяют следующие сокращения и определения:

(содержимое из примера изъято)

5 ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

(содержимое из примера изъято)

6 ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

(содержимое из примера изъято)

7 ВВЕДЕНИЕ

(содержимое из примера изъято)

8 ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

(содержимое из примера изъято)

9 ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1 ОБЩИЙ ДИЗАЙН И ПЛАН-ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1.1 Дизайн и графическая схема исследования

(содержимое из примера изъято)

9.1.2 Описание визитов

(содержимое из примера изъято)

9.1.3 Описание процедур исследования

(содержимое из примера изъято)

9.1.4 Программы проведения исследования в исследовательских центрах. Соблюдение графика визитов

Началом исследования в соответствии с протоколом считалось включение в исследование первого пациента, т.е. 22.01.18 г.

На основании пункта 3.1 статьи 40 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» руководитель лечебного учреждения, на базе которого проводилось исследования, сообщил об этом в Минздрав России.

Программа исследования в каждом исследовательском центре (Таблица 9.1) предусматривала проведение осмотров пациентов с периодичностью, заданной протоколом.

Таблица 9.1 - Обобщенные данные о длительности программ исследования в центрах

Исследовательский центр	Количество пациентов	Начало (первый визит)	Окончание (последний визит)	Скорость* набора пациентов, чел./мес.	Продолжительность, дней
1	40	22.01.18	04.07.18	6,0	164
2	32	08.02.18	10.07.18	4,7	153
3	60	29.01.18	25.05.18	17,0	117
Всего	132	22.01.18	10.07.18	19,3	170

* относительно даты получения разрешения

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

Индивидуальные графики визитов пациентов составлялись по мере их включения в исследование с учетом праздничных дней. Для каждого пациента, участвовавшего в настоящем клиническом исследовании, исследователем был установлен индивидуальный график визитов, предусматривающий следующую периодичность визитов:

- визит 2 – рандомизация и первый день лечения (не позднее чем через 2 суток после скрининга);
- визит 3 – (28 ± 2) -й день лечения;
- визит 4 – (56 ± 2) -й день лечения;
- визит 5 – на (84 ± 2) -й день лечения.

Подробную информацию о датах визитов каждого пациента см. приложение 16.4.1.

Индивидуальный график визитов большинства пациентов (94%) соответствовал требованиям протокола (Таблица 9.2). Отклонения от графика визита 5 зафиксированы (см. приложение 16.2.2).

Таблица 9.2 - Обобщенные данные о соблюдении пациентами графика визитов

Визит:		1	2	3	4	5
День с начала лечения	по протоколу	-2...0	1	26...30	54...58	82...86
	фактически	0	1	26...29	54...58	80...88

9.2 ОБОСНОВАНИЕ ДИЗАЙНА ИССЛЕДОВАНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫБОРА КОНТРОЛЬНЫХ ГРУПП

(содержимое из примера изъято)

9.3 ВЫБОР ИЗУЧАЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

(содержимое из примера изъято)

9.4 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

9.4.1 Назначенное лечение

(содержимое из примера изъято)

9.4.2 Описание применяемых лекарственных препаратов

(содержимое из примера изъято)

9.4.3 Метод распределения пациентов по группам

Пациенты были распределены на две группы:

- основную (был назначен исследуемый препарат);
- контрольную (был назначен препарат сравнения).

Распределение пациентов, отвечающих критериям включения/невключения, в основную и контрольную группы осуществлялось в соотношении 1:1 на визите 2 методом динамической рандомизации со стратификацией. Для этого использовалась специальная компьютерная программа, предоставленная контрактной исследовательской организацией. Стратификация осуществлялась на основании шкалы *Global Acne Grading System*, пола и возраста пациента по мере прохождения субъектами скрининга. Исследователи по телефону сообщали представителю контрактной исследовательской организации: скрининговый номер субъекта, его возраст, пол и тяжесть заболевания (балл по *GAGS*), а представитель контрактной исследовательской организации, введя эти данные в компьютерную программу, сообщал рандомизационный номер и наименование лекарственного препарата (тестируемый или референтный), который следует назначить субъекту. Исследователь фиксировал назначение в первичной документации, журнале рандомизации и в ИРК. Для повышения надежности информация дублировалась по электронной почте. Присвоенный рандомизационный номер фиксировался в плане рандомизации и не менялся в процессе исследования.

Выдача препарата пациенту осуществлялась согласно плану рандомизации (приложение 16.1.7). Нарушений плана рандомизации не было.

Так как исследование было открытым, процедура раскрытия рандомизационных номеров не требовалась.

Набор пациентов был закрыт единовременно при включении в исследование последнего рандомизированного пациента.

9.4.4 Выбор доз для изучения

(содержимое из примера изъято)

9.4.5 Выбор доз, времени и интервала приема препарата для каждого пациента

(содержимое из примера изъято)

9.4.6 Маскировка данных

Клиническое исследование было открытым. Поэтому маскировка не применялась.

9.4.7 Запрещенные к применению лекарственные препараты

(содержимое из примера изъято)

9.4.8 Сопутствующая терапия основного заболевания

(содержимое из примера изъято)

9.4.9 Лечение сопутствующих заболеваний

(содержимое из примера изъято)

9.4.10 Меры по обеспечению соблюдения режима лечения

(содержимое из примера изъято)

9.4.11 Описание процедуры замены пациентов, выбывших из исследования. Последующее наблюдение за пациентами, исключенными из исследования

(содержимое из примера изъято)

9.5 ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

9.5.1 Оцениваемые показатели эффективности и безопасности

Перечень регистрируемых показателей был определен протоколом и в ходе исследования не менялся.

Для оценки соответствия пациентов критериям включения/невключения анализировались и регистрировались следующие индивидуальные демографические и другие исходные характеристики пациентов:

- пол, возраст;
- рост, масса тела;
- медицинский и медикаментозный анамнез;
- результаты физикального осмотра с оценкой основных жизненно-важных показателей (систолического и диастолического АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела);
- результаты теста на беременность (для женщин);
- показатели, характеризующие исходное состояние пациентов на начало исследования и клиническую картину заболевания (длительность заболевания, наследственная предрасположенность, нарушение менструальной функции, зависимость активности кожного процесса от фазы менструального цикла, наличие заболеваний репродуктивной системы у родственников, наличие заболеваний эндокринной системы у родственников, сопутствующие хронические заболевания в настоящее время, отягощенный аллергологический анамнез, непереносимость лекарств, оценка выраженности и распространенности угревой болезни по GAGS в баллах, степень тяжести угревой сыпи по классификации GAGS, оценка качества жизни в баллах по ДИКЖ).

Регистрация перечисленных выше параметров проводилась на скрининге. Цель анализа этих параметров – проверить сопоставимость основной и контрольной групп на начало лечения. Результаты сравнения представлены в подразделе 11.2 настоящего отчета.

Для оценки эффективности терапии анализировались и регистрировались следующие индивидуальные данные:

- оценка выраженности и распространенности угревой болезни по GAGS в баллах;

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

- оценка регресса клинических проявлений угревой сыпи по GAGS относительно исходного уровня в % и наличие положительного клинического ответа на терапию;
- оценка качества жизни в баллах по Дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ);
- время нормализации качества жизни согласно ДИКЖ;
- изменения в сопутствующей терапии.

Регистрация перечисленных выше параметров проводилась посредством ведения пациентами дневников и по результатам объективного обследования пациентов во время их визитов в центр. Цель анализа этих параметров – доказать превосходство исследуемой терапии по первичному показателю эффективности и сопоставимость групп лечения по вторичным показателям эффективности (перечень показателей представлен далее в пункте 9.5.3 настоящего отчета). Результаты анализа показателей эффективности описаны в пункте 11.4.1 настоящего отчета.

Для оценки безопасности и переносимости анализировались и регистрировались следующие индивидуальные данные:

- нежелательные явления;
- изменения в данных физикального осмотра по сравнению со скринингом;
- результаты регистрации основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела);
- результаты общего анализа крови;
- результаты биохимического анализа крови;
- результаты общего анализа мочи;
- оценка переносимости препарата на основании дневника пациента;
- количество использованных и возвращенных пациентом упаковок назначенного препарата.

Регистрация перечисленных выше параметров проводилась исследователями по результатам опроса пациентов, результатам лабораторного и объективного обследования пациентов во время их визитов в центр. Цель анализа этих параметров – доказать сопоставимость основной и контрольной групп по:

- степени воздействия ЛП на пациентов;
- динамике показателей лабораторного обследования (общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи), основных жизненно

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела), данных физикального осмотра;

- доле пациентов (%), у которых возникли НЯ/СНЯ;
- доле пациентов (%), у которых возникли ожидаемые нежелательные реакции;
- доле пациентов (%), прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ;
- суммарному баллу, характеризующему субъективную оценку пациентом местной переносимости назначенного препарата в своем дневнике.

В соответствии с протоколом препарат характеризуется как безопасный, если в ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, которые, по мнению исследователя, могли быть связаны с приемом исследуемого препарата.

Способы получения данных о нежелательных явлениях:

- добровольное сообщение;
- прицельный опрос;
- использование алгоритма Наранжо для оценки связи НЯ с применением препарата;
- клиническая оценка результатов лабораторных анализов, результатов измерения основных жизненно важных показателей;
- заполнение стандартных форм извещений о НЯ/СНЯ.

Для стандартизации и сравнения результатов лабораторных исследований в связи с различными референсными диапазонами, использовавшими в центрах, применялся подход, основанный на клинической оценке каждого результата анализов (норма, клинически не значимое отклонение, клинически значимое отклонение, НЯ) и сравнении частот категорий клинической оценки (в динамике и между группами лечения). Результаты сравнения групп лечения по параметрам безопасности представлены в подразделе 12.4 настоящего отчета.

В целях регистрации необходимых для исследования параметров эффективности и безопасности проколом было предусмотрено периодическое проведение соответствующих процедур (мероприятий). Состав основных процедур исследования на каждом визите представлен ниже (Таблица 9.3).

Таблица 9.3 - Список основных процедур исследования и периодичность их проведения
(таблица из примера изъята)

9.5.2 Соответствие измерений

Оценки эффективности и безопасности были стандартными, то есть являлись общепринятыми, признанно надежными, точными и значимыми (способными различать эффективные и неэффективные препараты). Рассмотренных, но отклоненных альтернатив не было.

В качестве конечной точки исследования суррогатная конечная точка (лабораторные показания, физикальное измерение или признак, не являющийся прямым показателем клинического результата) не использовались.

9.5.3 Первичные и вторичные показатели эффективности

Первичная конечная точка: положительный клинический ответ на 84±2 день лечения - клиническое излечение (регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня) или клиническая ремиссия (регресс клинических проявлений на 75-90%¹) на основании шкалы GAGS (*Global Acne Grading System*).

Вид сравнения по первичному показателю эффективности – исследование превосходящей эффективности (*Superiority*-тест).

Вторичные конечные точки и показатели эффективности:

- Положительный клинический ответ на 28±2 день лечения - клиническое излечение (регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня) или клиническая ремиссия (регресс клинических проявлений на 75-90%) на основании шкалы GAGS.
- Положительный клинический ответ на 56±2 день лечения - клиническое излечение (регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня) или клиническая ремиссия (регресс клинических проявлений на 75-90%) на основании шкалы GAGS.
- Время (в днях от первого применения препарата) достижения состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно Дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ)². Оценка проводилась исследователем на основе записей в дневнике субъекта, опроса и объективного обследования.

¹ Здесь и далее регресс 90% клинических проявлений не входит в клиническую ремиссию (считается клиническим излечением)

² The Dermatology Life Quality Index (DLQI)

9.5.4 Измерение концентрации лекарства

Не применимо.

9.6 ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ДАННЫХ

9.6.1 Меры, принятые в исследовательских центрах или централизованно в целях обеспечения использования стандартной терминологии и сбора точных, последовательных, полных и достоверных данных

(содержимое из примера изъято)

9.6.2 Методы контроля соблюдения субъектами процедур исследования

(содержимое из примера изъято)

9.6.3 Межлабораторные методы стандартизации и процедуры обеспечения качества

Клинико-диагностические лаборатории, участвовавшие в исследовании, анализировали пробы крови и мочи пациентов в соответствии со своими стандартными операционными процедурами и принятыми в лаборатории референсными диапазонами. С целью минимизации систематических ошибок (смещений), неизбежно возникающих в связи с различными референсными диапазонами, принятыми в исследовательских центрах, в рамках статистической обработки (при межгрупповом сравнении и оценке наличия динамики) применялась следующая методика стандартизации результатов лабораторных анализов - статистически анализировались не абсолютные значения параметров безопасности, а их клинические оценки, которые инвариантны к различиям в единицах измерения и различиям в референсных диапазонах.

9.6.4 Документирование клинической части исследования в исследовательских центрах

(содержимое из примера изъято)

9.6.5 Использование центральной лаборатории

(содержимое из примера изъято)

9.6.6 Централизованная расшифровка ЭКГ

(содержимое из примера изъято)

9.6.7 Независимый внутренний или внешний аудит

(содержимое из примера изъято)

9.7 ПРЕДУСМОТРЕННЫЕ ПРОТОКОЛОМ СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

9.7.1 Статистический план и план анализа

9.7.1.1 Принятый уровень статистической значимости

В данном исследовании в соответствии с протоколом при проверке статистических гипотез использовался традиционный уровень значимости $\alpha=0,05$ для двусторонних тестов, т.е. различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

9.7.1.2 Цели статистического анализа

Основными целями статистического анализа являлись:

1. Продемонстрировать то, что все пациенты были отобраны в соответствии с критериями включения/невключения, заданными протоколом.
2. Продемонстрировать то, что все запланированные протоколом процедуры обследования выполнены для каждого пациента в полном объеме.
3. Оценить соблюдение пациентами графика визитов.
4. Проверить комплаентность пациентов.
5. Провести статистическое сравнение индивидуальных значений первичного показателя эффективности и продемонстрировать выполнение или невыполнение критерия превосходства (*Superiority*-тест) исследуемой терапии над контрольной терапией.
6. Провести статистическое сравнение индивидуальных значений вторичных показателей эффективности и продемонстрировать отсутствие или наличие статистически значимых различий между сравниваемыми терапиями по этим показателям.
7. Провести статистическое сравнение основной и контрольной групп по частоте и степени тяжести зарегистрированных НЯ (если были).
8. Статистически обосновать вывод о том, что исследуемая и контрольная терапия одинаково не повлияли (или одинаково повлияли) на результаты физикального осмотра, лабораторных анализов, регистрации витальных функций.

9.7.1.3 План статистического анализа

Статистический анализ результатов исследования условно состоял из четырех последовательно выполняемых этапов обработки данных:

1. Проверка полноты и корректности данных, переданных статистику в виде электронных таблиц.
2. Статистический анализ результатов скрининга пациентов.
3. Статистический анализ данных, связанных с оценкой эффективности.
4. Статистический анализ данных, связанных с оценкой безопасности.

Проверка данных, предоставленных статистику в электронных таблицах, на полноту и корректность проводилась до начала статистического анализа. Для этого по каждому параметру, подлежащему анализу, использовались алгоритмы стандартной фильтрации, имеющиеся в *Microsoft® Excel* (отбор данных по возможным диапазонам значений показателя). Применявшиеся для проверки возможные (вероятные) диапазоны значений лабораторных показателей и витальных функций представлены в [52]. При выходе показателя за пределы возможного (вероятного) диапазона данное измерение считалось сомнительным и подлежало уточнению или подтверждению исследователем. В противном случае, сомнительные данные квалифицировались как не подлежащие анализу и из выборки исключались (таких случаев не было).

В процессе наблюдения за субъектами (пациентами) имела место динамика (то есть состояние субъектов менялось более чем два раза). В настоящем исследовании было предусмотрено пять этапов наблюдения субъектов (Таблица 9.4). Поэтому описание и сравнение групп пациентов проводилось несколько раз (для заданных моментов времени) в рамках конкретных задач сравнения.

Таблица 9.4 - Этапы наблюдения субъектов статистического анализа

Скринингов ый визит (визит 1)	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
	День лечения			
	1-й	(28±2)-й	(56±2)-й	(84±2)-й
Номер этапа наблюдения				
1	2	3	4	5

Структура статистического эксперимента в данном случае представлена ниже (Рисунок 9.1).

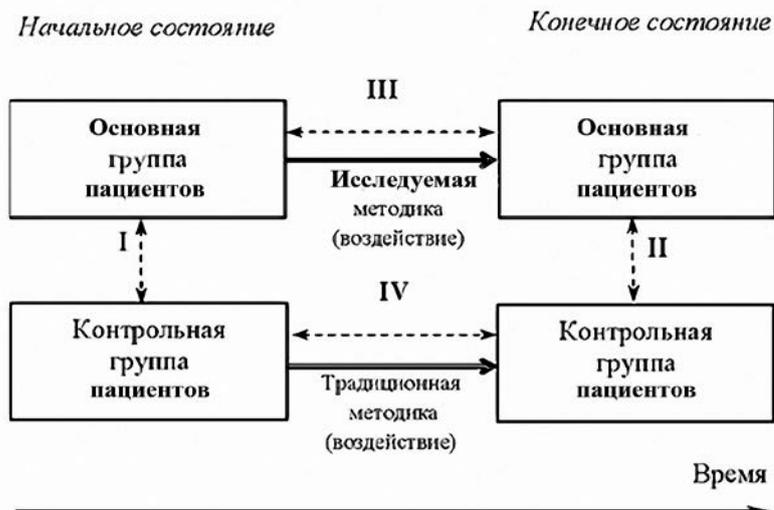


Рисунок 9.1 – Структура статистического эксперимента

В интересах сравнения терапий по каждому интересующему показателю применительно к каждому этапу наблюдения³ необходимо было сформировать по 2 выборки (одна - для основной группы, другая – для контрольной) – сравнения типа I и II на рисунке выше. Для анализа динамики показателей формировались связанные выборки (от двух до пяти) – сравнения типа III и IV.

Для статистического анализа результатов скрининга и анализа данных, связанных с оценкой эффективности и безопасности, применялся следующий план:

1. Задается перечень показателей, подлежащих статистическому анализу.
2. По каждому из показателей выявляется вид данных (бинарные, категориальные, порядковые и т.п.), к которому он относится.
3. При необходимости формируются группы показателей, подлежащих совместному анализу.
4. Исходя из требований протокола исследования, задается уровень статистической значимости.
5. Для количественных данных, измеряемых в интервальной шкале, проверяется гипотеза о нормальном законе распределения.
6. Для количественных данных в зависимости от результатов проверки гипотезы о нормальном законе распределения применяется соответствующая описательная (дескриптивная) статистика.

³ Если на этапе наблюдения регистрация этого показателя была предусмотрена протоколом

Применительно к каждому показателю или группе одновременно анализируемых показателей выполняются следующие действия:

1. Формулируется частная задача статистического исследования в виде статистической гипотезы.
2. Выбирается статистический тест, подходящий для проверки этой статистической гипотезы.
3. Определяется область допустимых значений, критическая область, а также критическое значение статистического критерия.
4. Вычисляется фактическое значение статистического критерия и проверяется испытуемая гипотеза на основе сравнения фактического и критического значения критерия, и в зависимости от результатов проверки гипотеза принимается либо не принимается.

9.7.1.4 Проверяемые статистические гипотезы. Используемые статистические методы и программы

Сравнение показателей клинической картины проводилось для выявления статистически значимого различия (или отсутствия различия) оценок эффективности лечения заболевания и параметров безопасности. В зависимости от показателя проверялись те или иные статистические гипотезы (приложение 16.1.9.2).

Известно, что возможность применения параметрических методов статистики, являющихся наиболее мощными, обусловлена нормальным законом распределения анализируемых данных (признаков) в популяции [3,8,9]. Какие-либо основания утверждать, что анализируемые данные в популяции имеют или не имеют нормальный закон, априорно отсутствуют, и единственным источником информации о распределении признака является выборка. Поэтому был принят широко используемый в исследовательской практике подход, заключающийся в том, что оценка нормальности распределения того или иного признака в популяции осуществляется по данным выборки достаточного объема ($n > 30$). Тест на близость закона распределения к нормальному проводился с помощью теста Шапиро – Уилка (*Shapiro-Wilk's W test*).

По данным, представленным в ИРК, получилось, что для всех анализируемых показателей, измеряемых в интервальной шкале, гипотеза о нормальности их закона распределения отклоняется при $p < 0,05$ – см. Приложения 14.1.1 и 14.2.1. Нормализация данных с помощью преобразования Бокса–Кокса [21-24] не увенчалась успехом.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Поэтому при статистической обработке данных настоящего клинического исследования применялись непараметрические методы:

- *U*-критерий Манна–Уитни (*Mann-Whitney U-test*) для сравнения двух независимых количественных или порядковых выборок;
- *T*-критерий Вилкоксона (*Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs*) для сравнения двух связанных количественных или порядковых выборок с учетом связей;
- критерий Хи-квадрат Пирсона (*Pearson chi-square test*) для сравнения нескольких пропорций (таблиц $M \times N$) в случае допустимости применения этого критерия⁴ либо критерий Фримана–Холтона (*Fisher-Freeman-Halton test*) в противном случае;
- критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (*Yates*) для сравнения двух пропорций (таблиц 2×2) или двух бинарных выборок в случае допустимости применения этого критерия либо точный критерий Фишера (*Fisher's exact test*) в противном случае;
- однофакторный дисперсионный анализ Фридмана (*Friedman ANOVA*) для сравнения нескольких связанных количественных или порядковых выборок при полном заполнении блоков данных либо критерий Дурбина (*Durbin test*) при неполном заполнении блока данных;
- тест Неменьи (*Nemenyi procedure, Nemenyi-Damico-Wolfe-Dunn test*) для попарного сравнения нескольких зависимых количественных или порядковых выборок (при множественном сравнении в случае выявления статистически значимых различий по данным дисперсионного анализа Фридмана);
- тест Конновера (*Conover's procedure*) для попарного сравнения нескольких зависимых количественных или порядковых выборок (при множественном сравнении в случае выявления статистически значимых различий по данным критерия Дурбина);
- однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (*Kruskal-Wallis ANOVA*) для сравнения нескольких независимых количественных или порядковых выборок;
- критерий Данна (*Bonferroni-Dunn post hoc test*) для попарного сравнения нескольких независимых количественных или порядковых выборок (при

⁴ Корректность применения критерия Хи-квадрат проверялась с использованием специального теста - диагностики Симонов–Цай [15]

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

множественном сравнении в случае выявления статистически значимых различий по данным дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса);

- критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля (*Cochran-Mantel-Haenszel test*) для сравнения нескольких таблиц сопряженности 2x2.

Для проверки гипотез о значимости статистической связи между отдельными показателями применялся корреляционный анализ. В частности, оценивались: точечно-бисериальный коэффициент корреляции (для анализа связи типа корреляция между частотой положительного клинического ответа на терапию и исходной тяжестью заболевания, оцениваемой баллом по GAGS) и τ -коэффициент Кендалла (для анализа связи типа корреляция между временем нормализации качества жизни и исходной тяжестью заболевания, оцениваемой баллом по GAGS).

Различия между сравниваемыми терапиями по времени наступления события «достижение состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ», анализировали с помощью методов анализа выживаемости (*Survival Analysis*): метода Каплана–Мейера (*Kaplan-Meier method*), критерия Кокса–Мантеля (*Cox-Mantel Test*), регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (*Cox Proportional Hazards Models*) учитывающих наличие в выборке цензурированных наблюдений.

Для сравнения исследуемой и контрольной терапии по первичному показателю эффективности (по доле пациентов с клиническим эффектом на (84±2)-й день лечения) проверялись следующие гипотезы:

1. Нулевая гипотеза (H_0): разница значений первичного показателя эффективности в основной и контрольной группе на (84±2)-й день лечения меньше нуля или в математическом выражении

$$H_0: d_T - d_R < 0$$

2. Альтернативная гипотеза (H_1): разница значений первичного показателя эффективности в основной и контрольной группе на (84±2)-й день лечения не меньше нуля или в математическом выражении

$$H_1: d_T - d_R \geq 0$$

где d_T , d_R – доли пациентов (в %) с положительным клиническим ответом в основной и контрольной группах соответственно.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Для доказательства того, что исследуемая терапия по эффективности превосходит контрольную терапию (*Superiority*-тест), рассчитывались двусторонние 95% доверительные интервалы различий между терапиями.

Вывод о наличии *Superiority* делался либо по верхней границе двустороннего 95% ДИ для случая «чем ниже значение показателя, тем лучше»⁵ (Рисунок 9.2), либо по нижней границе для случая «чем выше значение показателя, тем лучше»⁶, что в обоих случаях эквивалентно использованию одностороннего 97,5% ДИ. При этом для того, чтобы имело место *Superiority*, выбранная граница должна быть: в первом случае строго меньше нуля, а во втором случае - строго больше нуля.

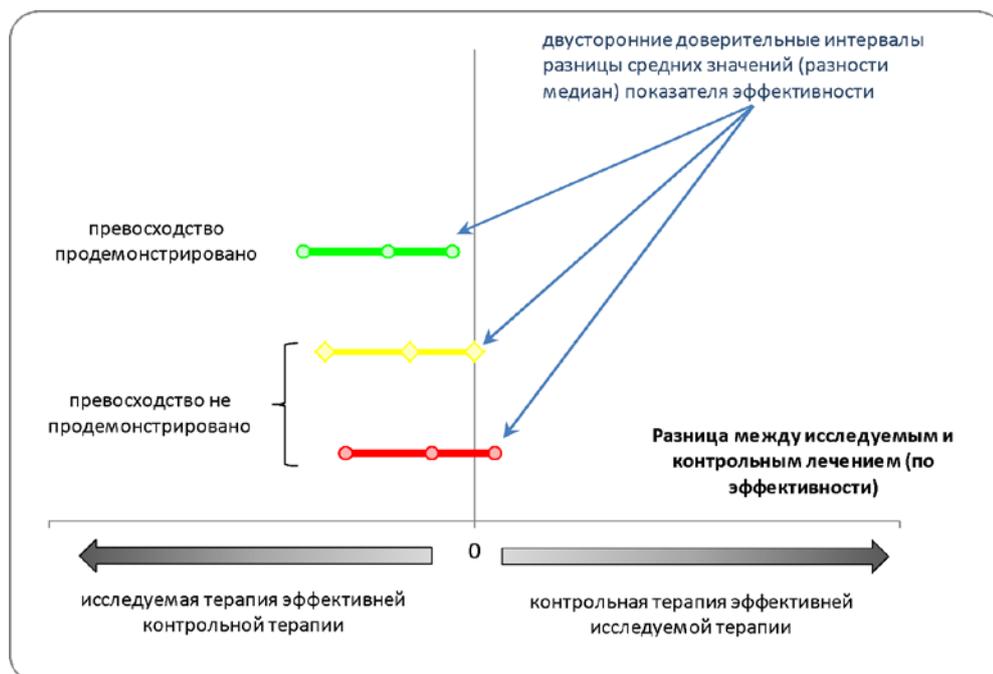


Рисунок 9.2 – Демонстрация превосходства исследуемого лечения с использованием доверительных интервалов (аналог диаграммы, представленной в руководстве ЕМА [47])

Расчет двустороннего доверительного интервала разницы между основной и контрольной группами в доле пациентов с положительным клиническим ответом осуществлялся методом Ньюкомба-Вильсона (*Newcombe-Wilson*) [56].

Расчет доверительных интервалов частоты положительного клинического ответа на терапию у анализируемой группы пациентов (отдельно в основной и отдельно в контрольной) осуществлялся по методу Уилсона (*Wilson*) [53], который не только

⁵ Для разницы баллов по *GAGS*

⁶ Для разницы частоты положительного клинического ответа на терапию

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

позволяет оценить доверительные интервалы для очень малых и очень больших частот, но и применим для малого числа наблюдений [54].

Для расчета ДИ разности медиан значений показателей эффективности, измеряемых в количественной или порядковой шкале (в частности, балла по GAGS), использовался свободный от распределения доверительный интервал Мозеса (*Moses L.E.*), основанный на критерии ранговых сумм Вилкоксона и реализованный в [15].

Для статистической обработки использовались специализированные статистические пакеты AtteStat, STATISTICA, XLSTAT – см. приложение 16.1.9.1. Для подготовки иллюстраций в графическом и табличном виде, кроме того, использовался Microsoft® Excel 2010 и Visual Basic for Application.

9.7.1.5 Описательная статистика

В соответствии с протоколом для анализируемых параметров использовалась следующая описательная (дескриптивная) статистика:

- количества и доли пациентов в процентах с тем или иным признаком в виде таблиц и диаграмм;
- для количественных показателей с законом распределения, близким к нормальному, - среднее значение, стандартное отклонение;
- для количественных показателей с законом распределения, отличающимся от нормального и для порядковых данных – медиана, нижний (первый) квартиль, верхний (третий) квартиль;
- для количественных показателей, независимо от их закона распределения, и для порядковых данных – показатели размаха (минимум и максимум);
- доверительные интервалы в табличном и/или графическом представлении (где применимо).

9.7.1.6 Субъекты статистического анализа

Субъектами статистического анализа являлись все пациенты, включенные в исследование (рандомизированные пациенты). Анализируемые выборки пациентов перечислены и охарактеризованы в подразделе 10.1 настоящего отчета.

9.7.1.7 Отбор субъектов для анализа

Протоколом было определено, что в статистический анализ не будут включаться пациенты, ошибочно включенные в исследование (не отвечающие критериям включения/невключения). Случаев ошибочного включения пациентов не было. Поэтому в статистический анализ и в итоговый отчет включены данные по всем рандомизированным пациентам.

9.7.2 Определение размера выборки

Требуемое количество пациентов (132 чел. – по 66 чел. в группе) было обосновано на этапе разработки протокола с учетом необходимости обеспечения 80% мощности *Superiority*-теста по первичному показателю эффективности (частоте положительного клинического ответа на терапию) при уровне значимости $\alpha=5\%$.

9.8 ИЗМЕНЕНИЯ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ В ЗАПЛАНИРОВАННОМ АНАЛИЗЕ

План статистического анализа был согласован со Спонсором и финализирован до закрытия базы данных.

В настоящем исследовании отклонений от первоначального плана статистического анализа не было.

10 ИНФОРМАЦИЯ О СУБЪЕКТАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

10.1 РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СУБЪЕКТОВ ПО ГРУППАМ

Для анализа эффективности и безопасности из исследуемой популяции были условно выделены следующие выборки пациентов:

- 1) все рандомизированные пациенты, явившиеся как минимум на один визит, следующий за исходным⁷ (ИТТ⁸-популяция);
- 2) подгруппа пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом (РР⁹-популяция);
- 3) популяция безопасности - все пациенты, получившие как минимум одну дозу препарата.

Клиническая эффективность оценивалась в РР-популяции. Распределение пациентов по анализируемым группам представлено ниже (Таблица 10.1). Всего в исследование было рандомизировано 132 пациента. Получили как минимум одну дозу препарата – 132 чел. В настоящем исследовании популяции РР, ИТТ и безопасности совпали.

Таблица 10.1 - Пациенты, включенные в группы анализа

Анализируемые выборки	Количество пациентов (%)		Всего
	Основная группа	Контрольная группа	
ИТТ-популяция	66 (50%)	66 (50%)	132 (100%)
РР-популяция	66 (50%)	66 (50%)	132 (100%)
Популяция безопасности	66 (50%)	66 (50%)	132 (100%)

Характеристика записей в объединенной базе данных и распределение пациентов по исследовательским центрам проиллюстрированы ниже (Рисунок 10.1 и Таблица 10.2 соответственно).

⁷ Исходным в целях оценки эффективности принят визит 1 (скрининга)

⁸ ИТТ – “*Intent-To-Treat*”

⁹ РР – “*Per-Protocol*”

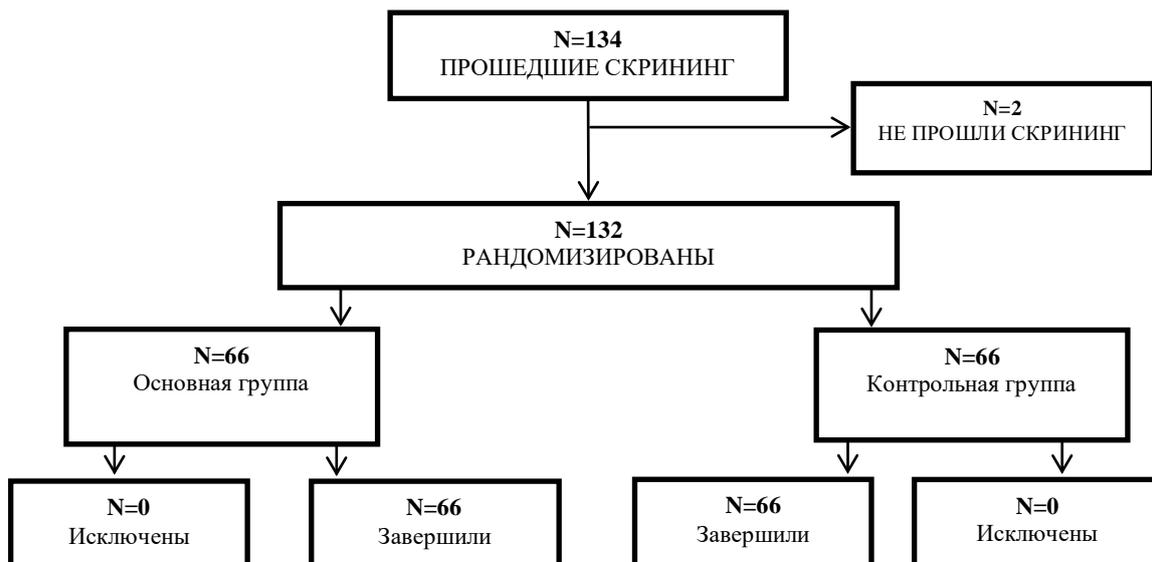


Рисунок 10.1 – Схема распределения пациентов по статусу завершения исследования

Таблица 10.2 - Характеристика записей в объединенной базе данных

Исследовательский центр	Статус в статистическом анализе	Количество пациентов		
		Основная группа	Контрольная группа	Всего в центре
1	исключены	0	0	0
	включены	21	19	40
	Всего	21	19	40
2	исключены	0	0	0
	включены	17	15	32
	Всего	17	15	32
3	исключены	0	0	0
	включены	29	31	60
	Всего	29	31	60
Итого	исключены	0	0	0
	включены	67	65	132
	Всего	67	65	132

10.2 ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОТОКОЛА

Исследование проводили в соответствии с протоколом, разработанным Спонсором и одобренным соответствующими регуляторными органами. Изменения в протоколе не допускались, за исключением случаев, когда имелась непосредственная угроза для участников исследования, а также, если изменения касались организационно-финансовых вопросов. Спонсор должен был предоставить все изменения в протоколе регуляторным органам в соответствии с установленными требованиями (в виде поправок). В настоящем исследовании изменения в протокол не вносились.

Заблаговременно до начала клинического исследования Главные исследователи изучили протокол и дали письменное согласие следовать ему.

Любое отклонение от протокола в ходе его выполнения регистрировалось и вносилось в документацию исследования.

Отклонения от протокола классифицировались на значительные и незначительные (подробнее см. протокол). С учетом этого, в настоящем исследовании были лишь незначительные отклонения от протокола (приложение 16.2.2), которые не повлияли на полученные клинические результаты, так как:

- отклонений, связанных с критериями включения/невключения, не было;
- пациентов, которые приняли участие в исследовании, даже если не удовлетворяли критериям включения, не было;
- пациентов, которые стали соответствовать критериям прекращения участия в исследовании во время его проведения, но не прекратили его, не было;
- пациентов, которые получили неправильное лечение, не было;
- пациентов, которые получили неразрешенное сопутствующее лечение, не было.

11 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

11.1 ДАННЫЕ, ПОДЛЕЖАЩИЕ АНАЛИЗУ

Клиническая эффективность в соответствии с протоколом оценивалась в РР-популяции, в состав которой вошли все рандомизированные пациенты (132 чел.). Пациентов, исключенных из анализа эффективности, не было.

11.2 ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В настоящем исследовании были скринированы 134 человека, подписавших информированное согласие. Из них:

- полностью соответствовали критериям включения/невключения - 132 человека,
- имели критерии неключения и были расценены как скрининговые неудачи - 2 человека (в исследовательском центре №1 две пациентки были исключены из исследования согласно критериям исключения – *«результат гормонального исследования, делающий невозможным дальнейшее участие субъекта в исследовании»*, рандомизация этих пациенток не проводилась).

В приложении к настоящему отчету представлены данные, на основании которых исследователями на скрининге принималось решение о соответствии пациентов, подписавших информированное согласие, критериям включения и несоответствии критериям неключения:

- индивидуальные демографические и антропометрические данные пациентов – приложение 16.2.4.1;
- обобщенные данные физикального осмотра – приложение 16.2.4.2;
- индивидуальные данные объективного обследования на скрининге – приложение 16.2.4.3;
- обобщенные данные аллергологического анамнеза – приложение 16.2.4.4;
- обобщенные данные результатов теста на беременность – приложение 16.2.4.5;
- обобщенные данные результатов теста на пары алкоголя в выдыхаемом воздухе – приложение 16.2.4.6;
- обобщенные данные результатов теста на злоупотребление лекарствами и прием наркотиков – приложение 16.2.4.7;

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

- индивидуальные данные о хронических сопутствующих заболеваниях, перенесенных операциях, травмах – приложение 16.2.4.8;
- индивидуальные данные анамнеза основного заболевания – приложение 16.2.4.9;
- индивидуальные данные медикаментозного анамнеза (предшествующей терапии основного заболевания и терапии сопутствующих заболеваний) – приложения 16.2.4.10 и 16.2.4.11;
- индивидуальные данные исходной оценки клинических проявлений угревой сыпи по GAGS – приложение 16.2.4.12;
- индивидуальные данные исходной оценки качества жизни по ДИКЖ – приложение 16.2.4.13;
- индивидуальные результаты общего анализа крови – приложения 16.2.8.1 - 16.2.8.2;
- индивидуальные результаты биохимического анализа крови – приложения 16.2.8.3-16.2.8.4;
- индивидуальные результаты общего анализа мочи – приложения 16.2.8.5-16.2.8.6;
- индивидуальные результаты гормонального исследования женщин – приложение 16.2.8.7;
- индивидуальные результаты измерения основных жизненно важных показателей – приложение 16.2.10.

По результатам осмотра, лабораторных и инструментальных обследований все пациенты соответствовали всем критериям включения и не соответствовали ни одному критерию невключения.

В соотношении 1:1 пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группу. Возраст рандомизированных пациентов варьировал в диапазоне 18-45 лет (Рисунок 11.1 , Приложение 14.1.1). По полу пациенты, принимавшие участие в исследовании, распределились следующим образом: мужчины - 26%, женщины - 74% (Рисунок 11.2).



Рисунок 11.1 – Структура исследуемой популяции по возрасту (усы – 95% ДИ)

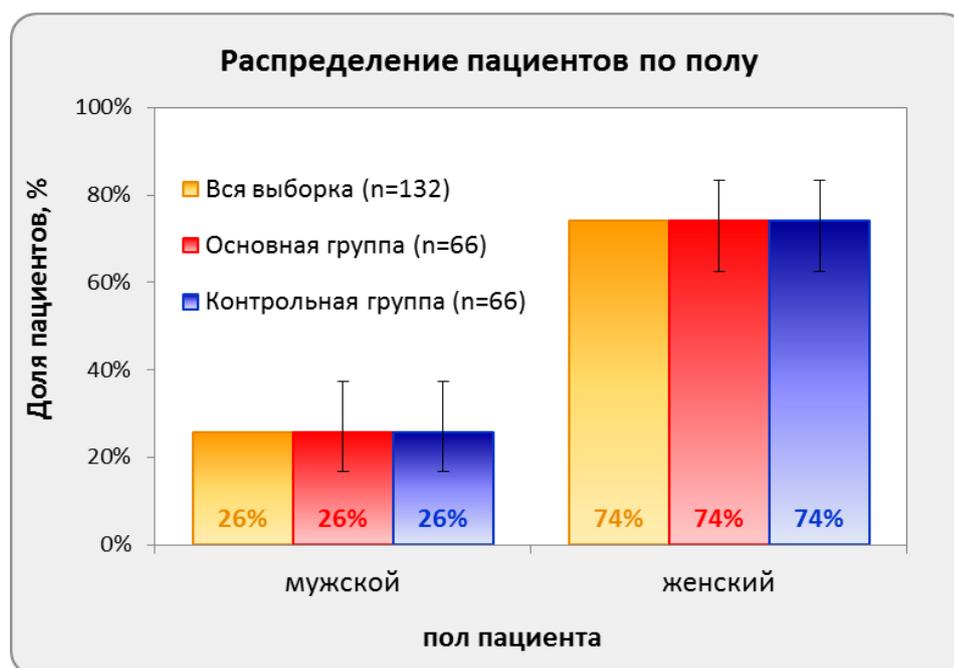


Рисунок 11.2 – Структура исследуемой популяции по полу (усы – 95% ДИ)

Обобщенные данные о пациентах в группах сравнения представлены ниже (Таблица 11.1), индивидуальные антропометрические и демографические характеристики пациентов см. приложение 16.2.4.1.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 11.1 - Обобщенные демографические и антропометрические данные пациентов

Характеристика	Статистический показатель*	Основная группа	Контрольная группа	p^{**}
Пол:				
мужской	n (%)	17 (26%)	17 (26%)	0,842 χ^2+Y
женский	n (%)	49 (74%)	49 (74%)	
Возраст, полных лет	n <i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	66 26 (21-32) 18 - 45	66 26 (21-29) 18 - 45	0,781 U
Масса, кг	n <i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	66 63 (57-78) 38 - 99	66 65 (58-79) 43 - 120	0,321 U
Рост, см	n <i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	66 168,5 (164-175) 150 - 193	66 168,0 (163-174) 150 - 195	0,929 U
ИМТ, кг/м ²	n <i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	66 21,7 (20-26) 16 - 35	66 23,1 (21-26) 16 - 40	0,276 U
Площадь поверхности тела, м ²	n <i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	66 1,74 (1,61-1,91) 1,26 - 2,16	66 1,73 (1,65-1,96) 1,35 - 2,40	0,397 U

* n – объем выборки, *Median* – медиана, *IQR* – межквартильный интервал (первый квартиль-третий квартиль), *min-max* – размах. Единицы измерения статистических показателей указаны в левом столбце таблицы

** p -значение согласно: χ^2+Y - критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, U - критерия Манна–Уитни

Как видно из представленных выше данных, основная и контрольная группы на начало исследования по всем демографическим и антропометрическим показателям были сопоставимы (статистически значимо не различались при $p>0,05$).

На начало исследования всем пациентам был поставлен клинически установленный диагноз – угревая сыпь легкой или средней степени тяжести, согласно классификации *Global Acne Grading System (GAGS)*, в том числе при наличии комедонов, папул и пустул. В зависимости от пациента оценка выраженности угревой сыпи по *GAGS* варьировала в диапазоне от 9 до 28 баллов (распределение значений балла по *GAGS* на скрининге в группах сравнения см. Приложение 14.1.1). Пациентов с угревой сыпью легкой степени тяжести по *GAGS* было 46 чел. (35%), средней степени – 86 чел. (65%) – Рисунок 11.3 .

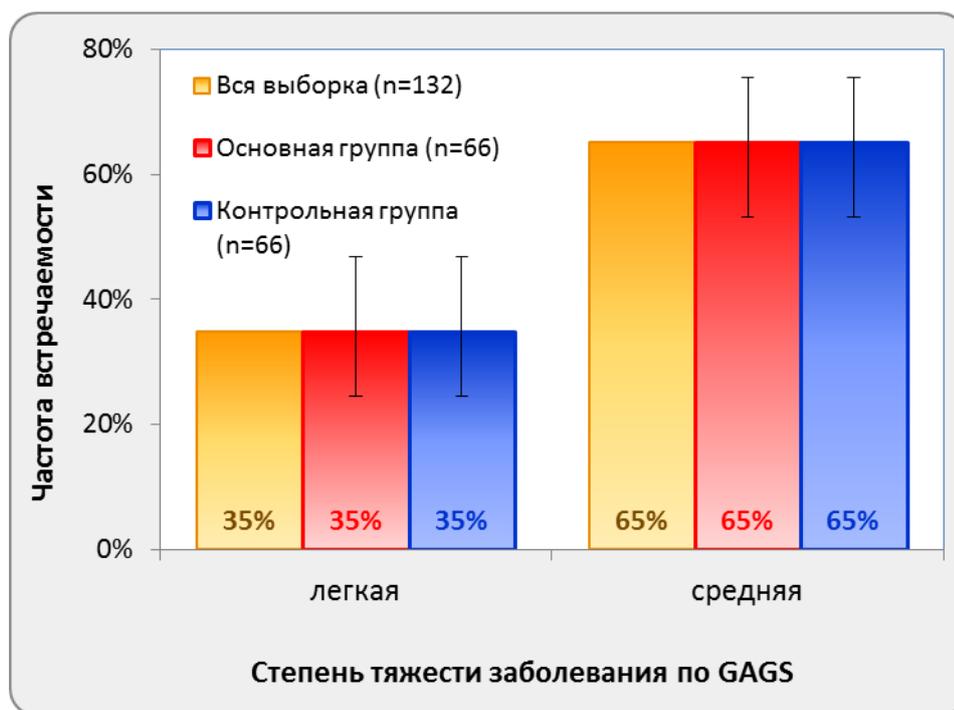


Рисунок 11.3 – Структура исследуемой популяции по степени тяжести угревой сыпи (усы – 95% ДИ)

Продолжительность основного заболевания в зависимости от пациента варьировала от 0,6 до 31,7 лет (медиана в обеих группах составила 10 лет). Распределение пациентов по продолжительности заболевания в группах сравнения см. Приложение 14.1.1. У большей части пациентов (71%) заболевание началось в пубертатный период (у девушек в возрасте 12-19 лет, у юношей в возрасте 13-20 лет).

В анамнезе у 16% пациентов - наследственная предрасположенность, у 1,5% - наличие заболеваний репродуктивной системы у родственников, у 0,8% - наличие заболеваний эндокринной системы у родственников. У 44% женщин, участвовавших в исследовании, имела место зависимость активности кожного процесса от фазы менструального цикла.

По субъективному мнению подавляющего большинства пациентов (88%) наличие угревой сыпи оказывало значительное влияние на снижение качества их жизни - от умеренного до чрезвычайно сильного (ДИКЖ 6-24 баллов). У 12% пациентов наличие угревой сыпи не влияло либо оказывало незначительное влияние на качество жизни (ДИКЖ 1-5 баллов).

До скрининга 51% пациентов для лечения угревой сыпи применял те или иные препараты - в основном это были препараты клиндамицина и эритромицина в комбинациях, а также препараты азелаиновой кислоты, бензоила пероксида, адапалена, метронидазола (индивидуальные данные о предшествующей терапии основного

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

заболевания см. приложение 16.2.4.10 и обобщенные данные - Таблица 11.2). Успех лечения имел место только в 42% случаев.

Таблица 11.2 - Обобщенные данные о предшествующей терапии

Предшествующая терапия	Основная группа (n=66)		Контрольная группа (n=66)		<i>p</i> *
Не было	31	(47%)	34	(52%)	0,728
Применяли ЛП	35	(53%)	32	(48%)	

* *p*-значение согласно критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса

Предшествующая терапия угревой сыпи адапаленом и/или метронидазолом и/или антибиотиками системного действия у применявших их пациентов завершилась более чем за месяц до включения в исследование.

В анамнезе пациенты не имели заболеваний, входящих в критерии невключения настоящего исследования (индивидуальные данные о сопутствующих и перенесенных заболеваниях см. приложение 16.2.4.8, обобщенные данные - Таблица 11.3). Пациенты с сопутствующими заболеваниями ЛП не принимали.

Таблица 11.3 - Распределение пациентов по частоте встречаемости сопутствующих (хронических) и перенесенных заболеваний/операций/травм

Сопутствующие и перенесенные заболевания, травмы и хирургические вмешательства в анамнезе	Основная группа (n=66)		Контрольная группа (n=66)		<i>p</i> *
Не имели заболеваний, травм и хирургических вмешательств	47	(71%)	51	(77%)	0,550
Имели заболевания, травмы, хирургические вмешательства, <i>в том числе с продолжающимися на момент скрининга заболеваниями</i>	19	(29%)	15	(23%)	
	1		5		

* *p*-значение согласно критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса

По клиническим аспектам основного заболевания (данным анамнеза, степени тяжести заболевания, оценке выраженности и распространенности угревой сыпи, субъективной оценке влияния заболевания на качество жизни) основная и контрольная группы пациентов на скрининге статистически значимо не различались при $p > 0,05$ – Таблица 11.4.

Таким образом, на начало исследования основная и контрольная группы по основным показателям были сопоставимы.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 11.4 - Статистическое сравнение групп лечения по клиническим аспектам основного заболевания

Клинический аспект		Статистический показатель*	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	p^{**}
Данные анамнеза	Продолжительность основного заболевания, лет	<i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	10,2 (7,1-18,1) 1,2 - 28,9	10,0 (4,1-13,5) 0,6 - 31,7	0,142 U
	Наследственная предрасположенность: • есть • нет	количество пациентов (%)	8 (12%) 58 (88%)	13 (20%) 53 (80%)	0,341 χ^2+Y
	Нарушение менструальной функции: • есть • нет • не применимо	количество пациентов (%)	0 (0%) 49 (100%) 17	0 (0%) 49 (100%) 17	>0,999 φ
	Зависимость активности кожного процесса от фазы менструального цикла: • есть • нет • не применимо	количество пациентов (%)	21 (43%) 28 (57%) 17	22 (45%) 27 (55%) 17	>0,999 χ^2+Y
	Наличие заболеваний репродуктивной системы у родственников: • есть • нет • нет данных	количество пациентов (%)	1 (2%) 62 (98%) 3	1 (2%) 63 (98%) 2	>0,999 φ

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Клинический аспект	Статистический показатель*	Основная группа (n=66)		Контрольная группа (n=66)		p^{**}
Наличие заболеваний эндокринной системы у родственников:	количество пациентов (%)	0	(0%)	1	(2%)	0,484 φ
		64	(100%)	59	(98%)	
		2		6		
Сопутствующие хронические заболевания в настоящее время:	количество пациентов (%)	1	(2%)	5	(8%)	0,210 χ^2+Y
		65	(98%)	61	(92%)	
Отягощенный аллергологический анамнез:	количество пациентов (%)	3	(5%)	5	(8%)	0,715 χ^2+Y
		63	(95%)	61	(92%)	
Непереносимость лекарств:	количество пациентов (%)	3	(5%)	3	(5%)	>0,999 φ
		63	(95%)	63	(95%)	

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 11.4 (продолжение)

Клинический аспект		Статистический показатель*	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	p^{**}
Исходная тяжесть основного заболевания	Степень тяжести угревой сыпи (по GAGS):	количество пациентов (%)	23 (35%)	23 (35%)	0,855 χ^2+Y
	• легкая		43 (65%)	43 (65%)	
	Оценка выраженности и распространенности угревой болезни по GAGS, баллы	<i>Median (IQR)</i>	20,5 (16,3-24,0)	20 (17,0-24,0)	0,993 U
		<i>min-max</i>	9 - 28	12 - 28	
Субъективная оценка пациентом влияния заболевания на качество жизни	Оценка качества жизни по ДИКЖ, баллы	<i>Median (IQR)</i>	11 (8,0-15,8)	10,5 (7,3-16,0)	0,897 U
		<i>min-max</i>	1 - 23	2 - 24	
	Трактовка ДИКЖ:	количество пациентов (%)	1 (2%)	0 (0%)	0,886 Ω
	• заболевание не влияет на жизнь пациента		6 (9%)	9 (14%)	
	• заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента		24 (36%)	24 (36%)	
• заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента	30 (45%)		28 (42%)		
• заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента	5 (8%)	5 (8%)			
• заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента					

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

* n – объем выборки, *Median* – медиана, *IQR* – межквартильный интервал (первый квартиль-третий квартиль), *min-max* – размах

** p -значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ^2 - критерия Хи-квадрат Пирсона, χ^2+Y - критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, U - U -критерия Манна-Уитни

11.3 ИЗМЕРЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

При назначении терапии исследователи с учетом распространенности угревой сыпи у каждого пациента определяли количество выдаваемых ему туб геля. По количеству туб, израсходованных пациентом, исследователи оценивали комплаентность.

В настоящем исследовании комплаентность у 87% пациентов (86% в основной группе и 88% в контрольной группе) составила 100% (см. приложение 16.2.5). У 12% пациентов комплаентность варьировала в пределах 67-85%. По оценке приверженности лечению основная и контрольная группы статистически значимо не различались при $p=0,927$ согласно U -критерия Манна–Уитни.

11.4 РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СВОДНЫЕ ТАБЛИЦЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СВЕДЕНИЙ О ПАЦИЕНТАХ

11.4.1 Анализ эффективности

Влияние лечения на заживление очагов поражения оценивали двумя способами: путем определения процента пациентов, у которых имел место регресс клинических проявлений угревой сыпи на 75-100% относительно исходного уровня к (28±2)-му, (56±2)-му и (84±2)-му дню лечения, и путем определения времени нормализации качества жизни пациентов с угревой сыпью. Нормализация качества жизни пациента анализировалась как показатель, определяемый временем с начала лечения до наступления события «величина суммарного балла по ДИКЖ - не более 5 баллов».

11.4.1.1 Анализ частоты положительного клинического ответа на терапию (на основе оценок по GAGS) в группах сравнения

В соответствии с протоколом исследователи на визитах 1, 3, 4 и 5 у каждого пациента оценивали и регистрированы клинические проявления угревой сыпи по шкале GAGS в следующих шести зонах: лоб, правая щека, левая щека, нос, подбородок, грудь и верхняя часть спины. Каждая из этих зон оценивалась исследователем по результатам объективного осмотра в пятибалльной шкале - от 0 до 4 баллов (порядок расчета суммарного балла по GAGS описан в протоколе). Теоретически индивидуальная оценка по GAGS могла варьировать в диапазоне 0-44 баллов (чем выше балл, тем хуже). Индивидуальные результаты оценок по GAGS см. приложение 16.2.6.1.

Исходно на скрининге индивидуальные оценки клинических проявлений угревой сыпи по шкале GAGS варьировали в диапазоне 9-28 баллов (клиническая интерпретация этих оценок - Таблица 11.4). Распределение в сравниваемых группах индивидуальных значений балла по GAGS на скрининге см. приложение 14.2.1.

На фоне дерматотропной терапии, начиная с 28-го дня лечения, в обеих группах наблюдалась выраженная динамика регресса клинических проявлений угревой сыпи (Рисунок 11.4). Статистическая значимость динамики в группах сравнения была подтверждена с помощью дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,001$ (приложение 14.2.2). При этом для обеих групп имело место статистически значимое различие между всеми визитами ($p < 0,05$ согласно теста Неменьи – см. приложение 14.2.3).

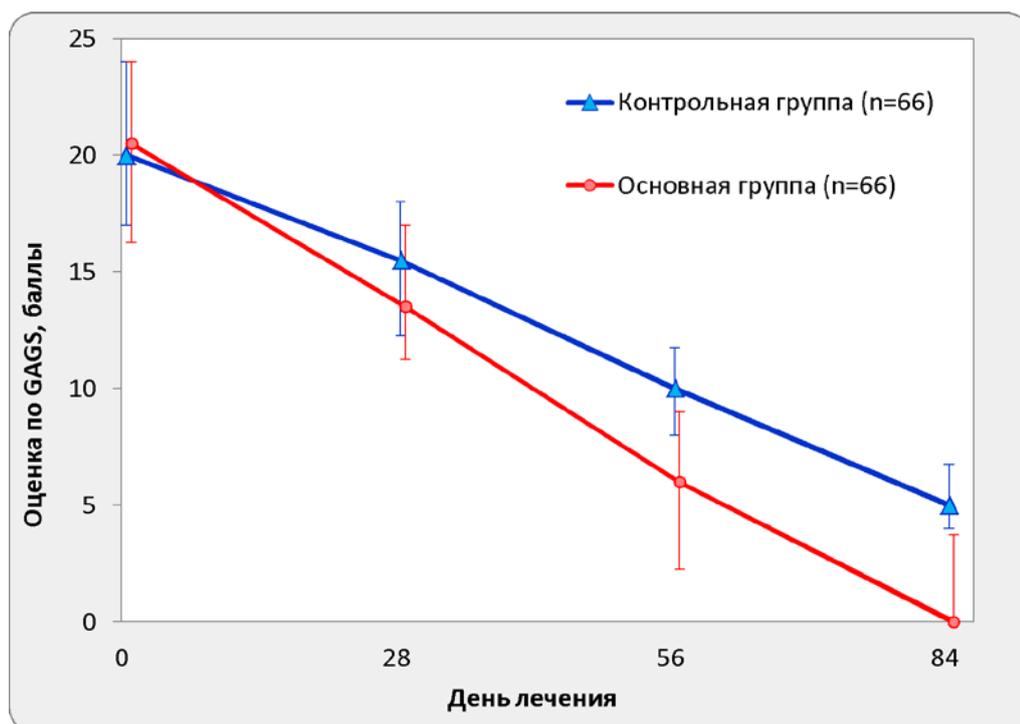


Рисунок 11.4 – Динамика выраженности клинических проявлений угревой сыпи согласно GAGS (медиана \pm кватили)

Данные об изменении индивидуальных значений исследуемого показателя (Рисунок 11.5 -Рисунок 11.6) свидетельствуют о том, что редукция выраженности клинических проявлений угревой сыпи согласно GAGS наблюдалась у 100% пациентов обеих групп (на диаграммах сдвига все красные кружки и синие треугольнички лежат ниже линии с наклоном 45°).

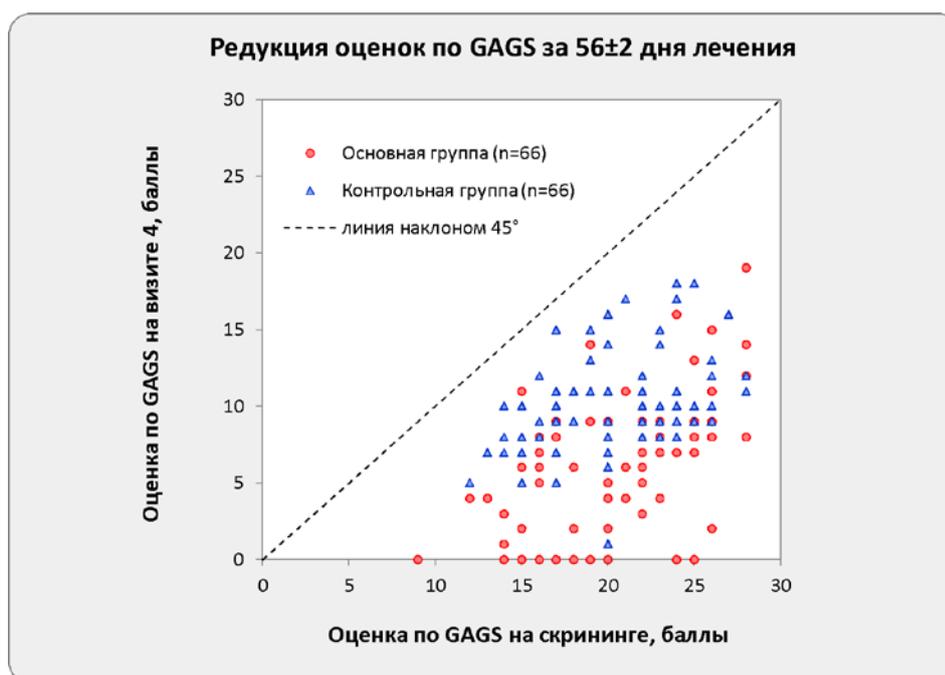


Рисунок 11.5 – Изменение индивидуальных оценок выраженности клинических проявлений угревой сыпи согласно GAGS за 56 ± 2 дня лечения

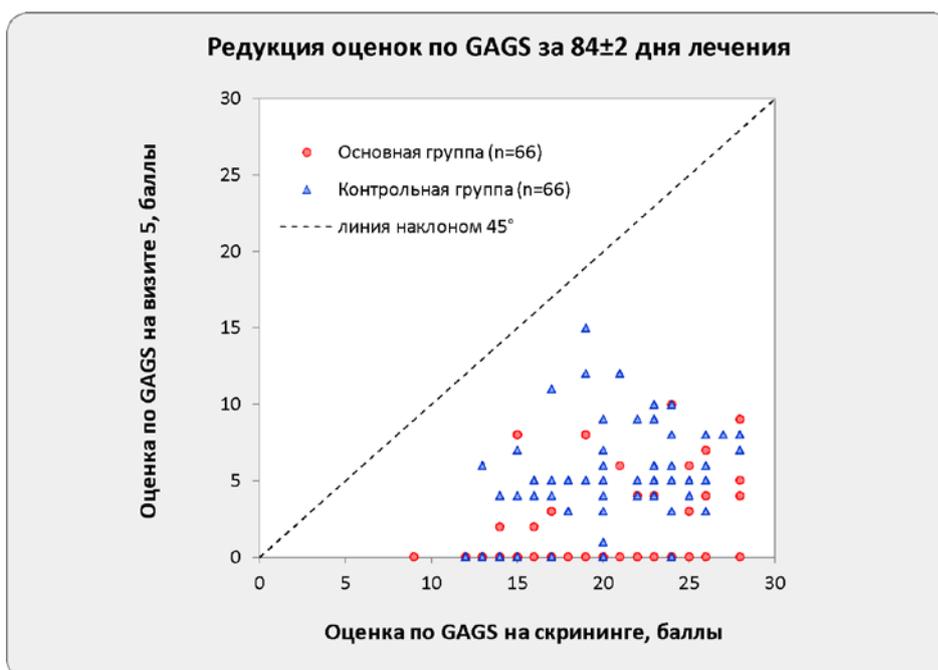


Рисунок 11.6 – Изменение индивидуальных оценок выраженности клинических проявлений угревой сыпи согласно GAGS за 84±2 дня лечения

Исходно выраженность клинических проявлений угревой сыпи в обеих группах была практически одинаковой – медиана оценок по GAGS в основной группе составляла 20,5 баллов, в контрольной - 20,0 баллов (Таблица 11.5). По GAGS различия между группами были статистически не значимы при $p=0,993$.

Таблица 11.5 - Статистическая оценка индивидуальных оценок клинических проявлений угревой сыпи согласно GAGS в группах сравнения

Визит	Оценка по GAGS, баллы <i>Median (IQR), min-max</i>		Разность медиан в группах [95% ДИ], баллы	p^*
	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)		
1	20,5 (16,3-24,0) 9 - 28	20 (17,0-24,0) 12 - 28	0 [-2; +2]	0,993
3	13,5 (11,3-17,0) 5 - 26	15,5 (12,3-18,0) 9 - 22	-1 [-3; 0]	0,128
4	6 (2,3-9,0) 0 - 19	10 (8,0-11,8) 1 - 18	-4 [-6; -3]	<0,001
5	0 (0,0-3,8) 0 - 10	5 (4,0-6,8) 0 - 15	-4 [-5; -3]	<0,001
p^{**}	<0,001	<0,001		

n – объем выборки, *Median* – медиана, *IQR* – межквартильный интервал (первый квартиль-третий квартиль), *min-max* – размах

p -значение согласно: * - *U*-критерия Манна-Уитни, ** - дисперсионного анализа Фрийдмана

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

На фоне дерматотропной терапии на 28-й день лечения (визит 3) выраженность клинических проявлений угревой сыпи у пациентов обеих групп в среднем снизилась: на 34,1% (с 20,5 до 13,5 баллов) в основной группе и на 22,5% (с 20 до 15,5 баллов) в контрольной. По баллу GAGS на визите 3 различия между сравниваемыми группами были статистически не значимы при $p=0,128$.

В последующий период лечения регресс клинических проявлений угревой сыпи продолжился в обеих группах. Так, на 56-й день лечения медиана балла по GAGS снизилась относительно исходного уровня на 71% в основной группе и на 50% в контрольной. По окончании терапии (на 84-й день лечения) регресс составил в среднем 100% и 75% в основной и контрольной группах соответственно. При этом на визитах 4 и 5 различие сравниваемых групп по баллу GAGS оказалось статистически значимым при $p<0,001$ – медиана балла по GAGS в основной группе была ниже (0 баллов), нежели в контрольной (5 баллов).

Построенные 95% доверительные интервалы разности медиан оценок по GAGS в группах сравнения (Таблица 11.5 и Рисунок 11.7) позволяют отвергнуть гипотезу о превосходстве исследуемой терапии над контрольной по выраженности клинических проявлений угревой сыпи на (28 ± 2) -й день лечения (визит 3), т.к. верхняя граница 95% ДИ оказалась равна нулю.

Одновременно могут быть приняты гипотезы о превосходстве исследуемой терапии над контрольной по выраженности клинических проявлений угревой сыпи на (56 ± 2) -й день лечения (Визит 4) и на (84 ± 2) -й день лечения (Визит 5): с гарантией 95% у пациентов основной группы оценка по GAGS была на 3 балла ниже, чем в контрольной.

Связь типа корреляция между величиной относительного снижения (регресса) балла по GAGS на (84 ± 2) -й день лечения (в % относительно исходного уровня) и суммарной примененной дозой адапалена (в мг/кг) оказалась статистически не значимой - коэффициент ранговой корреляции Кендалла τ близок к нулю при $p>0,05$ в обеих группах (Таблица 11.6). С учетом этого можно утверждать, что величина регресса клинических проявлений угревой сыпи статистически не зависит от суммарной примененной дозы сравниваемых препаратов.

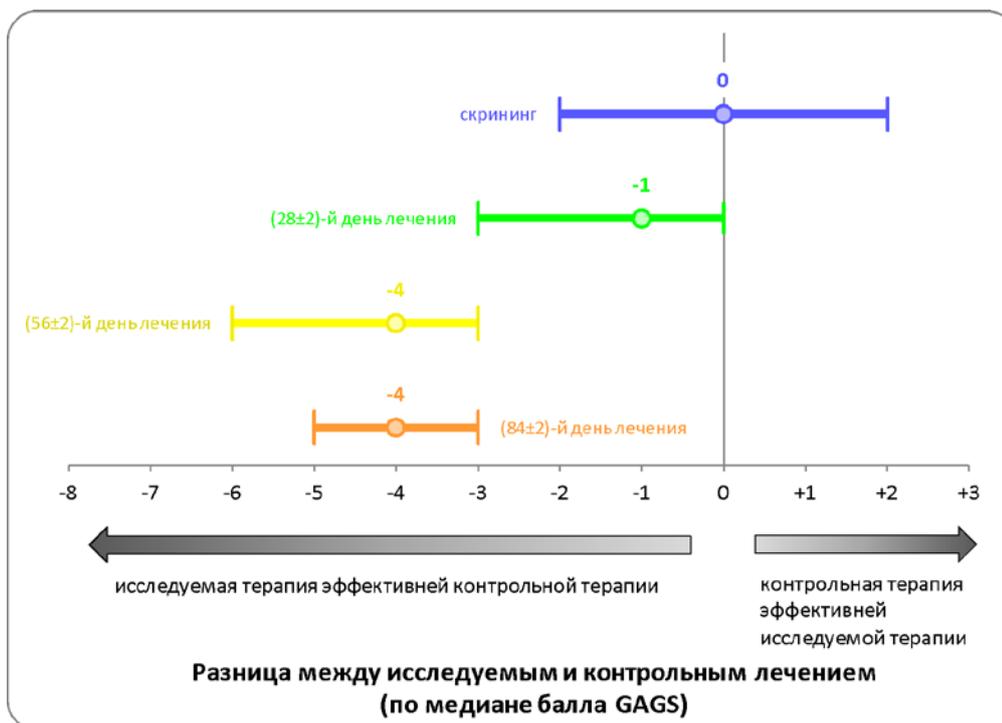


Рисунок 11.7 – Демонстрация превосходства исследуемой терапии над контрольной с помощью 95% доверительных интервалов разности медиан балла по GAGS на различных визитах

Таблица 11.6 - Статистический анализ зависимости регресса клинических проявлений угревой сыпи на (84±2)-й день лечения от суммарной примененной дозы адапалена

Коэффициент ранговой корреляции Кендалла τ	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	Вся выборка (n=132)
доза в мг/кг			
τ	-0,09	+0,08	-0,08
p	0,274	0,363	0,188
доза в мг			
τ	-0,10	+0,03	-0,09
p	0,274	0,678	0,148

На основе анализа регресса индивидуальных оценок балла по GAGS на визитах 3-5 (по сравнению с исходным уровнем) исследователи делали вывод о наличии или отсутствии положительного клинического ответа на терапию в соответствии с заданным протоколом критерием: положительный клинический ответ имел место либо при клиническом излечении (регресс > 90% проявлений по GAGS) либо при клинической ремиссии (регресс клинических проявлений на 75-90%). Индивидуальные оценки величины относительного регресса балла по GAGS (в %) и наличия положительного клинического ответа на терапию см. приложение 16.2.6.2.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

На (28±2)-й день лечения (визит 3) положительный клинический ответ (клиническая ремиссия) имел место только у одного пациента основной группы (Таблица 11.7) и по частоте положительного клинического ответа сравниваемые группы были сопоставимы (статистически значимо не различались при $p=0,500$ согласно точного критерия Фишера).

Таблица 11.7 - Статистическая оценка частоты клинического ответа на терапию в группах сравнения

Визит	Положительный клинический ответ	Количество пациентов (%)		p
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
3	отсутствует	65 (98,5%)	66 (100%)	0,500 ^φ
	имеет место, в т.ч.:	1 (1,5%)	0 (0%)	
	клиническая ремиссия	1	0	
	клиническое излечение	0	0	
4	отсутствует	40 (60,6%)	65 (98,5%)	<0,001 ^{χ²+Y}
	имеет место, в т.ч.:	26 (39,4%)	1 (1,5%)	
	клиническая ремиссия	12	0	
	клиническое излечение	14	1	
5	отсутствует	8 (12,1%)	29 (43,9%)	<0,001 ^{χ²+Y}
	имеет место, в т.ч.:	58 (87,9%)	37 (56,1%)	
	клиническая ремиссия	16	29	
	клиническое излечение	42	8	

p-значение согласно: φ - точного критерия Фишера, χ²+Y- критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса

На (56±2)-й день лечения (визит 4) положительный клинический ответ имел место у 39,4% [95% ДИ 28,5%; 51,5%] пациентов основной группы и только у 1,5% [95% ДИ 0,3%; 8,1%] пациентов контрольной (Рисунок 11.8). По окончании лечения (визит 5) положительный клинический ответ имел место у 87,9% [95% ДИ 77,9%; 93,7%] пациентов основной группы и у 56,1% [95% ДИ 44,1%; 67,4%] пациентов контрольной. На визитах 4 и 5 по частоте положительного клинического ответа на терапию сравниваемые группы статистически значимо различались при $p<0,001$.

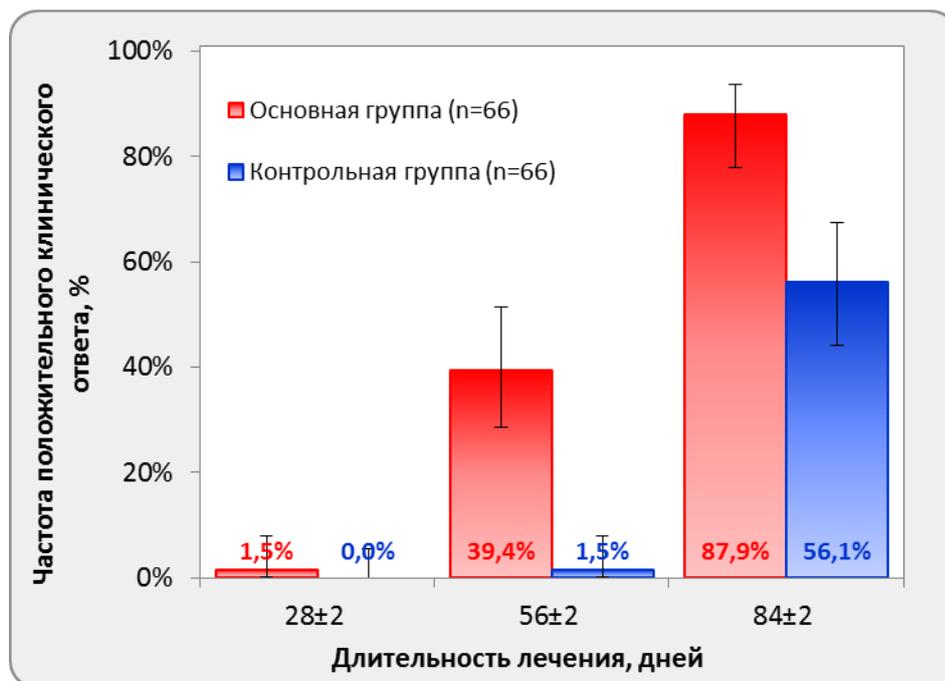


Рисунок 11.8 – Частота положительного клинического ответа на терапию в группах сравнения (усы – 95% ДИ)

Связь типа корреляция между частотой положительного клинического ответа и исходной тяжестью заболевания (баллом по GAGS на скрининге) оказалась статистически не значимой - точечно-бисериальный коэффициент корреляции близок к нулю при $p > 0,05$ (Таблица 11.8).

Таблица 11.8 - Статистический анализ зависимости частоты положительного клинического ответа от исходной тяжести заболевания пациента

Точечно-бисериальный коэффициент корреляции	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	Вся выборка (n=132)
значение коэффициента	-0,23	+0,17	+0,00
p	0,064	0,162	0,964

Построенные 95% доверительные интервалы разницы частоты положительного клинического ответа в основной и в контрольной группах (Таблица 11.9 и Рисунок 11.9) подтвердили гипотезу о превосходстве исследуемой терапии над контрольной терапией по этому показателю на (56±2)-й и (84±2)-й день лечения. С гарантией 95% на (56±2)-й день лечения доля пациентов с положительным клиническим ответом в основной группе как минимум на 22,60% была выше, чем в контрольной, а на (84±2)-й день лечения – выше как минимум на 14,98%.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 11.9 - Статистическое сравнение частоты положительного клинического ответа на терапию в основной и контрольной группах на различных этапах лечения

Доля пациентов с положительным клиническим ответом [95% ДИ]		Разница долей в группах [95% ДИ]		p
Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)			
День лечения: 28±2				
1,5% [0,3%; 8,1%]	0,0% [0,0%; 5,5%]	+1,5% [-4,1%; +8,1%]		0,500 ^φ
День лечения: 56±2				
39,4% [28,5%; 51,5%]	1,5% [0,3%; 8,1%]	+37,9% [+25,2%; +50,0%]		<0,001 ^{χ²+Y}
День лечения: 84±2				
87,9% [77,9%; 93,7%]	56,1% [44,1%; 67,4%]	+31,8% [+16,7%; +45,1%]		<0,001 ^{χ²+Y}

p-значение согласно: φ - точного критерия Фишера, χ²+Y- критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса

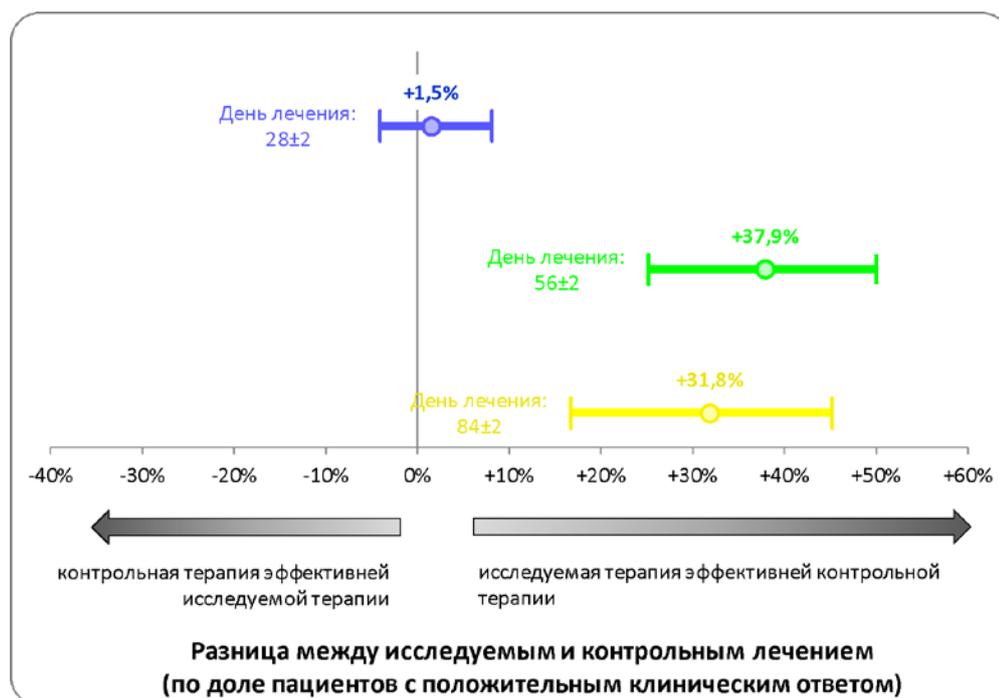


Рисунок 11.9 – Демонстрация превосходящей эффективности исследуемой терапии с помощью 95% доверительных интервалов разности частоты положительного клинического ответа

Таким образом, превосходство терапии с применением исследуемого препарата над контрольным лечением по первичному показателю эффективности доказано. Так же доказано превосходство исследуемой терапии и по вторичному показателю – по частоте положительного клинического ответа на (56±2)-й день лечения. По частоте положительного клинического ответа на (28±2)-й день лечения сравниваемые терапии

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

статистически значимо не различались при $p=0,500$. При этом эффект от применения сравниваемых препаратов не зависел от суммарной примененной дозы.

11.4.1.2 Анализ изменений в оценке качества жизни пациентов на фоне лечения сравниваемыми препаратами

В соответствии с протоколом каждый пациент на еженедельной основе в своем дневнике регистрировал свою субъективную оценку качества жизни согласно ДИКЖ. Порядок расчета суммарного балла по ДИКЖ описан в протоколе. Теоретически индивидуальная оценка по ДИКЖ могла варьировать в диапазоне 0-30 баллов (10 вопросов, 0-3 балла по каждому вопросу). Чем выше балл, тем хуже качество жизни. Индивидуальные результаты оценок по ДИКЖ на всех этапах регистрации см. приложение 16.2.6.3.

Исходно на скрининге оценки качества жизни согласно ДИКЖ в сравниваемых группах были близки (медиана суммарного балла по ДИКЖ составляла 11,0 баллов в основной группе и 10,5 баллов в контрольной) и по ДИКЖ сравниваемые группы статистически значимо не различались при $p=0,897$ согласно U -критерия Манна–Уитни.

На фоне лечения в обеих группах наблюдалась положительная динамика – качество жизни пациентов согласно их субъективной оценке росло (суммарный балл по ДИКЖ снижался) – Рисунок 11.10 . Статистическая значимость динамики при $p<0,001$ была подтверждена с помощью дисперсионного анализа Фридмана (Таблица 11.10).

В основной группе медиана суммарного балла по ДИКЖ снизилась по сравнению с исходным уровнем:

- на 36% на (28 ± 2) -й день лечения,
- на 73% на (56 ± 2) -й день лечения,
- на 100% на (84 ± 2) -й день лечения.

В первые шесть недель лечения оценки качества жизни в основной и контрольной группах статистически значимо не различались при $p>0,05$. Начиная с 7-й недели лечения и до его окончания, качество жизни у пациентов основной группы было выше, чем у пациентов контрольной – индивидуальные оценки по ДИКЖ в группах статистически значимо различались при $p<0,001$ (медиана балла по ДИКЖ в основной группе была на 50-100% ниже, чем в контрольной).

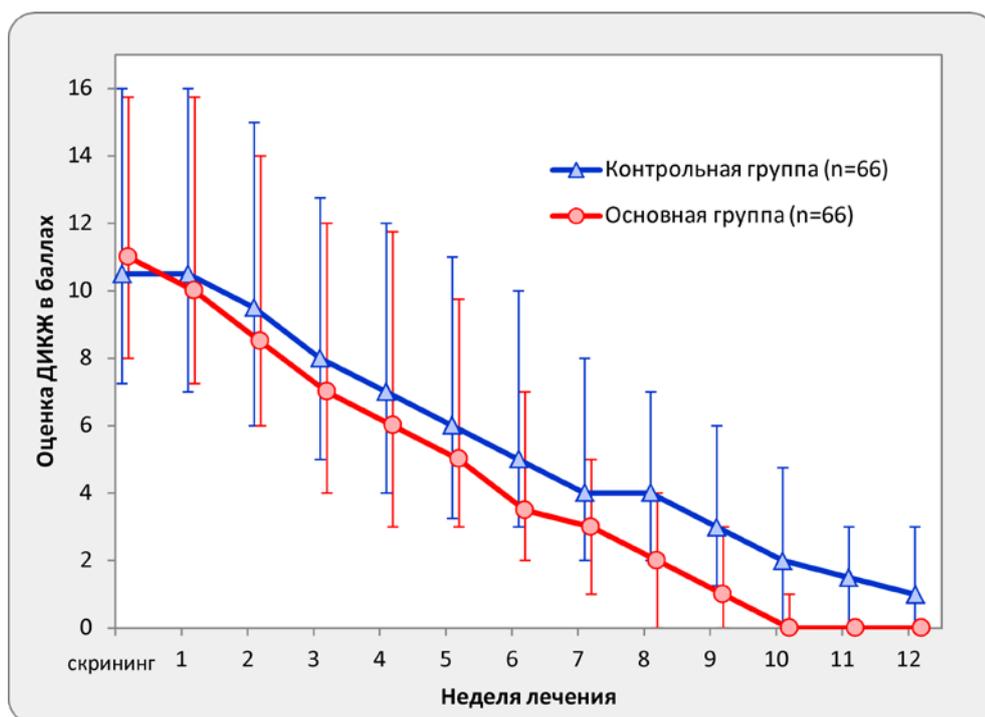


Рисунок 11.10 – Динамика оценок качества жизни пациентов согласно ДИКЖ (медиана ± квантили)

Таблица 11.10 - Статистическая оценка индивидуальных оценок качества жизни по ДИКЖ в группах сравнения

Этап регистрации	Статистический показатель	Значения ДИКЖ, баллы		p*
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
Скрининг	Median (IQR)	11 (8-15,75)	10,5 (7,25-16)	0,897
	min-max	1 - 23	2 - 24	
Неделя лечения	2-я	10 (7,25-15,75)	10,5 (7-16)	0,868
	min-max	1 - 23	2 - 24	
	3-я	8,5 (6-14)	9,5 (6-15)	0,598
	min-max	1 - 21	2 - 24	
	4-я	7 (4-12)	8 (5-12,75)	0,496
	min-max	1 - 19	1 - 22	
	5-я	6 (3-11,75)	7 (4-12)	0,526
	min-max	0 - 18	0 - 20	
	6-я	5 (3-9,75)	6 (3,25-11)	0,218
	min-max	0 - 15	0 - 17	
7-я	3,5 (2-7)	5 (3-10)	0,061	
min-max	0 - 13	0 - 14		
8-я	3 (1-5)	4 (2-8)	0,008	
min-max	0 - 12	0 - 12		
9-я	2 (0-4)	4 (2-7)	<0,001	
min-max	0 - 9	0 - 10		
10-я	1 (0-3)	3 (1,25-6)	<0,001	
min-max	0 - 9	0 - 9		

Этап регистрации	Статистический показатель	Значения ДИКЖ, баллы		p*
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
11-я	Median (IQR)	0 (0-1)	2 (0-4,75)	<0,001
	min-max	0 - 8	0 - 7	
12-я	Median (IQR)	0 (0-0)	1,5 (0-3)	<0,001
	min-max	0 - 6	0 - 6	
13-я	Median (IQR)	0 (0-0)	1 (0-3)	<0,001
	min-max	0 - 6	0 - 6	
p**		<0,001	<0,001	

n – объем выборки, *Median* – медиана, *IQR* – межквартильный интервал (первый квартиль - третий квартиль), *min-max* – размах
p–значение согласно: * *U*-критерия Манна–Уитни, ** дисперсионного анализа Фридмана.

По окончании лечения (12-я неделя лечения) у 98,5% пациентов основной группы и у 97,0% пациентов контрольной группы кожное заболевание не влияло либо оказывало незначительное влияние на жизнь пациента.

Таким образом, по субъективному мнению пациентов, оцениваемому баллом по ДИКЖ, в период с 56-го по 84-й день лечения исследуемым препаратом качество жизни было выше, чем при терапии с применением препарата сравнения.

11.4.1.3 Анализ времени нормализации качества жизни пациентов (достижения состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ) на фоне лечения сравниваемыми препаратами

Время достижения состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ (0-5 баллов по ДИКЖ), оценивалось исследователями по данным дневника пациента.

Индивидуальные оценки времени нормализации качества жизни пациентов представлены в приложении 16.2.6.4. В зависимости от пациента время нормализации качества жизни варьировало в диапазоне 7-82 дней.

Распределение времени нормализации качества жизни в группах сравнения было различным (см. приложение 14.2.4 и Рисунок 11.11).

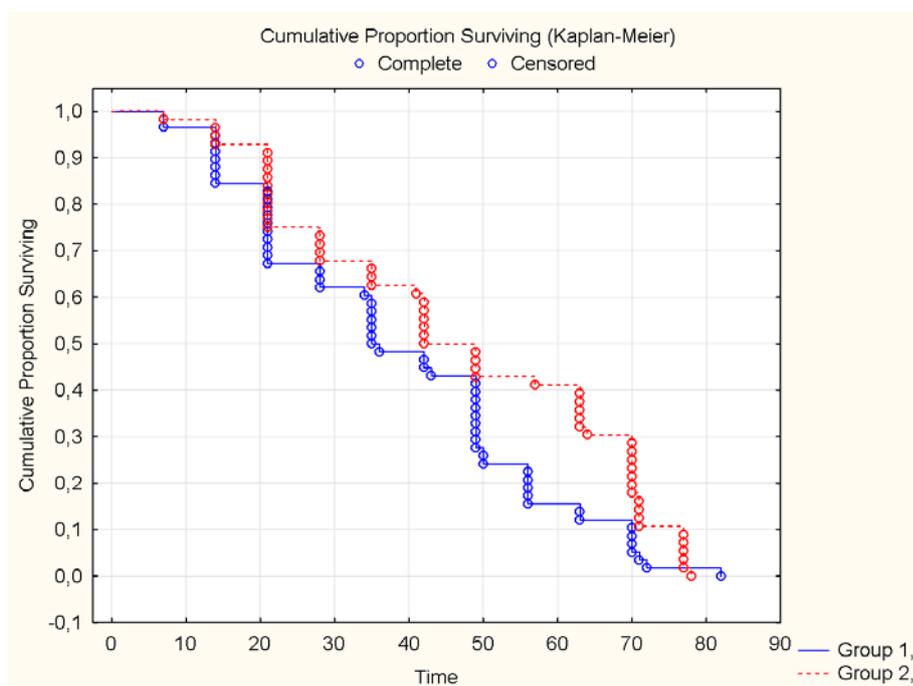


Рисунок 11.11 – Сравнение методом Каплана – Мейера основной и контрольной групп по времени нормализации качества жизни согласно ДИКЖ (Group 1 - основная, Group 2 - контрольная)

Медиана времени нормализации качества жизни у пациентов основной группы составила 35,5 суток, контрольной – 45,5 суток (Таблица 11.11). Различие между основной и контрольной группами по времени нормализации качества жизни было статистически значимым при $p=0,024$ согласно критерия Кокса-Мантела. Поэтому можно утверждать, что на фоне исследуемой терапии качество жизни пациентов согласно ДИКЖ нормализовалось в среднем в 1,3 раза раньше, нежели при контрольном лечении.

Таблица 11.11 - Статистическая оценка времени нормализации качества жизни согласно ДИКЖ в группах сравнения

Статистический показатель	Время нормализации качества жизни согласно ДИКЖ, сутки		p
	Основная группа	Контрольная группа	
n (%)	58 (87,9%)	56 (84,8%)	0,024
Median (IQR)	35,5 (21-49)	45,5 (26,25-70)	
min - max	7 - 82	7 - 78	

n – объем выборки (количество пациентов в группе, у которых в процессе исследования ДИКЖ был не менее 6 баллов и к визиту завершения исследования качество жизни согласно ДИКЖ нормализовалось); Median – медиана; IQR – межквартильный интервал (первый квартиль-третий квартиль), min-max – размах, p-значение согласно теста Кокса-Мантела

По результатам анализа было также установлено, что статистическая связь между временем нормализации качества жизни согласно ДИКЖ и исходной тяжестью заболевания (суммарным баллом по GAGS на скрининге) в общем случае была очень

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

слабой – значения коэффициента ранговой корреляции Кендалла близко к нулю (Таблица 11.12). Применительно к группе пациентов, применявших исследуемый препарат, можно утверждать, что связь между исследуемыми показателями маловероятна.

Таблица 11.12 - Статистический анализ зависимости времени нормализации качества жизни согласно ДИКЖ от исходной тяжести заболевания (суммарного балла по GAGS на скрининге)

Коэффициент ранговой корреляции Кендалла τ	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=56)	Вся выборка (n=114)
значение коэффициента τ	+0,13	+0,19	+0,15
p	0,139	0,043	0,016

Что касается статистической связи между временем нормализации качества жизни согласно ДИКЖ и суммарной примененной дозой адапалена, то, как и следовало ожидать (чем длительнее была нормализация качества жизни, тем дольше пациенты применяли препарат), она оказалась статистически значимой при $p < 0,001$ в обеих группах (Таблица 11.13).

Таблица 11.13 - Статистический анализ зависимости времени нормализации качества жизни согласно ДИКЖ от суммарной примененной дозы адапалена

Коэффициент ранговой корреляции Кендалла τ	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=56)	Вся выборка (n=114)
доза в мг/кг			
значение коэффициента τ	+0,59	+0,34	+0,46
p	<0,001	<0,001	<0,001
доза в мг			
значение коэффициента τ	+0,62	+0,60	+0,56
p	<0,001	<0,001	<0,001

Применение регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса подтвердила сделанные выше выводы (Таблица 11.14).

Таблица 11.14 - Модель регрессии Кокса для времени нормализации качества жизни

Фактор (ковариата)	Полная модель (содержит все предикторы)		Скорректированная модель (со статистически значимыми предикторами)	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Препарат	1,357 [0,902; 2,042]	0,142	1,557 [1,066; 2,275]	0,022
Примененная доза	0,295 [0,174; 5,016]	<0,001	0,385 [0,254; 0,585]	<0,001
Пол	0,713 [0,362; 1,403]	0,327		
Возраст	0,974 [0,913; 1,040]	0,431		

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Фактор (ковариата)	Полная модель (содержит все предикторы)		Скорректированная модель (со статистически значимыми предикторами)	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Рост	0,923 [0,780; 1,092]	0,350		
Масса тела	0,935 [0,720; 1,215]	0,616		
ИМТ	0,839 [0,572; 1,233]	0,372		
Площадь поверхности тела	8965 [$<10^{-4}$; $>10^{12}$]	0,354		
Продолжительность заболевания	1,014 [0,952; 1,080]	0,664		
Исходная тяжесть заболевания (GAGS)	0,982 [0,933; 1,033]	0,477		

HR (Hazard Ratio) – отношение рисков наступления события «нормализация качества жизни», p-значение согласно критерия Вальда

Таким образом, достижение состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ, на фоне исследуемой терапии наступает в среднем в 1,3 раза раньше, чем при контрольном лечении, и не зависит от исходной тяжести заболевания, демографических и антропометрических характеристик пациента.

11.4.2 Статистические (аналитические) результаты

11.4.2.1 Поправки на ковариаты

Поправки на ковариаты не вводились.

11.4.2.2 Обращение с данными выбывших субъектов исследования или отсутствующими данными

Субъектов, выбывших из исследования, не было. Поэтому результаты, представленные в пункте 11.4.1 настоящего отчета, соответствуют всей рандомизированной популяции пациентов.

Для учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных, было предусмотрено применение метода *LOCF* (*Last Observation Carry Forward*). Отсутствующие, не подлежащие анализу и сомнительные данные исходного уровня должны были указываться в сводке наблюдений и не должны были замещаться. По факту никакие данные из обработки не исключались и не достраивались.

11.4.2.3 Промежуточный анализ и мониторинг данных

Не проводились.

11.4.2.4 Многоцентровые исследования

Исследование проводилось в трех исследовательских центрах. Ограничений по количеству пациентов в каждом центре протоколом не задавались и первоначально предполагалось проводить исследование только в двух центрах. Однако в связи с невысокой скоростью набора пациентов, к исследованию установленным порядком дополнительно был привлечен центр № 3. В результате рандомизированные пациенты распределились по центрам очень неравномерно (в соотношении 1 : 0,8 : 1,5).

В исследовании применялась централизованная динамическая рандомизация пациентов со стратификацией по полу, возрасту и исходной тяжести заболевания, характеризуемой суммарным баллом по GAGS. Как следствие, на начало лечения по демографическим и антропометрическим характеристикам пациентов и клиническим аспектам заболевания основная и контрольная группы были сопоставимы (показано в пункте 11.2 отчета). Поэтому с целью повышения мощности статистических тестов ниже представлены результаты сравнения исследовательских центров по демографическим и антропометрическим характеристикам пациентов и клиническим аспектам заболевания без разделения на группы лечения (Таблица 11.15).

Таблица 11.15 - Статистическое сравнение пациентов по демографическим и антропометрическим характеристикам и клиническим аспектам заболевания на начало исследования в разрезе исследовательских центров

Характеристика (показатель)	<i>p</i>
Пол	0,977 χ^2
Возраст	0,332 ^C
Рост	0,970 ^C
Масса тела	0,299 ^C
ИМТ	0,599 ^C
Площадь поверхности тела	0,336 ^C
Продолжительность основного заболевания	<0,001 ^C
Наличие заболеваний эндокринной и/или репродуктивной систем у родственников	0,013 ^Ω
Исходная оценка выраженности и распространенности угревой болезни по GAGS	0,292 ^C
Исходная оценка качества жизни по ДИКЖ	<0,001 ^C

p-значение согласно: *C* - дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса; χ^2 – Хи-квадрат Пирсона; Ω – критерия Фримана-Холтона

Как видно из данных этой таблицы, на начало лечения по клиническим аспектам заболевания пациенты в исследовательских центрах были несопоставимы (статистически значимо различались при $p < 0,05$). Поэтому анализ влияния фактора «центр» на показатели эффективности не проводился. Никакие связанные с этим поправки в расчеты не вносились. Кроме того, сравнение эффективности лечения в разных исследовательских центрах не проводилось по следующим причинам:

- несопоставимые объемы выборок (в зависимости от центра количество пациентов варьировало от 32 до 60 чел., т.е. различалось в 1,9 раза, что может отрицательно сказаться на достоверности выводов по результатам сравнения с помощью, например, дисперсионного анализа),
- низкая мощность статистических тестов, направленных на оценку влияния фактора «центр», из-за малых объемов сравниваемых выборок (в сравниваемых группах должно быть минимум по 59 чел. – см. протокол);
- нецелесообразность для решения поставленных протоколом задач;
- протоколом не требовалось.

Свод индивидуальных данных об имевших место отклонениях от протокола, распределении препаратов по пациентам, график визитов, о результатах лабораторных анализов и регистрации НЯ/СНЯ, а также данные о длительности программ клинического исследования и статистический анализ частоты НЯ представлены в разрезе исследовательских центров.

11.4.2.5 Множественные сравнения (множественность)

Не проводились, так как сравнивались две группы (основная и контрольная). Условия для множественных сравнений (согласно Руководству [55] более чем одна первичная конечная точка, более чем один анализ конкретной конечной точки или если было множество исследуемых групп пациентов) в настоящем исследовании отсутствовали.

Для оценки наличия/отсутствия динамики в изменении отдельных показателей в процессе исследования (влияние фактора «визит») применялся омнибусный тест (дисперсионный анализ либо критерий Хи-квадрат Пирсона). В случае выявления с помощью омнибусного теста статистически значимых различий при попарном

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

множественном сравнении применялись специальные (*post hoc*) тесты – см. пункт 9.7.1.4 настоящего отчета.

11.4.2.6 Использование подгруппы пациентов, у которых показана эффективность

Не применимо, так как оценка частоты положительного клинического эффекта от применения сравниваемых препаратов предполагает одновременное использование в расчетах как подгруппы пациентов, у которых показана эффективность, так и подгруппы пациентов, у которых эффективность не показана. Пациентов, исключенных из анализа эффективности, не было. Анализ эффективности проводился, используя все имеющиеся данные. Популяции *PP* и *ITT* отдельно не анализировались, так как в настоящем исследовании они совпали.

11.4.2.7 Исследования эквивалентности с активным контролем

Настоящее исследование с активным контролем направлено на подтверждение превосходящей эффективности исследуемого препарата по сравнению с активным контролем (препаратом сравнения). Поэтому при статистическом анализе использовались доверительные интервалы различия двух терапий по первичному показателю эффективности (порядок расчета ДИ описан в пункте 9.7.1.4 настоящего отчета) для сопоставления нижней границы этого интервала с заранее оговоренной границей превосходящей эффективности, равной нулю по разнице частоты положительного клинического ответа (результаты представлены в пункте 11.4.1.1 настоящего отчета).

11.4.2.8 Изучение подгрупп

Подгруппы не выделялись. Изучение подгрупп не проводилось, так как согласно протоколу не являлось задачей исследования.

11.4.2.9 Сводные таблицы данных индивидуальных эффектов

Таблицы с индивидуальными эффектами представлены в приложениях 16.2.6.1, 16.2.6.2, 16.2.6.3, 16.2.6.4.

11.4.2.10 Зависимость между дозой препарата, его концентрацией и эффектом

Проведение такого анализа не являлось задачей исследования и не требовалось протоколом. В то же время в порядке получения дополнительной информации были исследованы зависимости от суммарной примененной дозы адапалена следующих показателей: величины регресса клинических проявлений угревой сыпи и частоты положительного клинического ответа на терапию (пункт 11.4.1.1), времени нормализации качества жизни (пункт 11.4.1.3). На основе анализа полученных данных показано, что эффективность дерматотропной терапии статистически не зависит от примененной дозы сравниваемых препаратов.

Определение концентраций протоколом не предусматривалось.

11.4.2.11 Лекарственные взаимодействия и влияние сопутствующих заболеваний

Не анализировалось, т.к. не являлось задачей исследования.

11.4.2.12 Представление данных по каждому пациенту

Данные по каждому рандомизированному пациенту представлены в табличном виде в приложениях 16.1.7, 16.2, 16.4 настоящего отчета.

11.5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ

По результатам проведенного исследования изучена эффективность дерматотропной терапии с применением препарата Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ при лечении взрослых пациентов с угревой сыпью легкой и средней степени тяжести, в том числе при наличии комедонов, папул и пустул, по показателям, заданным протоколом. В анализ эффективности были включены пациенты, завершившие исследование согласно протоколу (по факту - все рандомизированные пациенты).

На фоне терапии с применением исследуемого препарата наблюдался статистически значимый ($p < 0,001$) регресс клинических проявлений угревой сыпи, оцениваемых баллом по GAGS, в среднем:

- на 34% на (28 ± 2) -й день лечения,
- на 71% на (56 ± 2) -й день лечения,
- на 100% на (84 ± 2) -й день лечения.

Частота положительного клинического ответа на исследуемую терапию составила:

- 1,5% [95% ДИ 0,3%; 8,1%] на (28 ± 2) -й день лечения,
- 39,4% [95% ДИ 28,5%; 51,5%] на (56 ± 2) -й день лечения,
- 87,9% [95% ДИ 77,9%; 93,7%] на (84 ± 2) -й день лечения.

На фоне терапии с применением исследуемого препарата наблюдалась положительная динамика, связанная с улучшением качества жизни пациентов согласно их субъективной оценке - медиана суммарного балла по ДИКЖ снизилась по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$):

- на 36% на (28 ± 2) -й день лечения,
- на 73% на (56 ± 2) -й день лечения,
- на 100% на (84 ± 2) -й день лечения.

В результате применения исследуемой терапии состояние, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ, в основной группе наступило в среднем через 36 суток после начала лечения.

Положительный клинический ответ на терапию и повышение качества жизни пациентов имели место и в контрольной группе, применявшей препарат сравнения - Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

Галдерма (Франция). Сравнение исследуемой и контрольной терапии показало следующее.

1. Исходно по всем показателям, заданным протоколом, основная и контрольная группы были сопоставимы.
2. По первичному критерию эффективности (частоте положительного клинического ответа на (84 ± 2) -й день лечения) исследуемая терапия превосходит контрольную - с гарантией 95% доля пациентов с положительным клиническим ответом в основной группе как минимум на 14,98% была больше, чем в контрольной. При этом эффективность лечения не зависела от исходной тяжести заболевания пациента, оцениваемой суммарным баллом по GAGS, и от суммарной примененной дозы адапалена.
3. По частоте положительного клинического ответа на (56 ± 2) -й день лечения исследуемая терапия также превосходит контрольную - с гарантией 95% доля пациентов с положительным клиническим ответом в основной группе как минимум на 22,6% была больше, чем в контрольной.
4. По частоте положительного клинического ответа на (28 ± 2) -й день лечения различия между сравниваемыми терапиями были статистически незначимы при $p=0,500$.
5. По субъективному мнению пациентов в период с 56-го по 84-й день лечения исследуемым препаратом качество жизни, оцениваемое по ДИКЖ, было на 50-100% выше, чем при терапии с применением препарата сравнения ($p<0,001$).
6. Достижение состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ, на фоне исследуемой терапии наступило в среднем в 1,3 раза раньше ($p=0,024$), чем при контрольном лечении, и не зависело от демографических и антропометрических характеристик пациента и от исходной тяжести заболевания, оцениваемой суммарным баллом по GAGS.

12 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

Оценка безопасности включала анализ НЯ/СНЯ по данным физикального и лабораторного обследования, регистрации основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела). Оценка безопасности и регистрация нежелательных явлений проводились на протяжении всего исследования. В анализ безопасности были включены пациенты, получившие как минимум одну дозу назначенного препарата (по факту - все рандомизированные пациенты).

12.1 СТЕПЕНЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ

12.1.1 Длительность воздействия

Обобщенные характеристики степени воздействия исследуемого препарата и препарата сравнения с указанием количества пациентов, подвергшихся воздействию, длительности воздействия и воздействующей дозы представлены ниже в табл. 12.1 и 12.2. Индивидуальные данные о длительности воздействия препаратов см. приложение 16.4.3.

Длительность воздействия ЛП (экспозиция) варьировала в диапазоне 55-87 суток в основной группе и в диапазоне 79-87 суток в контрольной (Таблица 12.1).

Таблица 12.1 - Длительность воздействия (экспозиция) дозы

Группа	Средне-суточная доза*, мг	n	Экспозиция дозы, сут. <i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	P
метронидазол				
Основная	12,1	66	83 (82-84) 55 - 87	-
Контрольная	-	66	-	
адапален				
Основная	1,21	66	83 (82-84) 55 - 87	0,083
Контрольная	1,22	66	84 (83-84) 79 - 87	

* В связи с тем, что регистрация точного расхода геля (например, путем взвешивания туб, возвращенных пациентами) протоколом не была предусмотрена, среднесуточная доза для каждого пациента оценивалась приблизительно как отношение номинального веса тубы геля (20 г в одной тубе исследуемого препарата и 30 г в одной тубе препарата сравнения) к продолжительности периода применения препарата

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Обозначения: n – количество пациентов в группе, Median – медиана, IQR – межквартильный интервал (первый квартиль-третий квартиль), min-max – размах, p-значение согласно U-критерия Манна–Уитни.

Медиана экспозиции в основной и контрольной группах была близкой и составила 83 суток и 84 суток соответственно. По этому показателю основная и контрольная группы статистически значимо не различались при $p=0,083$ согласно U-критерия Манна-Уитни. Распределение пациентов по длительности воздействия - Таблица 12.2.

Таблица 12.2 - Количество пациентов, подвергшихся воздействию исследуемых ЛП

Группа: Пол:	Основная (n=66)				Контрольная (n=66)			
	М		Ж		М		Ж	
Всего пациентов, подвергшихся воздействию:	15	(100%)	51	(100%)	12	(100%)	54	(100%)
В том числе в течение:								
55 дней	3	(20%)	8	(16%)	0	(0%)	0	(0%)
56 дней	1	(7%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
79 дней	0	(0%)	1	(2%)	1	(8,3%)	0	(0%)
80 дней	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(1,9%)
81 день	1	(7%)	1	(2%)	1	(8%)	2	(3,7%)
82 дня	1	(7%)	2	(4%)	1	(8%)	3	(5,6%)
83 дня	2	(13%)	16	(31%)	2	(17%)	19	(35,2%)
84 дня	4	(27%)	17	(33%)	5	(42%)	19	(35,2%)
85 дней	3	(20%)	4	(8%)	2	(17%)	6	(11,1%)
86 дней	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	2	(3,7%)
87 дней	0	(0%)	2	(4%)	0	(0%)	2	(3,7%)

12.1.2 Доза

Суммарная принятая доза адапалена варьировала в диапазоне 40-180 мг и в пересчете на единицу массы тела пациента – в диапазоне 0,45-3,0 мг/кг (Таблица 12.3). Суммарная принятая доза метронидазола (только в основной группе) варьировала в диапазоне 400-1800 мг и в пересчете на единицу массы тела пациента - 4,5-30,0 мг/кг. Индивидуальные данные о суммарной дозе см. приложение 16.4.3.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 12.3 - Примененные в исследовании дозы метронидазола и адапалена

Суммарная доза	Статистический показатель	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	p
метронидазол				
мг	<i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	800 (600-1200) 400 - 1800	-	-
мг/кг	<i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	14,1 (10,2-18,5) 4,5 - 30,0	-	-
адапален				
мг	<i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	80 (60-120) 40 - 180	90 (90-120) 60 - 150	0,096
мг/кг	<i>Median (IQR)</i> <i>min-max</i>	1,41 (1,02-1,85) 0,45 - 3,00	1,53 (1,31-1,80) 0,75 - 2,24	0,194

Median – медиана, IQR – межквартильный интервал (первый квартиль-третий квартиль), min-max – размах, p – значение согласно U-критерия Манна–Уитни

Медиана суммарной дозы адапалена в основной группе составила 80 мг, в контрольной – 90 мг. В пересчете на единицу массы тела пациента медиана суммарной дозы составила 1,41 мг/кг в основной группе и 1,53 мг/кг в контрольной. По суммарной принятой дозе адапалена основная и контрольная группы статистически значимо не различались при $p > 0,05$.

12.1.3 Концентрация лекарственного препарата

Не применимо.

* * *

Таким образом, в настоящем исследовании степень воздействия, характеризуемая количеством пациентов, подвергшихся воздействию сравниваемых ЛП, длительностью воздействия препаратов, суммарной примененной дозой, в основной и контрольной группе статистически значимо не различалась.

12.2 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

12.2.1 Краткое резюме по нежелательным явлениям

Наличие нежелательных эффектов от применения препаратов оценивалось по жалобам пациентов, а также по данным физикального осмотра, измерения основных жизненно важных показателей, результатов лабораторных обследований крови и мочи.

Серьезных НЯ не было.

Всего у 32 пациентов (24%) было зарегистрировано 68 НЯ. Все НЯ были легкой степени выраженности. Во всех случаях изменение дозы назначенного препарата или его отмена не проводились. В 94% случаях (64 из 68) исход – полное выздоровление, в 6% (4 из 68) – данные отсутствуют. Связь НЯ с применением препарата по классификации ВОЗ: «определенная» - 88% (60 из 68), «условная» - 6% (4 из 68), «сомнительная» - 6% (4 из 68).

12.2.2 Описание нежелательных явлений

Нежелательные явления проявлялись:

- со стороны кожи и подкожных тканей (88,2% случаев),
- в виде изменения показателей биохимического анализа крови (5,9%),
- в виде инфекционных заболеваний (4,4%) и
- со стороны нервной системы (1,5%).

Обобщенные данные о НЯ представлены ниже (Таблица 12.4).

12.2.3 Анализ нежелательных явлений

Нежелательные явления имели место в обеих группах лечения: 25% (17 из 68) - в основной группе, 75% (51 из 68) - в контрольной. По продолжительности НЯ сравниваемые группы статистически значимо не различались при $p=0,194$ согласно U-критерия Манна-Уитни (Таблица 12.5).

Таблица 12.5 - Статистическое сравнение продолжительности НЯ в группах лечения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Количество НЯ	17	51
<i>n</i>	17	47*
Продолжительность НЯ, сутки		
<i>Median (IQR)</i>	29 (29-29)	29 (29-30)
<i>min-max</i>	4 - 57	5 - 58
<i>p</i>	0,194	

p-значение согласно U-критерия Манна-Уитни, *n* – объем выборки, *Median* – медиана, *IQR* – межквартильный интервал (первый квартиль-третий квартиль), *min-max* - размах

* по 4 НЯ нет данных о дате их завершения

В соответствии с Руководством [50] для статистического анализа были объединены все явления, независимо от их причинно-следственной обусловленности, а частота НЯ оценивалась как отношение количества субъектов, у которых возникло НЯ, к количеству субъектов, подверженных риску, т.е. принявших хотя бы одну дозу адапалена или комбинации метронидазол + адапален. Базовые сведения о частотах НЯ представлены ниже (Таблица 12.6).

Таблица 12.6 - Статистическое сравнение частот НЯ в группах лечения

Показатели		Количество пациентов с НЯ (частота в %) безотносительно связи с применением:				<i>p</i>
		исследуемого препарата (n=66)		препарата сравнения (n=66)		
Степень выраженности НЯ	Легкая	11	(17%)	21	(32%)	0,248 χ^2
	Средняя	0	(-)	0	(-)	
	Тяжелая	0	(-)	0	(-)	
	без НЯ	55	(83%)	45	(68%)	

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Показатели		Количество пациентов с НЯ (частота в %) безотносительно связи с применением:		p
		исследуемого препарата (n=66)	препарата сравнения (n=66)	
Всего пациентов:	с НЯ	11 (17%)	21 (32%)	0,042 χ^2
	без НЯ	55 (83%)	45 (68%)	
95% ДИ частоты НЯ в группе		[9,6%; 27,4%]	[21,8%; 43,8%]	
Разность частот НЯ [95% ДИ]		-15,2% [-29,1%; -0,5%]		
Относительный риск (RR) НЯ, [95% ДИ]		0,524 [0,275; 0,998]		

p-значение согласно: χ^2 - критерия Хи-квадрат Пирсона

Нежелательные явления имели место в обеих группах. Риск НЯ в контрольной группе был в среднем в 1,9 раз выше, чем в основной ($p=0,042$).

Одновременно были проанализированы частоты побочных нежелательных реакций (НР) – НЯ, предполагающих наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с приемом препарата (Таблица 12.7, Рисунок 12.1).

Таблица 12.7 - Статистическое сравнение частот побочных НР в группах лечения

Показатели		Количество пациентов с НР (частота в %) после применения:		p
		исследуемого препарата (n=66)	препарата сравнения (n=66)	
Степень выраженности НР	Легкая	8 (12%)	19 (29%)	0,131 χ^2
	Средняя	0 (-)	0 (-)	
	Тяжелая	0 (-)	0 (-)	
	без НР	58 (88%)	47 (71%)	
Всего пациентов:	с НР	8 (12%)	19 (29%)	0,018 χ^2
	без НР	58 (88%)	47 (71%)	
95% ДИ частоты НР в группе		[6,3%; 22,1%]	[19,3%; 40,6%]	
Разность частот НР [95% ДИ]		-16,7% [-29,9%; -2,9%]		
Относительный риск (RR) НР, [95% ДИ]		0,421 [0,198; 0,893]		

p-значение согласно: χ^2 - критерия Хи-квадрат Пирсона

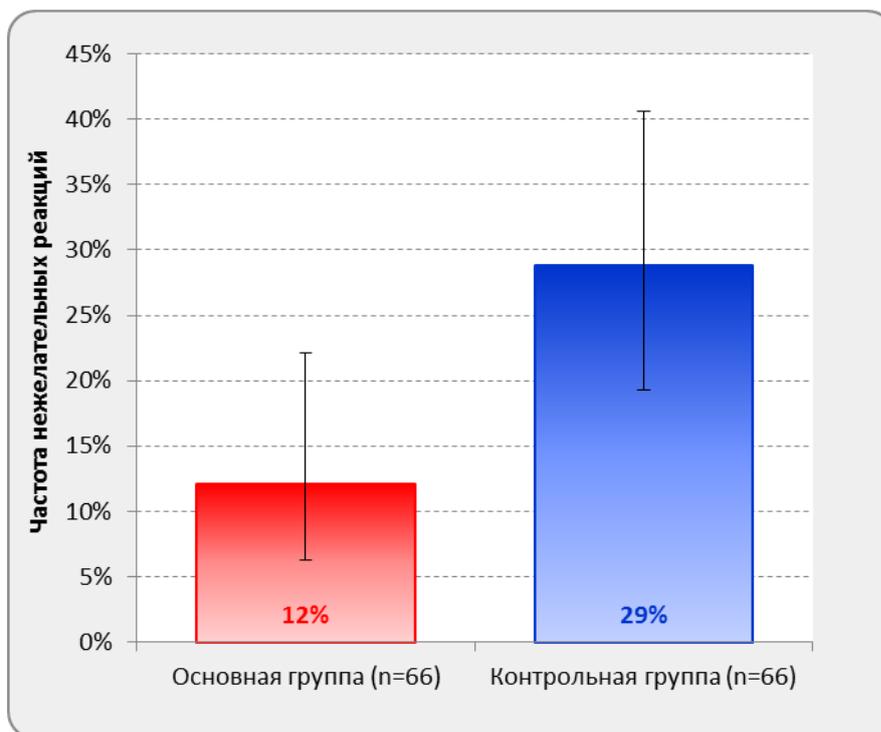


Рисунок 12.1 – Частота побочных нежелательных реакций в сравниваемых группах (усы на диаграмме – 95% ДИ)

Такие реакции имели место в 60 случаях из 68 (88% НР) у 27 пациентов из 132 (20%). В основной группе частота НР составила 12%, 95% ДИ [6%; 22%], в контрольной – 29%, 95% ДИ [19%; 41%]. Таким образом, риск НР после применения исследуемого препарата ниже в 2,4 раза ($p=0,018$).

В соответствии с Руководством [50] в целях сравнительной оценки безопасности был также проведен анализ наличия/отсутствия связи частоты НЯ с демографическими характеристиками пациентов и суммарной принятой дозой. С целью повышения мощности тестов дополнительно рассматривалась объединенная выборка из 132 пациентов.

Одномерный анализ статистически значимую связь частоты НЯ с полом, возрастом, массой тела пациента, с суммарной принятой дозой не выявил при $p>0,05$ (Таблица 12.8, Таблица 12.9).

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 12.8 - Статистический анализ зависимости частоты НЯ от пола пациента

Пол	Наличие НЯ	Количество пациентов (доля в %)		Межгрупповые различия (p)
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
мужской	были	3 (18%)	6 (35%)	0,437 χ^2+Y
	не было	14 (82%)	11 (65%)	
женский	были	5 (10%)	13 (27%)	0,068 χ^2+Y
	не было	44 (90%)	36 (73%)	
Статистическая значимость связи частоты НЯ с полом (p)		0,415 φ	0,706 χ^2+Y	
		ITT-популяция (n=132) 0,446 χ^2+Y		

p-значение согласно χ^2+Y -критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса

Таблица 12.9 - Одномерный анализ значимости статистической связи между частотой НЯ и возрастом, массой тела пациента, суммарной принятой дозой

Точечно-бисериальный коэффициент корреляции	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	ITT-популяция (n=132)
Возраст			
Значение коэффициента	+0,19	-0,18	-0,02
p	0,126	0,152	0,843
Масса тела			
Значение коэффициента	+0,08	-0,02	+0,04
p	0,548	0,897	0,648
Суммарная принятая доза адапалена (мг/кг)			
Значение коэффициента	-0,12	-0,02	-0,05
p	0,332	0,866	0,551

Все факторы были протестированы на взаимосвязь и включены в обобщенную линейную модель для бинарных исходов (*Generalized Linear/Nonlinear Models*). Предикторы «пол», «возраст», «масса тела», «суммарная примененная доза» и их взаимодействия первого порядка имели статистически незначимые ($p > 0,05$ согласно критерия Вальда) коэффициенты регрессии (Таблица 12.10).

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 12.10 - Многомерный статистический анализ зависимости частоты НЯ от пола, возраста и массы тела добровольца, суммарной примененной дозы

Предикторы	Модель со всеми предикторами			Сокращенная модель		
	<i>df</i>	<i>Wald Stat.</i>	<i>p</i>	<i>df</i>	<i>Wald Stat.</i>	<i>p</i>
Свободный член	1	0,8752	0,3495			
Препарат	1	0,9420	0,3318	1	38,6885	<0,001
Пол	1	0,1677	0,6822			
Доза	1	0,6551	0,4183			
Возраст	1	0,9436	0,3314			
Вес	1	0,6754	0,4112			
Препарат*Пол	1	0,3168	0,5735			
Препарат*Доза	1	0,0004	0,9839			
Пол*Доза	1	0,0663	0,7969			
Препарат*Возраст	1	2,0348	0,1537			
Пол*Возраст	1	0,0302	0,8620			
Доза*Возраст	1	0,7956	0,3724			
Препарат*Вес	1	0,0116	0,9142			
Пол*Вес	1	0,0733	0,7865			
Доза*Вес	1	0,0992	0,7528			
Возраст*Вес	1	0,8533	0,3556			

Таким образом, можно утверждать, что статистическая зависимость частоты НЯ от демографических и антропометрических характеристик добровольцев и от суммарной примененной дозы маловероятна.

Сравнение групп лечения по количеству пациентов, испытавших НЯ, в разрезе исследовательских центров (Таблица 12.11) показало, что статистически значимой разницы в частоте НЯ в основной и контрольной группах не выявлено при $p > 0,05$.

Таблица 12.11 - Статистическое сравнение частот НЯ в исследовательских центрах

Центр	Количество пациентов с НЯ (частота в %*)			<i>p</i>
	Основная группа		Контрольная группа	
1	5 из 24 (21%)	5 из 16 (31%)	0,709	χ^2+Y
2	5 из 13 (38%)	10 из 19 (53%)	0,668	χ^2+Y
3	1 из 29 (3%)	6 из 31 (19%)	0,130	χ^2+Y
<i>p</i> ^{СМН}	0,087			

* частота рассчитана относительно количества пациентов в центре, подвергшихся воздействию ЛП.

p-значение согласно: СМН - критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля (влияние центра), χ^2+Y - критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса

Влияние исследовательского центра на соотношение частот НЯ в основной и контрольной группах было статистически не значимо при $p=0,087$ согласно критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля.

12.2.4 Список нежелательных явлений по пациентам

Перечень нежелательных явлений по каждому пациенту с указанием предпринятых мер представлен в приложении 16.2.7.

12.3 ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, ПРОЧИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ДРУГИЕ ЗНАЧИМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

12.3.1 Список летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

12.3.1.1 Летальные исходы

Не наблюдались.

12.3.1.2 Прочие серьезные нежелательные явления

Не наблюдались.

12.3.1.3 Другие значимые нежелательные явления

Не наблюдались.

12.3.2 Описание летальных исходов, прочих СНЯ и других значимых нежелательных явлений

Не наблюдались.

12.3.3 Анализ летальных исходов, прочих СНЯ и других значимых нежелательных явлений

Не проводился, так как летальных исходов, прочих СНЯ и других серьезных нежелательных явлений не было.

12.3.4 Пациенты, которые досрочно прекратили участие в исследовании вследствие НЯ

Пациентов, выбывших из исследования вследствие НЯ/СНЯ, не было.

12.4 ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

12.4.1 Список индивидуальных результатов лабораторных анализов по пациентам и отклонения от результатов нормальных значений

Индивидуальные результаты лабораторных анализов крови и мочи, а также диапазоны их референсных значений, относительно которых анализировались отклонения, см. приложение 16.2.8 и 16.1.10.1.

12.4.2 Оценка каждого лабораторного параметра

Полученные результаты лабораторных анализов оценивались врачами-исследователями на наличие отклонений от нормальных значений. Отклонением результата лабораторного анализа от нормальных значений считался выход параметра из референсного диапазона, принятого в привлеченной к настоящему исследованию клинико-диагностической лаборатории (КДЛ). Клиническую оценку индивидуальных результатов лабораторных анализов («норма», «клинически незначимое отклонение» - КНЗ, «клинически значимое отклонение» - КЗ) по пациентам см. приложение 16.2.8.

Клинически значимых отклонений в результатах анализов, признанных СНЯ, не было. Четыре отклонения биохимического анализа крови у одного пациента (рандом. №109) были признаны НЯ легкой степени выраженности.

Остальные имевшие место на визите 5 отклонения лабораторных данных от референсных значений (21 случай в клиническом анализе крови, 37 случаев в биохимическом анализе крови, 4 случая в общем анализе мочи) были следствием и проявлением имеющихся у таких пациентов сопутствующих заболеваний и недиагностированных патологических процессов, не являющихся критериями невключения в исследование и не влияющих на безопасное применение исследуемых препаратов (исходно у 11% пациентов в анамнезе - сопутствующие заболевания, продолжающиеся в настоящее время, у 43% пациентов на скрининге результаты

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

лабораторных анализов вне референсных диапазонов). Комментарии клинициста к отклонениям результатов лабораторных анализов от нормы см. приложение 16.2.8.8.

Изменение индивидуальных значений лабораторных показателей в процессе исследования проиллюстрировано далее (Рисунок 12.2 - Рисунок 12.4) с помощью рекомендованных Руководством [55] диаграмм сдвига.

Примечания:

- 1 На всех диаграммах индивидуальных значений параметров безопасности по горизонтальной оси отложены значения показателей на скрининге, по вертикальной оси – значения этого показателя на завершающем визите (визите 3).
- 2 Основная группа обозначена красным кружками, контрольная – синими треугольниками. Положение точки выше линии с наклоном 45° соответствует повышению значения показателя, ниже линии – снижению, на линии – неизменности показателя.
- 3 Единицы измерения лабораторных показателей – в соответствии с единицами измерения индивидуальных данных, представленных в приложении 16.1.10.1.

Как видно из приведенных ниже диаграмм сдвига, по всем показателям индивидуальные значения распределены по обе стороны от линии с наклоном 45° , т.е. по большинству показателей явная тенденция повышения, либо тенденция снижения показателей не характерны для сравниваемых групп. Исключением были: повышение уровня гемоглобина в крови в основной группе, повышение % сегментоядерных нейтрофилов в основной группе, снижение % эозинофилов в основной группе, снижение % моноцитов в обеих группах, повышение уровней АЛТ и АСТ в основной группе, снижение уровня общего холестерина в основной группе, повышение уровня ТТГ в обеих группах, повышение уровня креатинина крови в обеих группах.

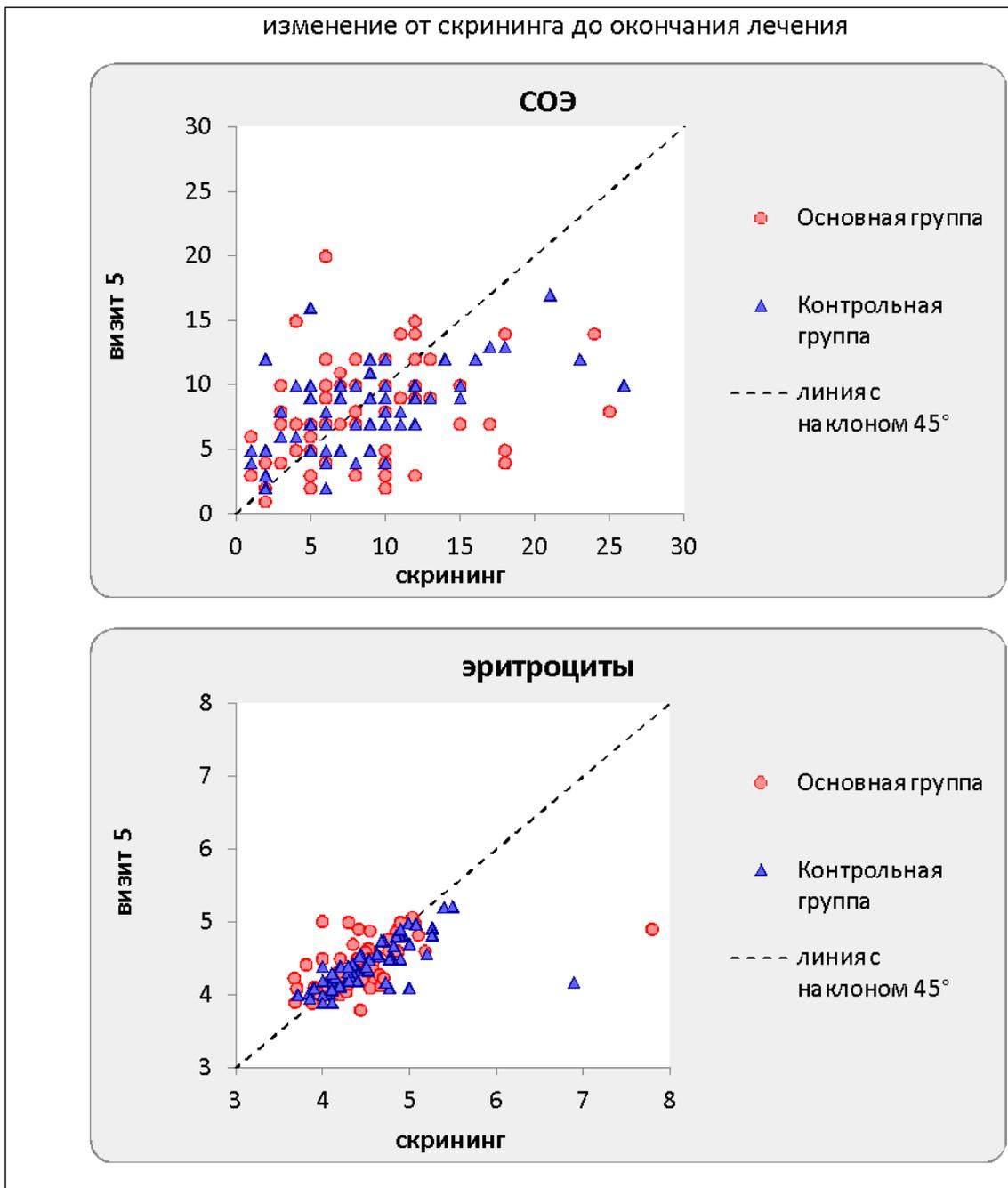


Рисунок 12.2 – Изменение индивидуальных значений показателей клинического анализа крови от скрининга до визита 5 (начало)

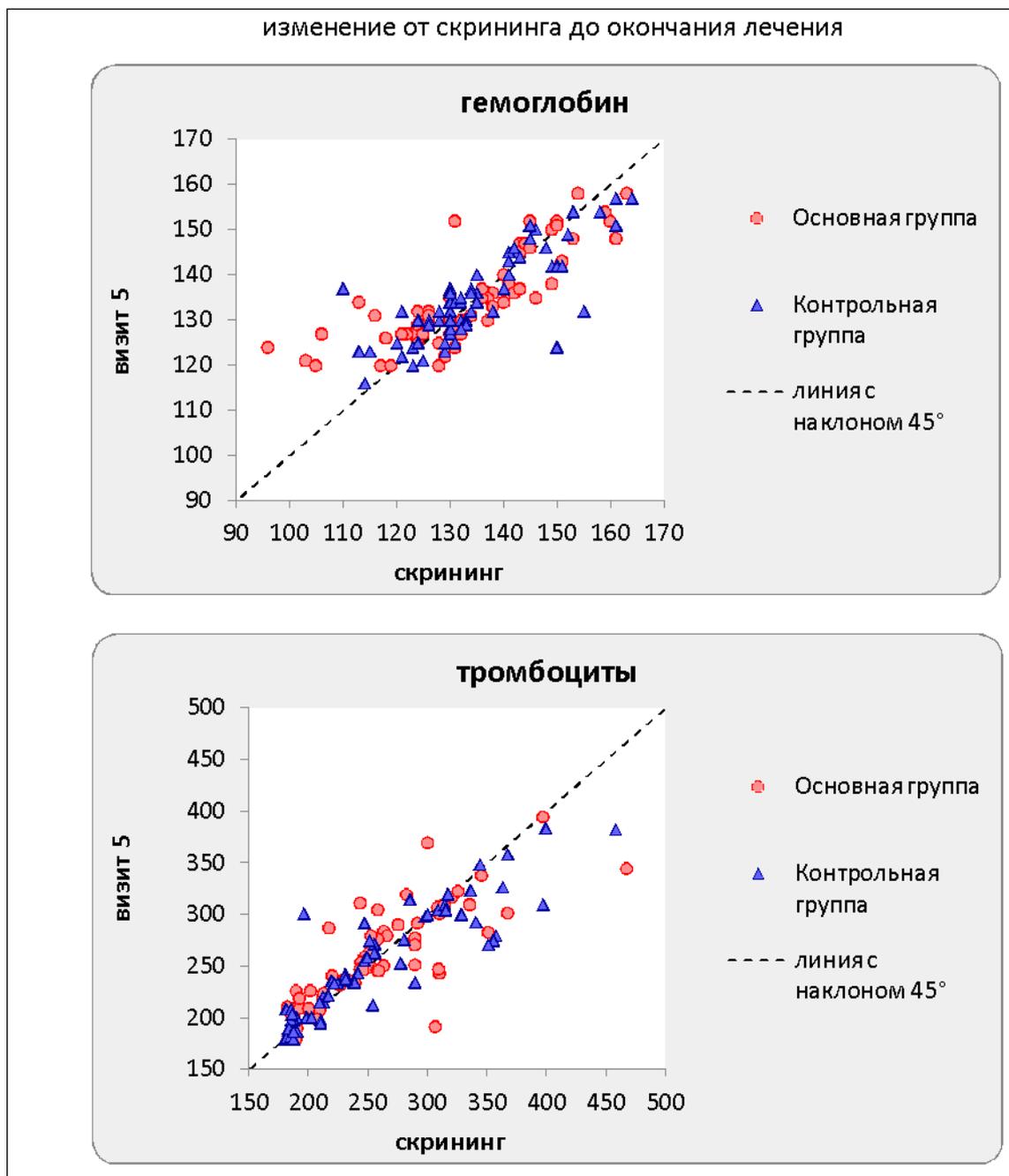


Рисунок 12.2 (продолжение)

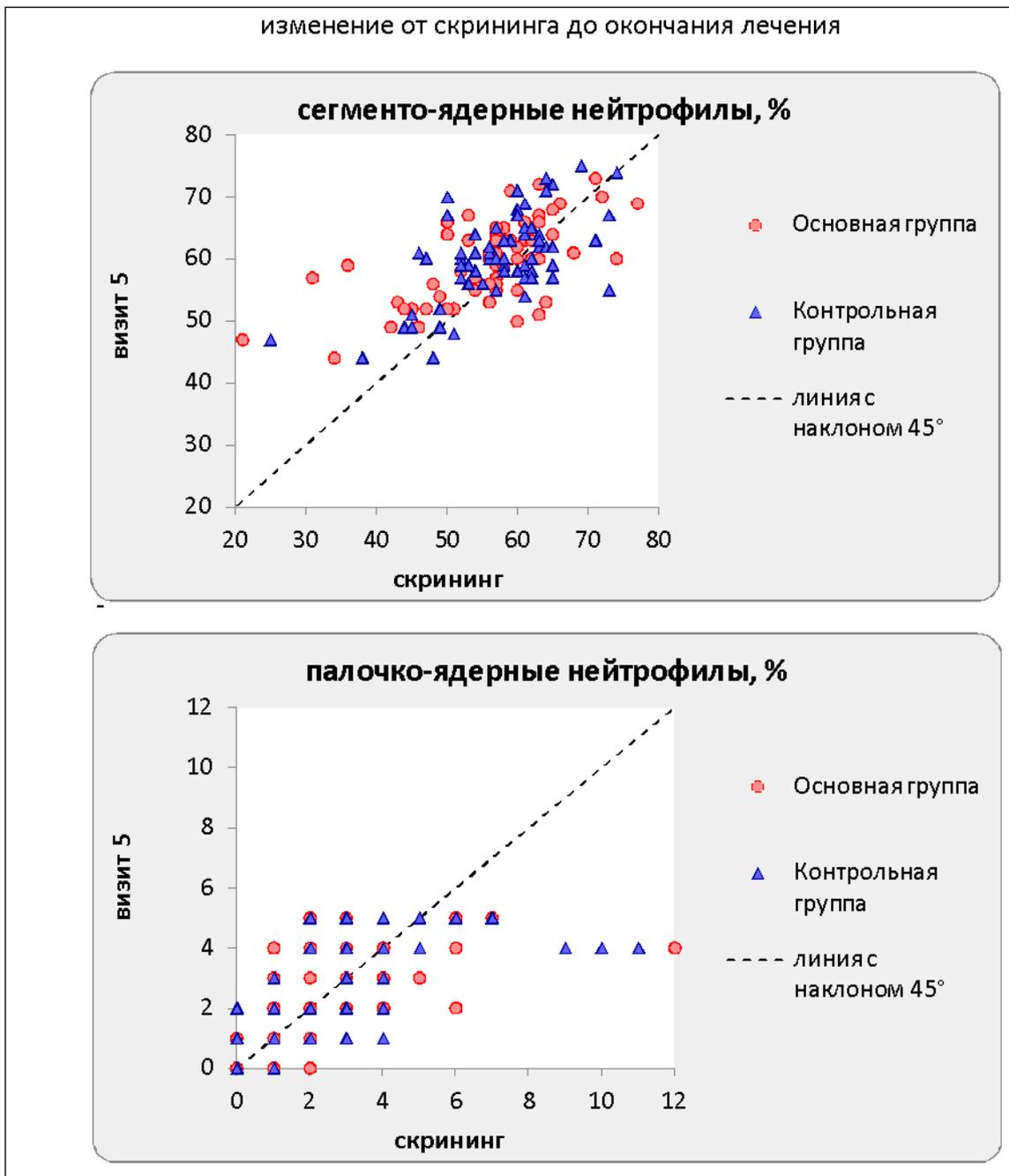


Рисунок 12.2 (продолжение)

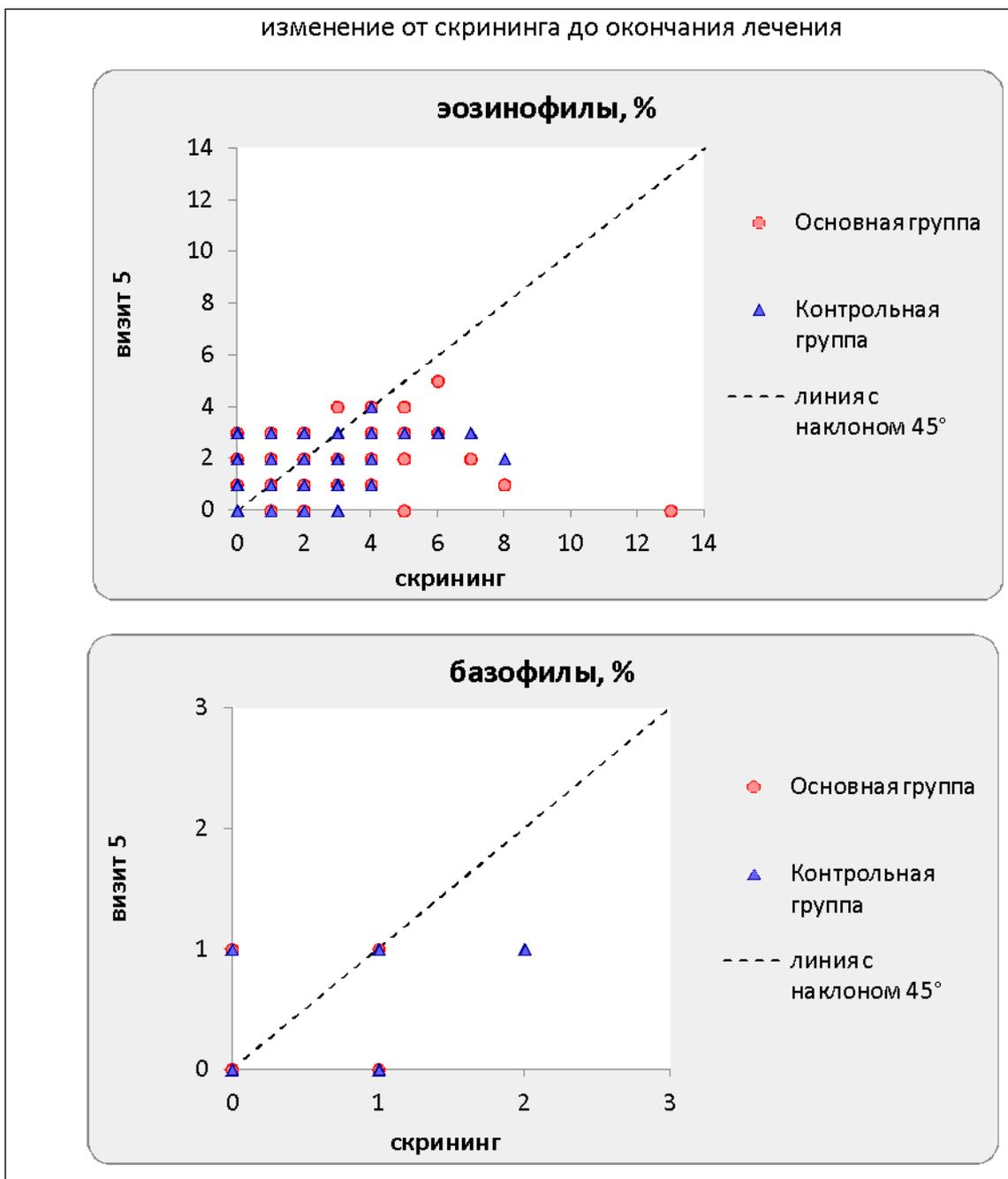


Рисунок 12.2 (продолжение)

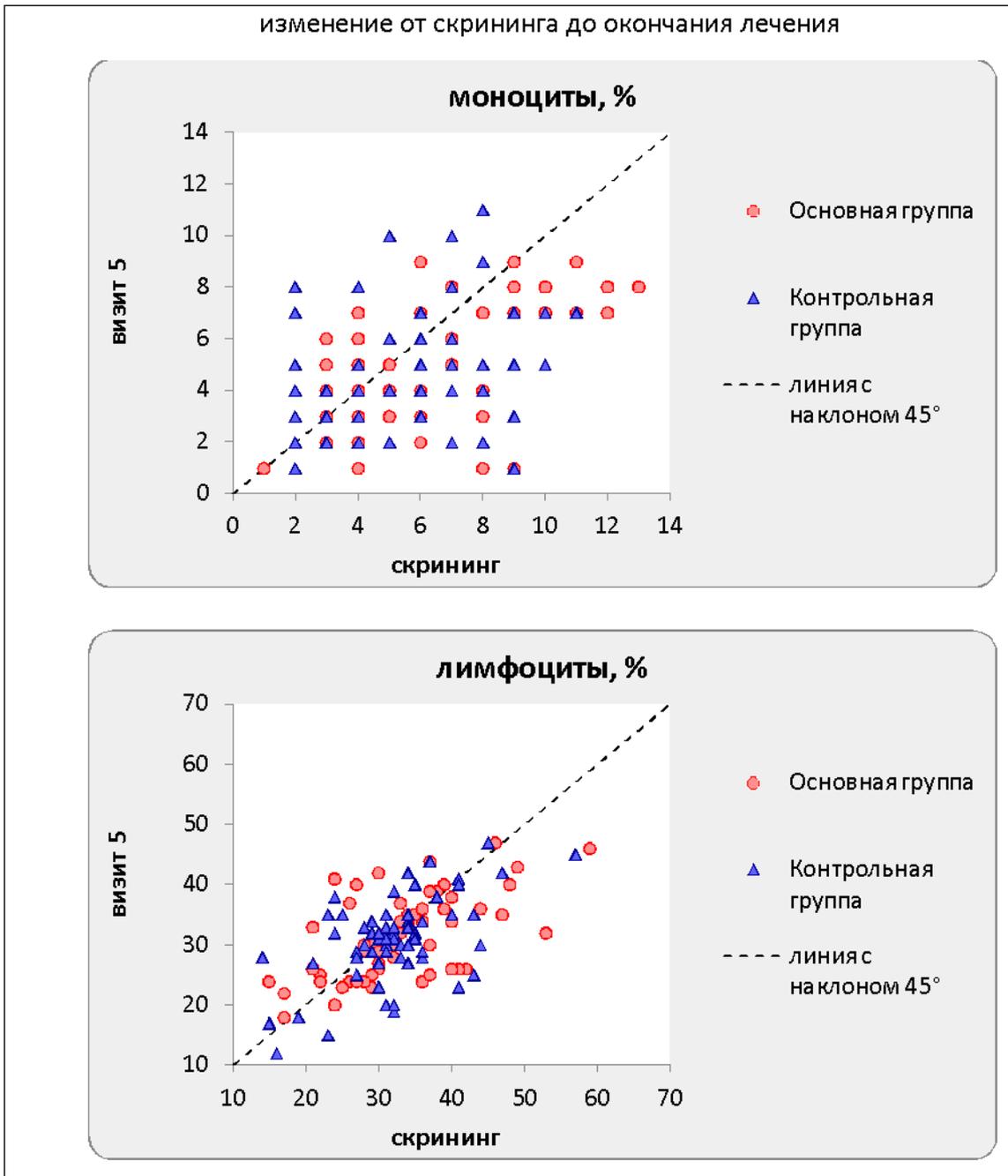


Рисунок 12.2 (продолжение)

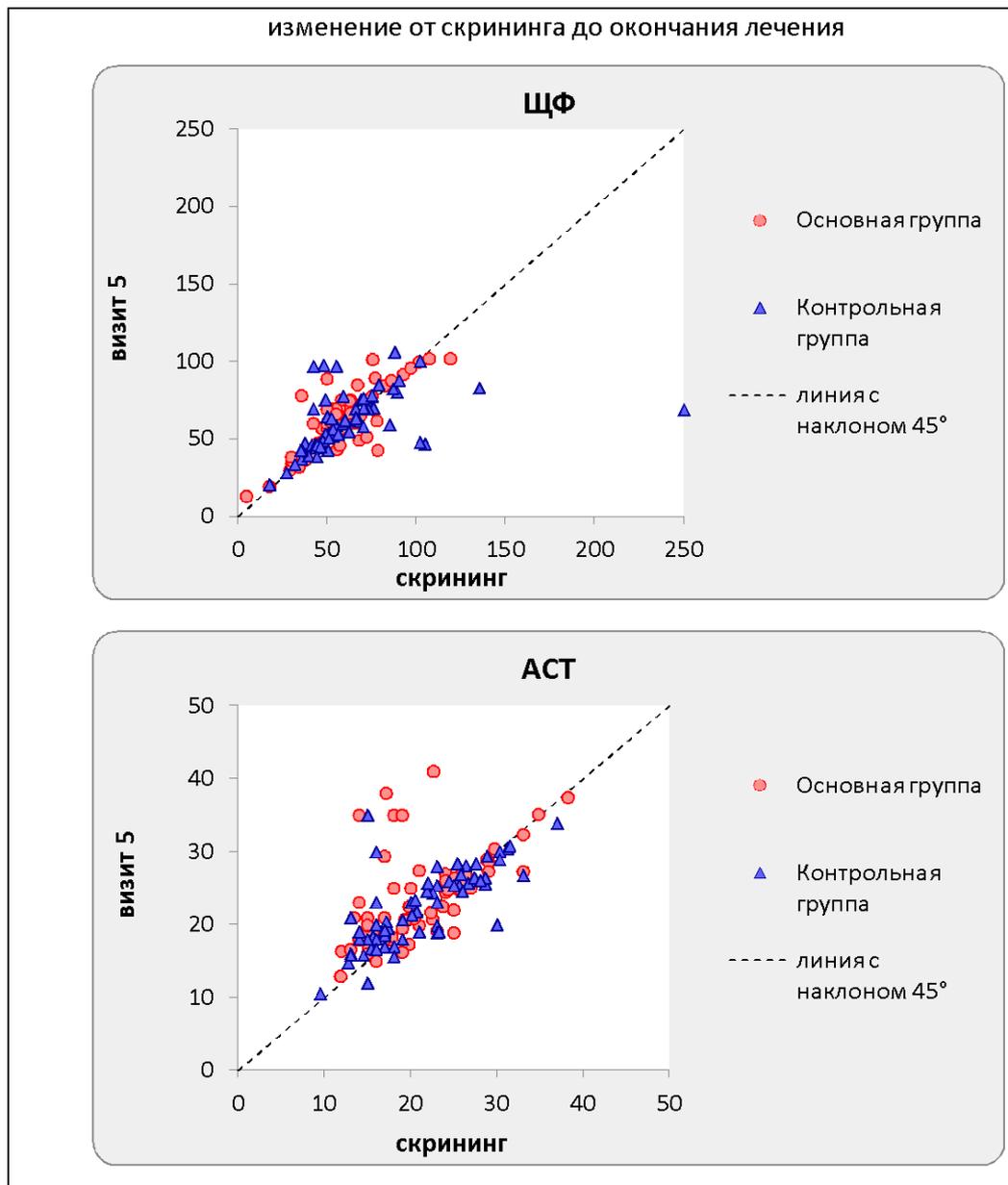


Рисунок 12.3 – Изменение индивидуальных значений показателей биохимического анализа крови от скрининга до визита 5 (начало)

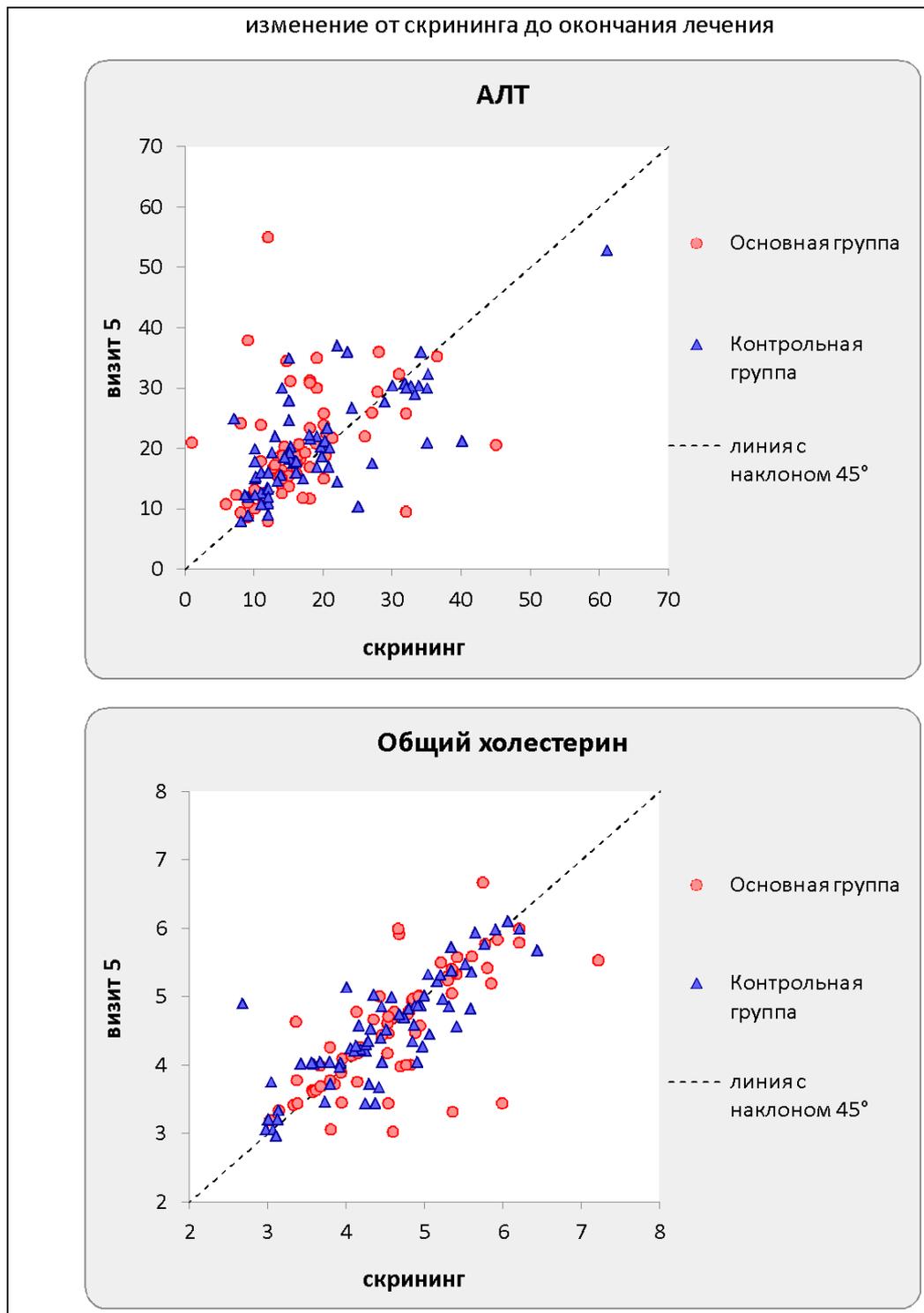


Рисунок 12.3 (продолжение)

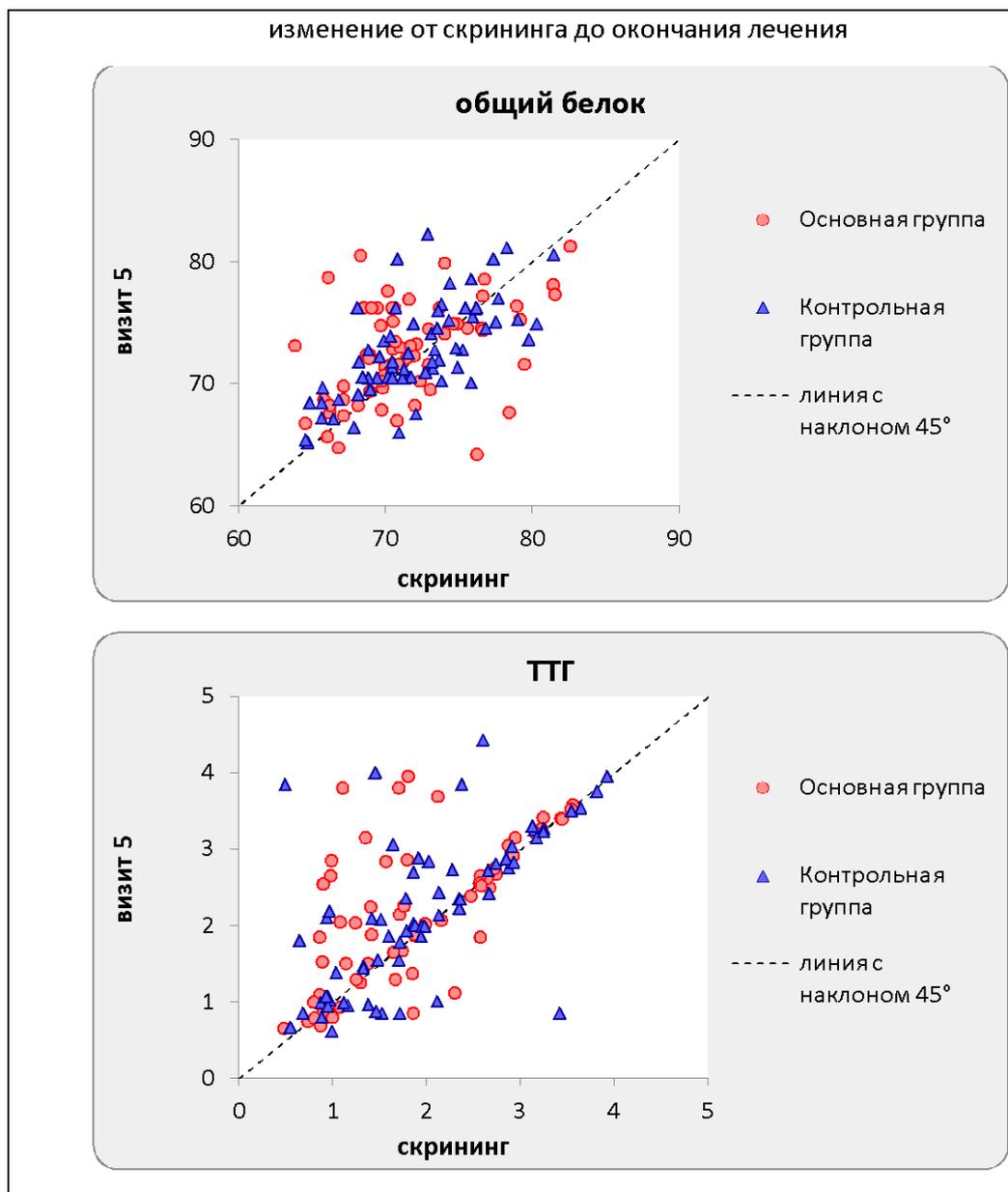


Рисунок 12.3 (продолжение)

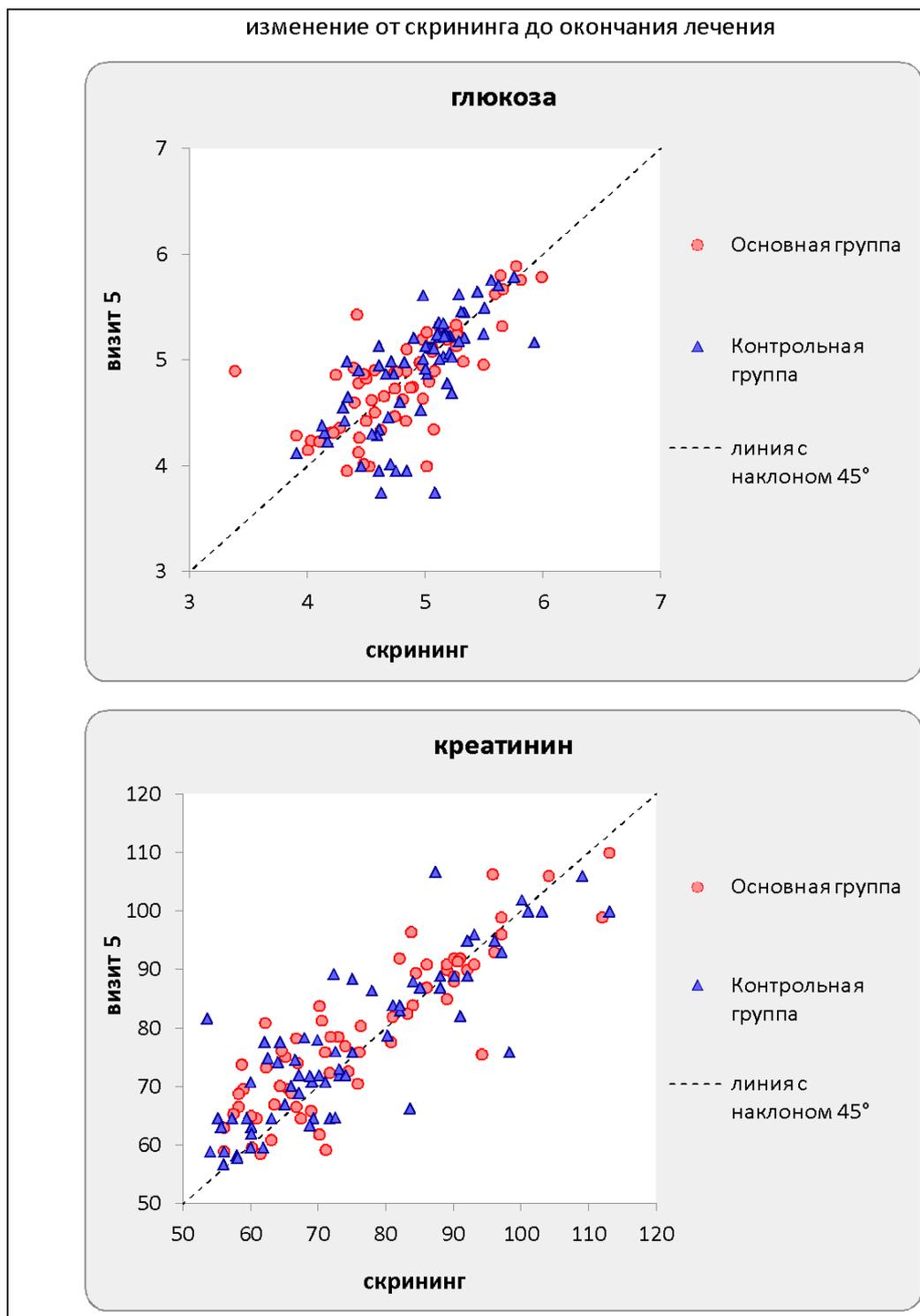


Рисунок 12.3 (продолжение)

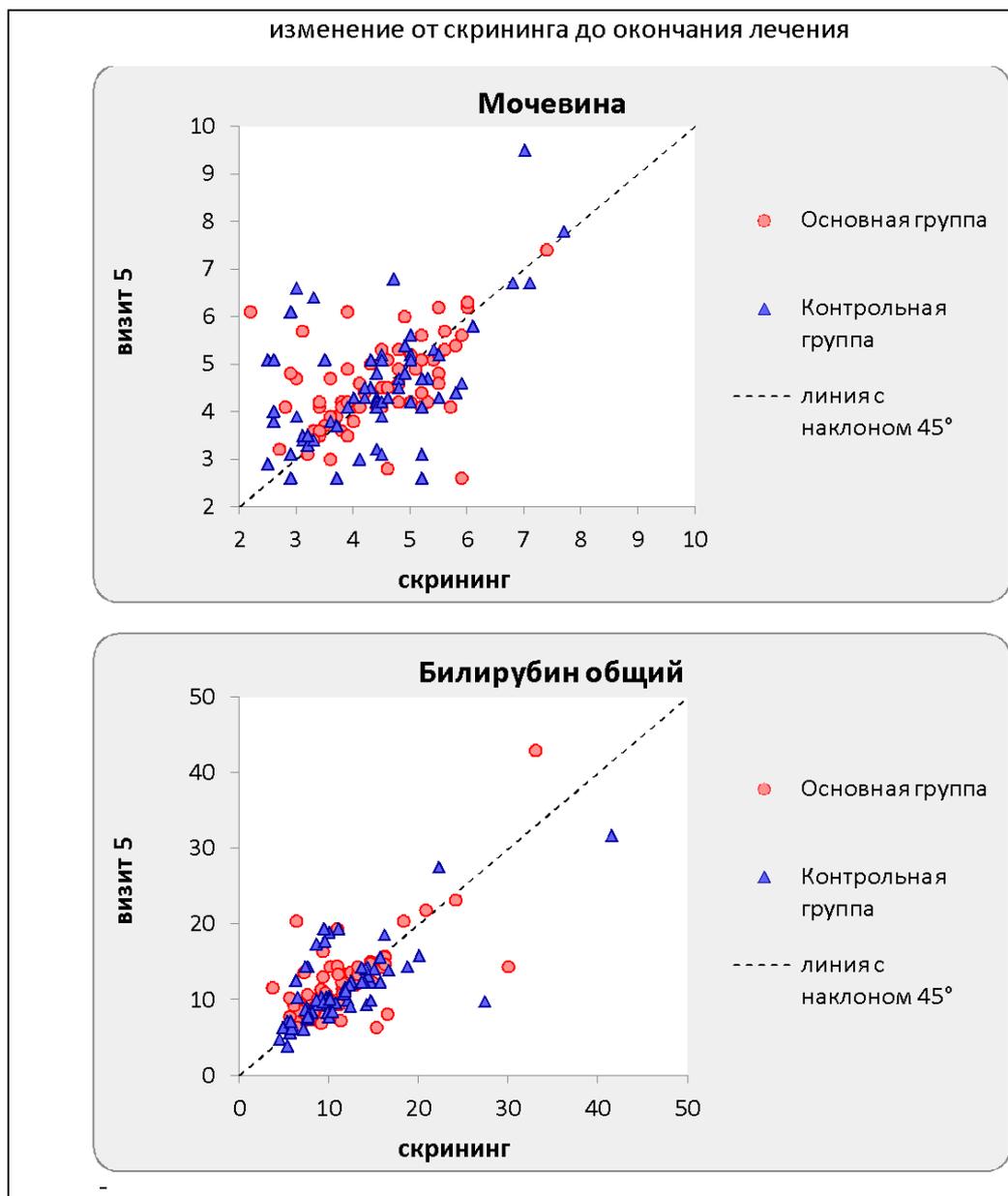


Рисунок 12.3 (продолжение)

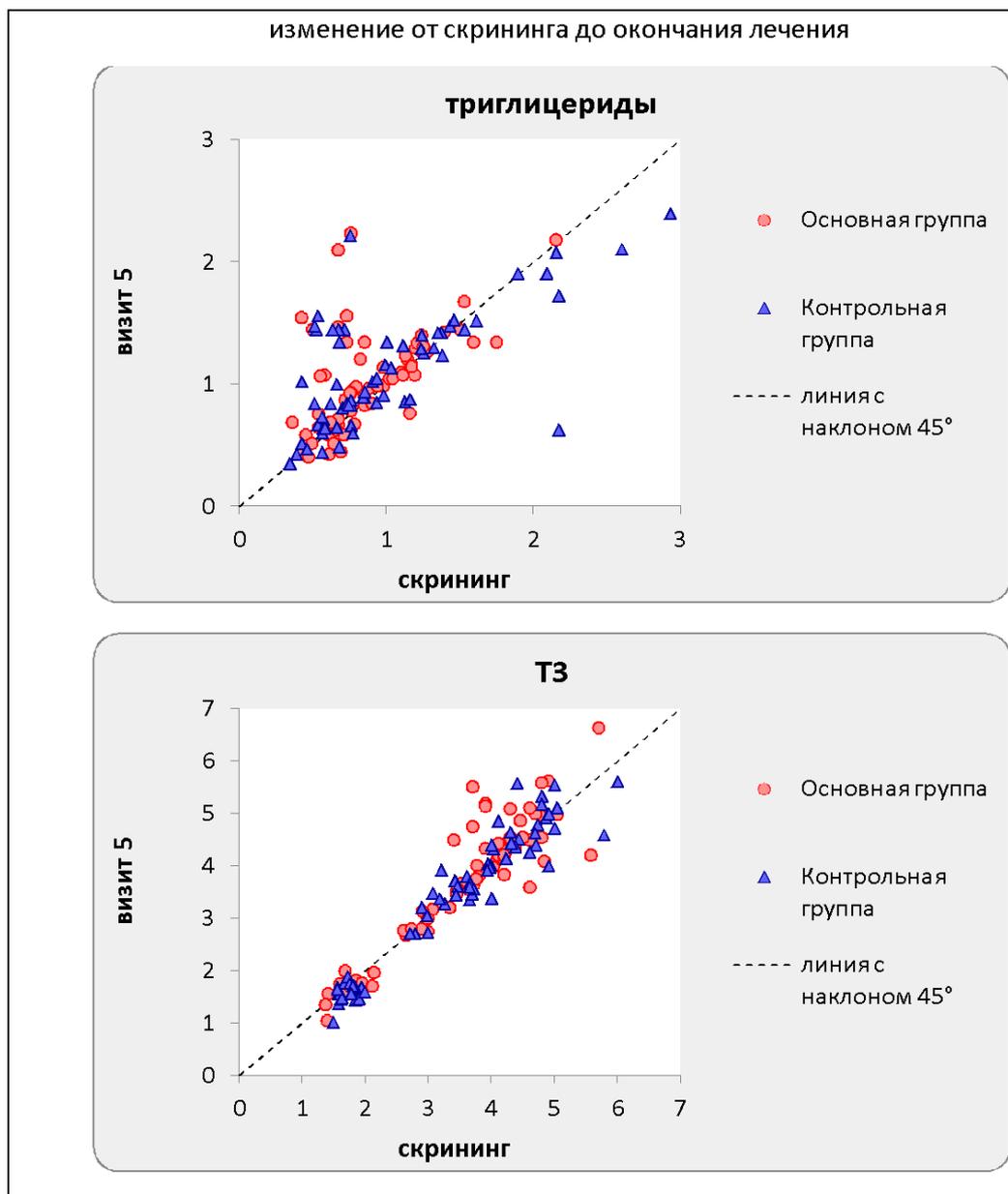


Рисунок 12.3 (продолжение)

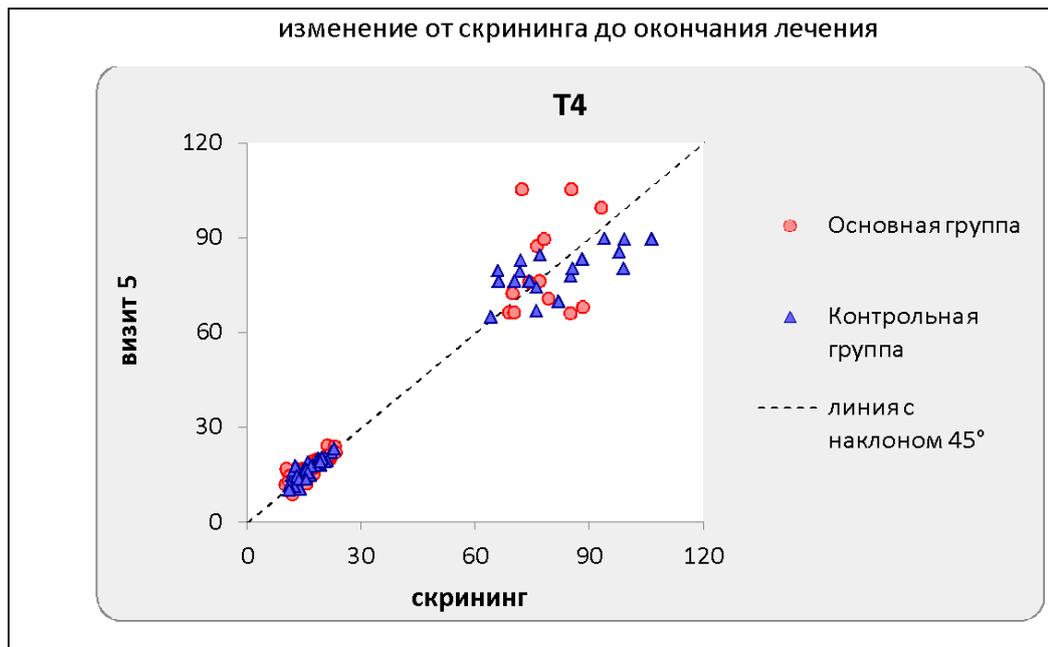


Рисунок 12.3 (продолжение)

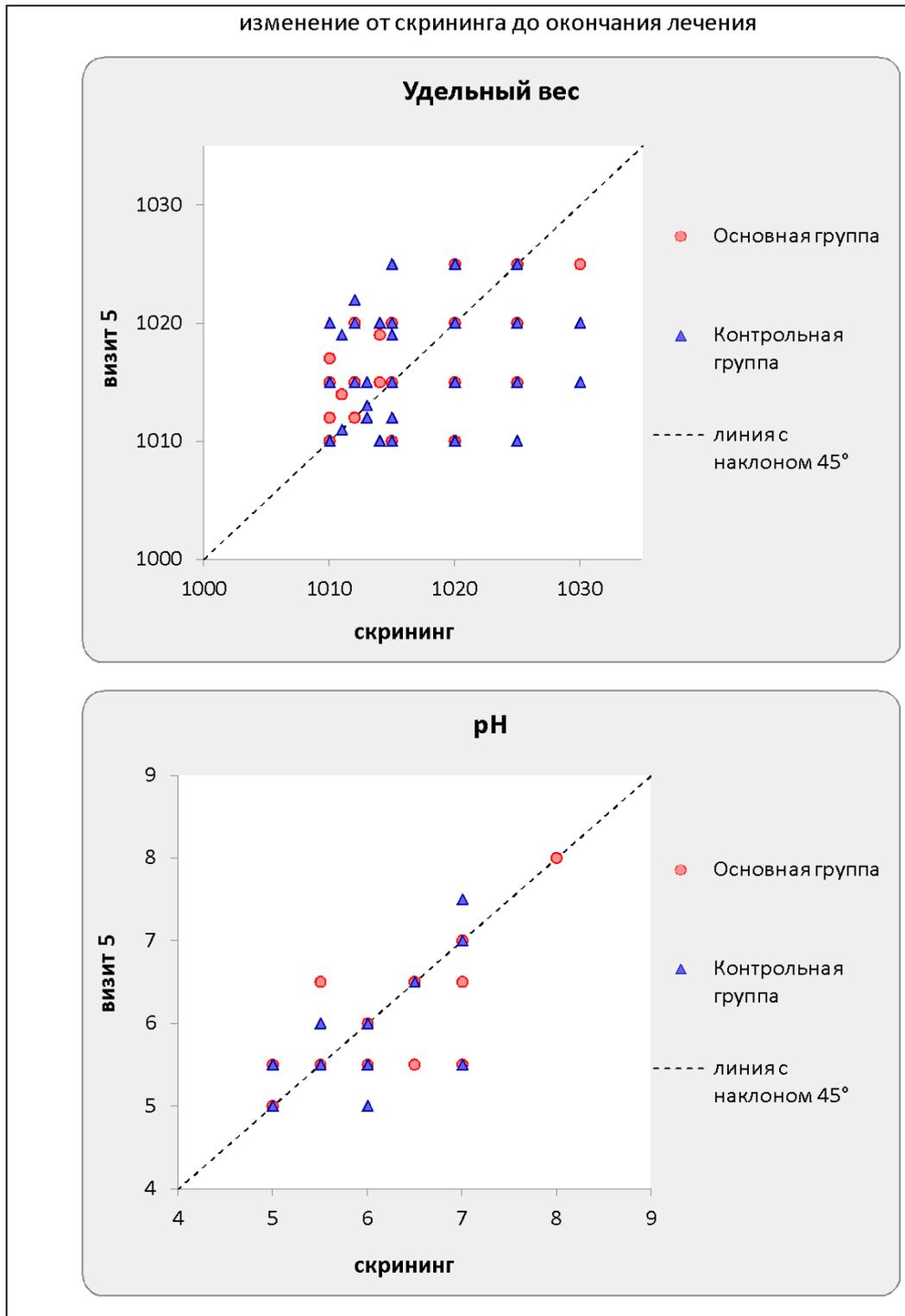


Рисунок 12.4 – Изменение индивидуальных значений количественных показателей общего анализа мочи от скрининга до визита 5 (начало)

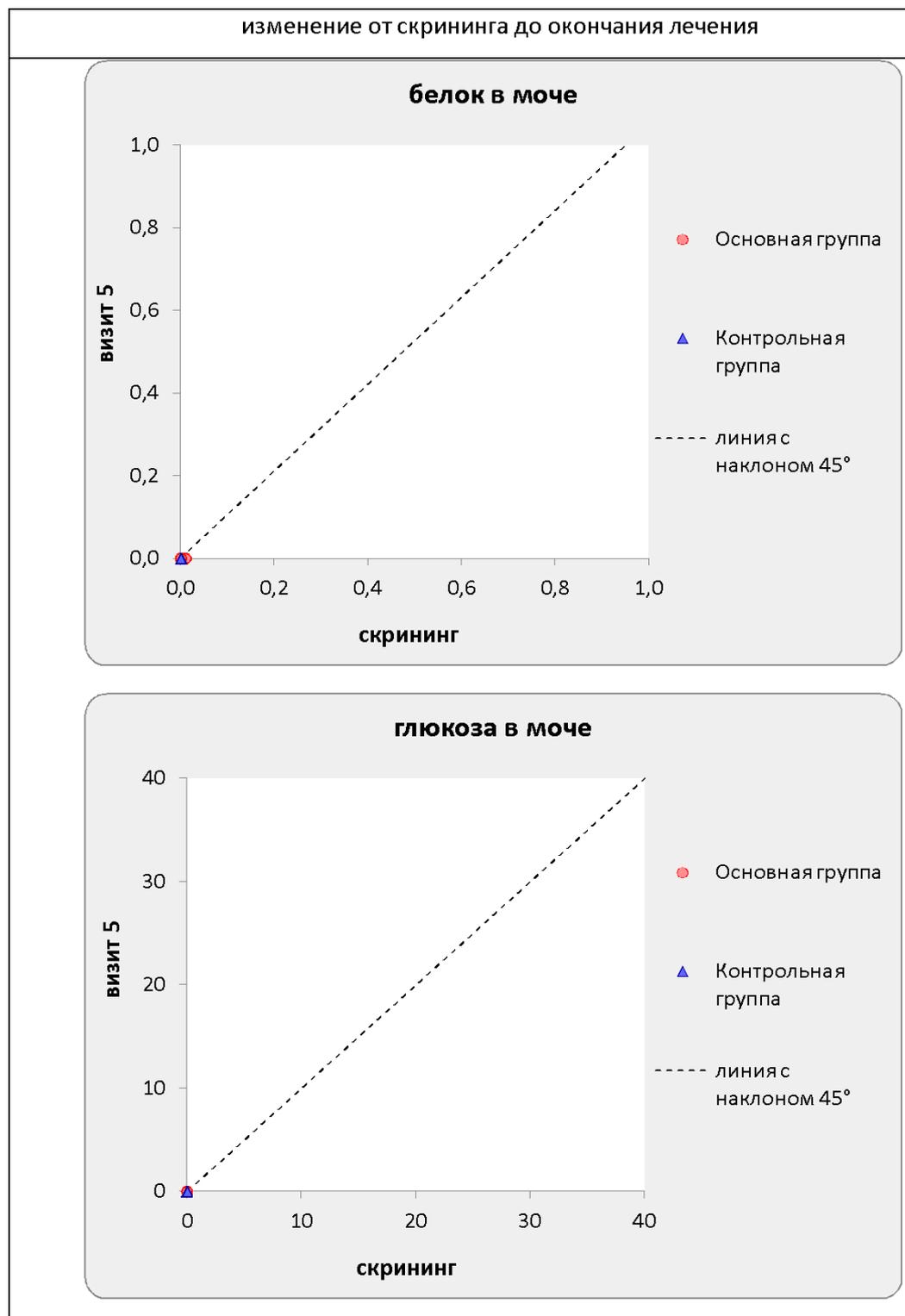


Рисунок 12.3 (продолжение)

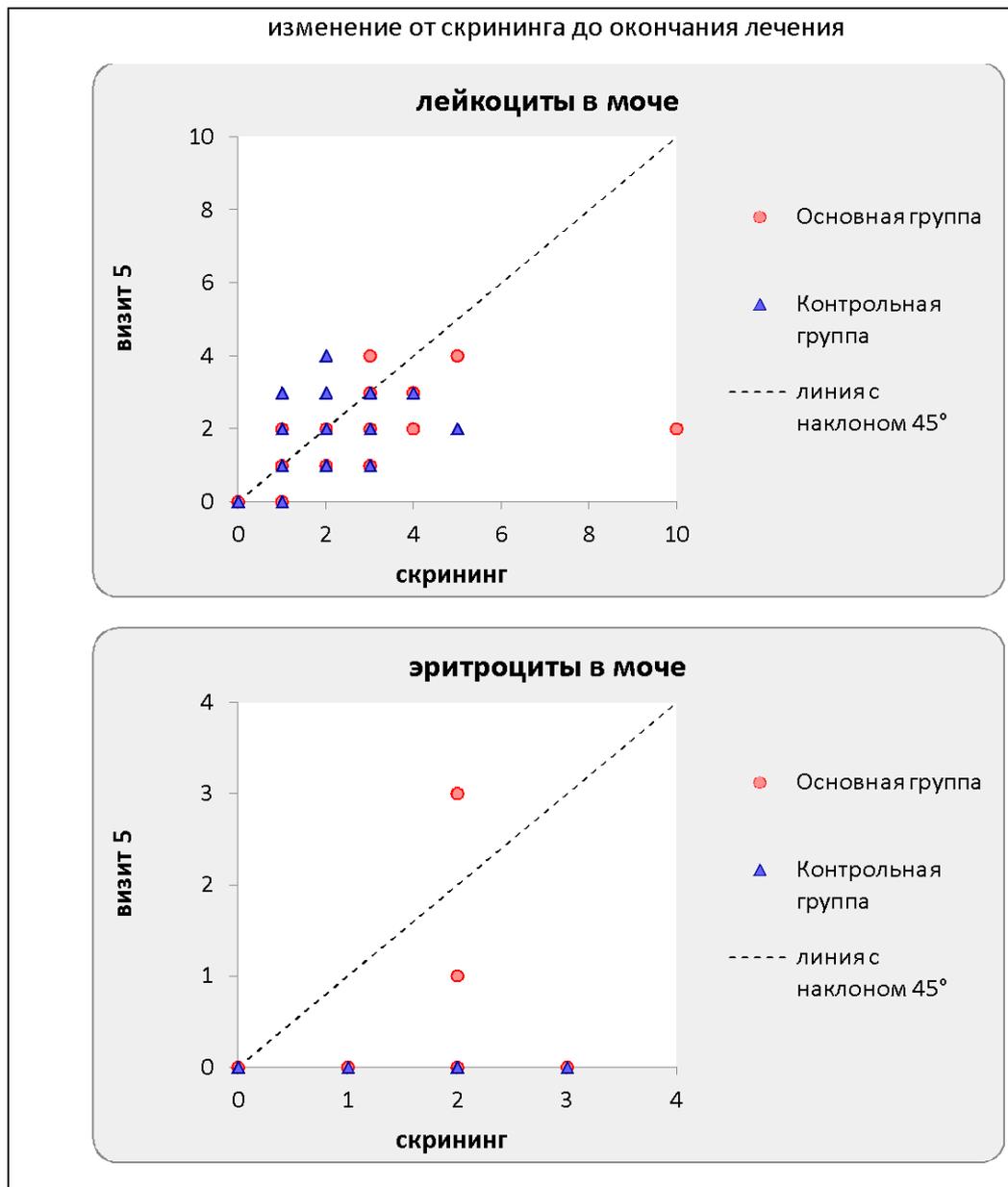


Рисунок 12.3 (продолжение)

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

Учитывая то, что в исследовательских центрах при лабораторном анализе крови и мочи использовалось разное оборудование и применялись различные диапазоны референсных значений, непосредственное сравнение количественных значений показателей крови и мочи будет некорректным, т.к., во-первых, неизбежно будут иметь место систематические ошибки из-за различий центров, а, во-вторых, повышение или снижение показателя безотносительно его референтного диапазона не может рассматриваться как клинически значимое или незначимое. Поэтому статистическому анализу подвергались не абсолютные значения показателей, а индивидуальные клинические оценки результата по каждому лабораторному показателю, инвариантные к различным в центрах единицам измерения и референсным диапазонам.

Статистический анализ соответствующих таблиц сопряженности (см. пункты 14.3.2-14.3.4) подтвердил гипотезу об отсутствии в процессе исследования статистически значимой динамики в клинической оценке лабораторных анализов крови и мочи. Исключением были:

- эритроциты в крови – в обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение доли пациентов с нормой;
- гемоглобин в крови – в обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение доли пациентов с нормой;
- тромбоциты в крови - в контрольной группе наблюдалось статистически значимое повышение доли пациентов с нормой;
- сегментоядерные нейтрофилы – в основной группе наблюдалось статистически значимое повышение доли пациентов с нормой;
- палочко-ядерные нейтрофилы – в контрольной группе наблюдалось статистически значимое повышение доли пациентов с нормой;
- лимфоциты крови - в контрольной группе наблюдалось статистически значимое повышение доли пациентов с нормой;
- рН мочи - в контрольной группе наблюдалось статистически значимое повышение доли пациентов с нормой.

Таким образом, после курсового применения исследуемого препарата по всем показателям анализов крови и мочи их клиническая оценка не ухудшилась - улучшилась или осталась такой же как на скрининге.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

Одновременно по всем показателям анализа крови и мочи по завершению исследования отсутствовали статистически значимые различия ($p>0,05$) между основной и контрольной группами по частоте категорий клинической оценки (норма, КНЗ, КЗ) этих показателей.

С учетом вышесказанного можно утверждать, что курсовое 84-дневное применение исследуемого препарата не оказало какого-либо негативного влияния на показатели морфологического состава периферической крови и не отразилось на показателях общего анализа мочи.

12.5 ОСНОВНЫЕ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО ОСМОТРА И ДРУГИЕ ЖИЗНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ

12.5.1 Физикальный осмотр

В соответствии с протоколом состояние здоровья пациентов оценивалось на основании объективных данных их физикального обследования на каждом визите.

Обобщенные результаты физикального обследования пациентов на скрининге – см. приложение 16.2.4.2.

У 100% пациентов в процессе исследования какая-либо динамика в результатах физикального осмотра отсутствовала (см. приложение 16.2.9).

12.5.2 Основные жизненно важные показатели

Во время исследования пациенты находились под наблюдением врачей и на визитах 1 - 5 у них регистрировались основные жизненно важные показатели (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела). Врачи-исследователи с учетом диапазона нормальных значений витальных функций, предусмотренных протоколом настоящего исследования, давали клиническую оценку полученным результатам: «норма», «клинически незначимое отклонение» (КНЗ), «клинически значимое отклонение» (КЗ).

Индивидуальные данные регистрации основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования, диапазоны их нормальных значений и клинические оценки результатов представлены в приложении 16.2.10.

Отклонения основных жизненно важных показателей от нормы, признанных СНЯ и НЯ, не было.

Изменение витальных функций в процессе исследования (динамика), а также диапазон их вариации относительно медиан проиллюстрированы в виде диаграмм (приложение 14.3.5). Как видно из этих диаграмм, в процессе исследования какая-либо динамика (снижение или повышение значений АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела) после курсового применения лекарственных препаратов в основной и контрольной группах не наблюдалась.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

В ходе исследования у всех пациентов основные жизненно важные показатели находились в пределах нормы.

Статистический анализ соответствующих таблиц сопряженности (см. приложение 14.3.6) подтвердил при $p > 0,999$ гипотезу об отсутствии динамики в клинической оценке витальных функций.

Одновременно на всех визитах по частоте категорий клинической оценки результатов регистрации АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела статистически значимые различия между сравниваемыми группами отсутствовали при $p > 0,999$.

Таким образом, применение исследуемого препарата не оказало отрицательного влияния на основные показатели сердечной деятельности и гемодинамики.

12.6 ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ

Протоколом были определены следующие критерии оценки переносимости:

- «хорошая» - отсутствие побочных эффектов или появление побочных эффектов легкой степени тяжести, кратковременных, не требующих коррекции лечения;
- «удовлетворительная» - появление побочных эффектов, умеренно тяжелых, требующих корректировки дозы препарата;
- «неудовлетворительная» - появление побочных эффектов, требующих отмены препарата.

В соответствии с этими критериями и с учетом наличия побочных эффектов, переносимость исследуемого препарата можно оценить, как хорошую.

12.7 ОЦЕНКА МЕСТНОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПО ДАННЫМ ДНЕВНИКОВ ПАЦИЕНТОВ

Протоколом была задана регистрация пациентами в своих дневниках субъективных оценок местной переносимости применяемых ЛП по наличию и выраженности покраснения, шелушения, сухости, ссаждения/жжения в месте нанесения геля. Периодичность регистрации: 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, (28±2)-й, (56±2)-й, (84±2)-й день лечения. Выраженность побочных эффектов оценивалась пациентами в 4-балльной шкале (от 0 баллов до 3 баллов) – см. приложение 16.2.12. Суммарный балл оценки

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

местной переносимости теоретически мог варьировать в диапазоне от 0 баллов (побочных эффектов нет) до 12 баллов (соответствует самой тяжелой форме выраженности всех анализируемых побочных эффектов).

Результаты статистического анализа выраженности в баллах побочных эффектов представлены в приложении 14.3.7.

По всем анализируемым побочным эффектам на всех этапах регистрации медиана выраженности этих эффектов равна нулю, что говорит о том, что как минимум у 50% пациентов основной и контрольной групп побочных эффектов в процессе исследования не было. Наибольшее количество пациентов испытали следующие побочные эффекты:

- покраснение – на (4-6)-й день лечения (11-13% пациентов);
- шелушение – на (5-7)-й день лечения (19-22% пациентов);
- сухость – на (4-7)-й день лечения (20-23% пациентов);
- ссаждение/жжение – на (5-7)-й день лечения (12-13% пациентов).

Для всех анализируемых побочных эффектов в обеих группах наблюдалась статистически значимая динамика их выраженности ($p < 0,05$ согласно дисперсионного анализа Фридмана). По данным дневников на (84±2)-й день лечения покраснение, шелушение, сухость, ссаждение/жжение в месте нанесения геля были полностью купированы у пациентов обеих групп.

На всех этапах регистрации по выраженности покраснения, шелушения, сухости, ссаждения/жжения основная и контрольная группы статистически значимо не различались при $p > 0,05$ согласно U -критерия Манна–Уитни.

Результаты статистического анализа местной переносимости по суммарному баллу выраженности покраснения, шелушения, сухости, ссаждения/жжения (Таблица 12.12) подтвердили гипотезу о наличии статистически значимой динамики ($p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Фридмана).

На (1-3)-й день лечения и на визитах 3-5 основная и контрольная группы по суммарному баллу статистически значимо не различались ($p > 0,05$ согласно U -критерия Манна–Уитни). Статистически значимое различие ($p < 0,05$) между основной и контрольной группами имело место на (4-7)-й день лечения и объясняется тем, что в контрольной группе было больше пациентов с побочными эффектами (33-36% пациентов), нежели в основной (12-17% пациентов).

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Таблица 12.12 - Статистический анализ индивидуальных оценок местной переносимости по суммарной выраженности побочных эффектов

День лечения	Статистический показатель	Суммарный балл		p*
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
1-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 3	0,370
2-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 3	0 (0-0) 0 - 3	0,172
3-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 3	0 (0-0) 0 - 5	0,088
4-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 5	0 (0-0) 0 - 7	0,031
5-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 5	0 (0-0) 0 - 8	0,025
6-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 5	0 (0-0) 0 - 9	0,031
7-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 5	0 (0-0) 0 - 9	0,044
(28±2)-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 4	0 (0-0) 0 - 6	0,079
(56±2)-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 4	0,447
(84±2)-й	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 0	>0,999
p**		<0,001	<0,001	

Обозначения: Median – медиана, IQR – межквартильный интервал (первый квартиль – третий квартиль), min-max – размах,
p-значение согласно: * - U-критерия Манна–Уитни, ** - дисперсионного анализа Фридмана

Таким образом, по оценке местной переносимости, характеризуемой суммарным баллом выраженности побочных эффектов, терапия с применением исследуемого препарата превосходит терапию с препаратом сравнения – покраснение, шелушение, сухость, саднение/жжение в месте нанесения геля у пациентов основной группы в целом были менее выражены, чем в контрольной группе.

12.8 ЗАКЛЮЧЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

В анализ безопасности были включены пациенты, получившие как минимум одну дозу назначенного препарата (все рандомизированные пациенты).

Воздействие метронидазола имело место только в основной группе, адапалена – в обеих группах. В настоящем исследовании степень воздействия ЛП, характеризуемая количеством пациентов, подвергшихся воздействию, длительностью воздействия (применения) препаратов, суммарной примененной дозой адапалена, в основной группе и контрольной была одинаковой.

На фоне курсового применения сравниваемых ЛП серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не было. Всего у 32 пациентов (24%) было зарегистрировано 68 НЯ. Все НЯ были легкой степени выраженности. Во всех случаях изменение дозы назначенного препарата или его отмена не проводились. Пациентов, исключенных из исследования в связи с НЯ, не было.

Нежелательные явления наблюдались в обеих группах. Сравнение групп лечения по количеству пациентов, испытавших побочные нежелательные реакции, показало, что в основной группе частота реакций была в 2,4 раза ниже, чем в контрольной ($p=0,031$). При этом частота побочных нежелательных реакций не зависела от возраста и пола пациента, а также от суммарной принятой дозы адапалена.

Курсовое 12-недельное применение препарата Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ не оказало какого-либо негативного влияния на показатели морфологического состава периферической крови, на уровни ее основных биохимических констант, характеризующих функциональное состояние печени и почек, не отразилось на показателях общего анализа мочи, на основных показателях сердечной деятельности и гемодинамики.

Исследуемый препарат и препарат сравнения имеют сопоставимый профиль безопасности. Использовались такие критерии оценки безопасности как частота НЯ и их возможная связь с приемом препарата, изменение основных жизненно важных показателей, лабораторных показателей крови и мочи.

Препарат Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ хорошо переносится пациентами. По оценке местной переносимости, характеризуемой суммарным баллом выраженности побочных эффектов, терапия с применением исследуемого препарата превосходит терапию с препаратом сравнения -

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

покраснение, шелушение, сухость, ссаднение/жжение в месте нанесения геля у пациентов основной группы в целом были менее выражены, чем в контрольной группе.

13 ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

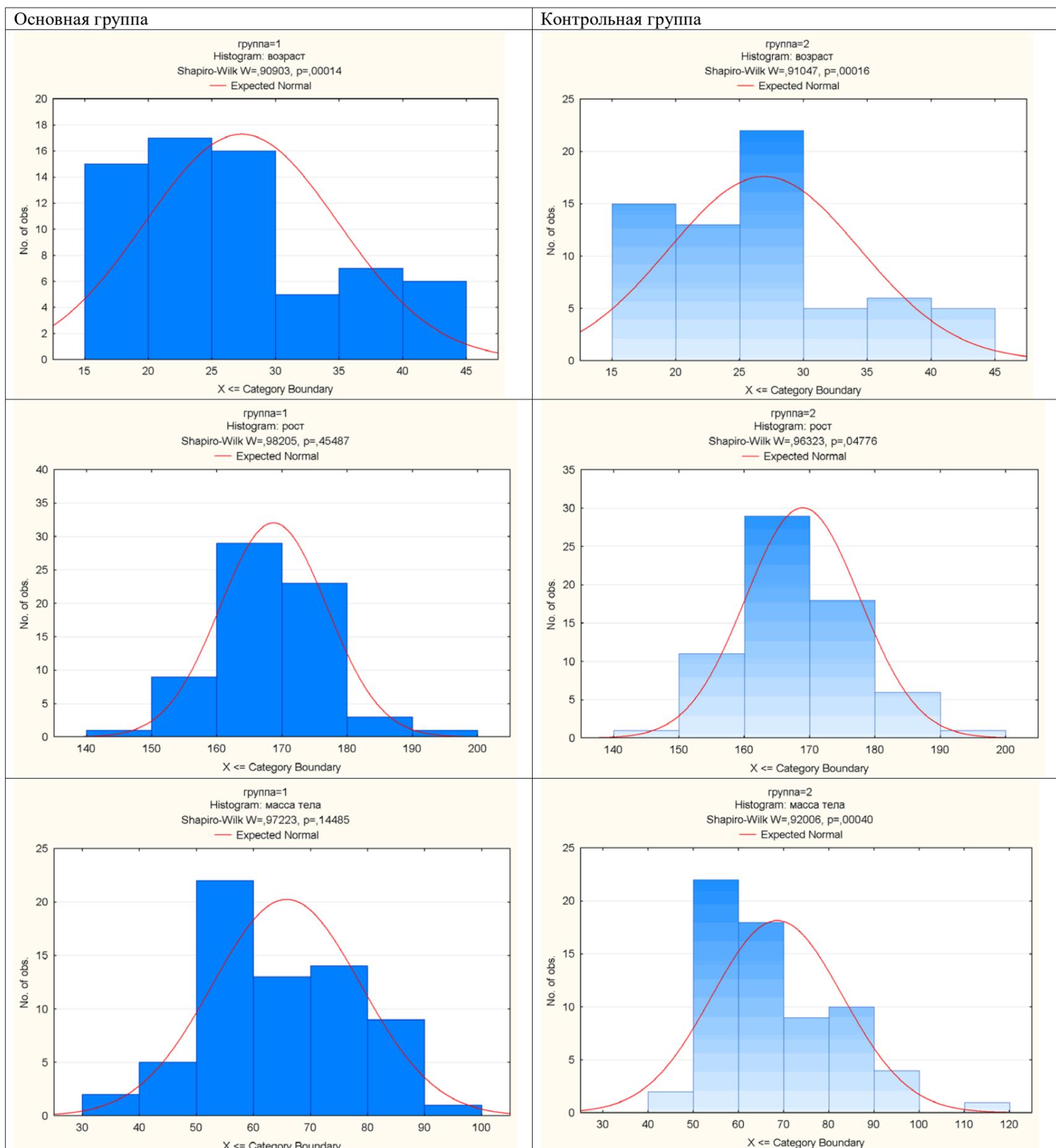
(содержимое из примера изъято)

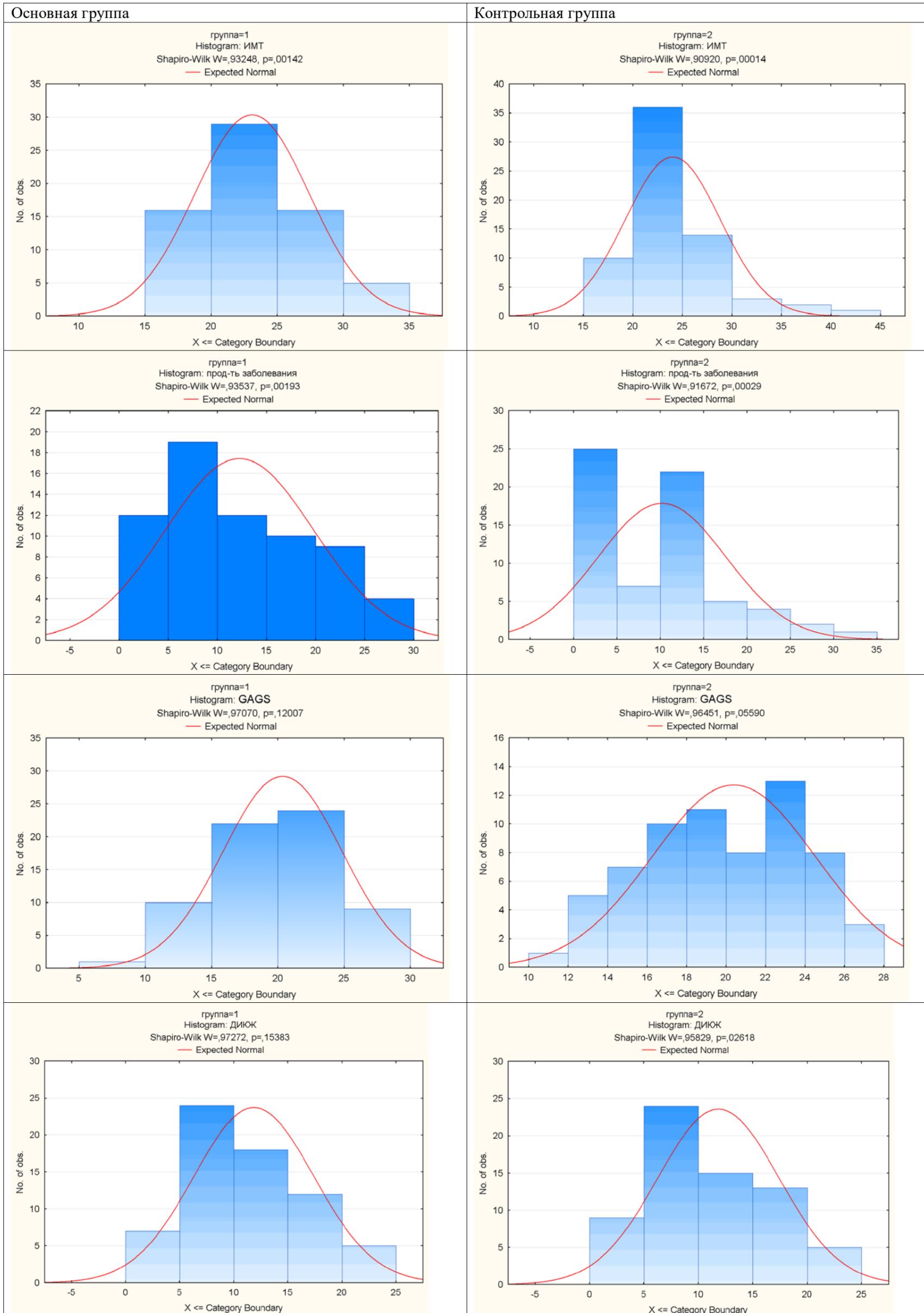
14 ТАБЛИЦЫ, РИСУНКИ, ГРАФИКИ, НА КОТОРЫЕ ДАНЫ ССЫЛКИ, НО КОТОРЫЕ НЕ ВОШЛИ В ТЕКСТ ОТЧЕТА

14.1 ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (СВОДНЫЕ РИСУНКИ, ТАБЛИЦЫ)

Обобщенные демографические и антропометрические данные представлены в пункте 11.2 настоящего отчета, индивидуальные данные – см. приложение 16.2.4.1.

14.1.1 Исходное распределение индивидуальных значений отдельных показателей (тест на близость к нормальному закону распределения) на скрининге



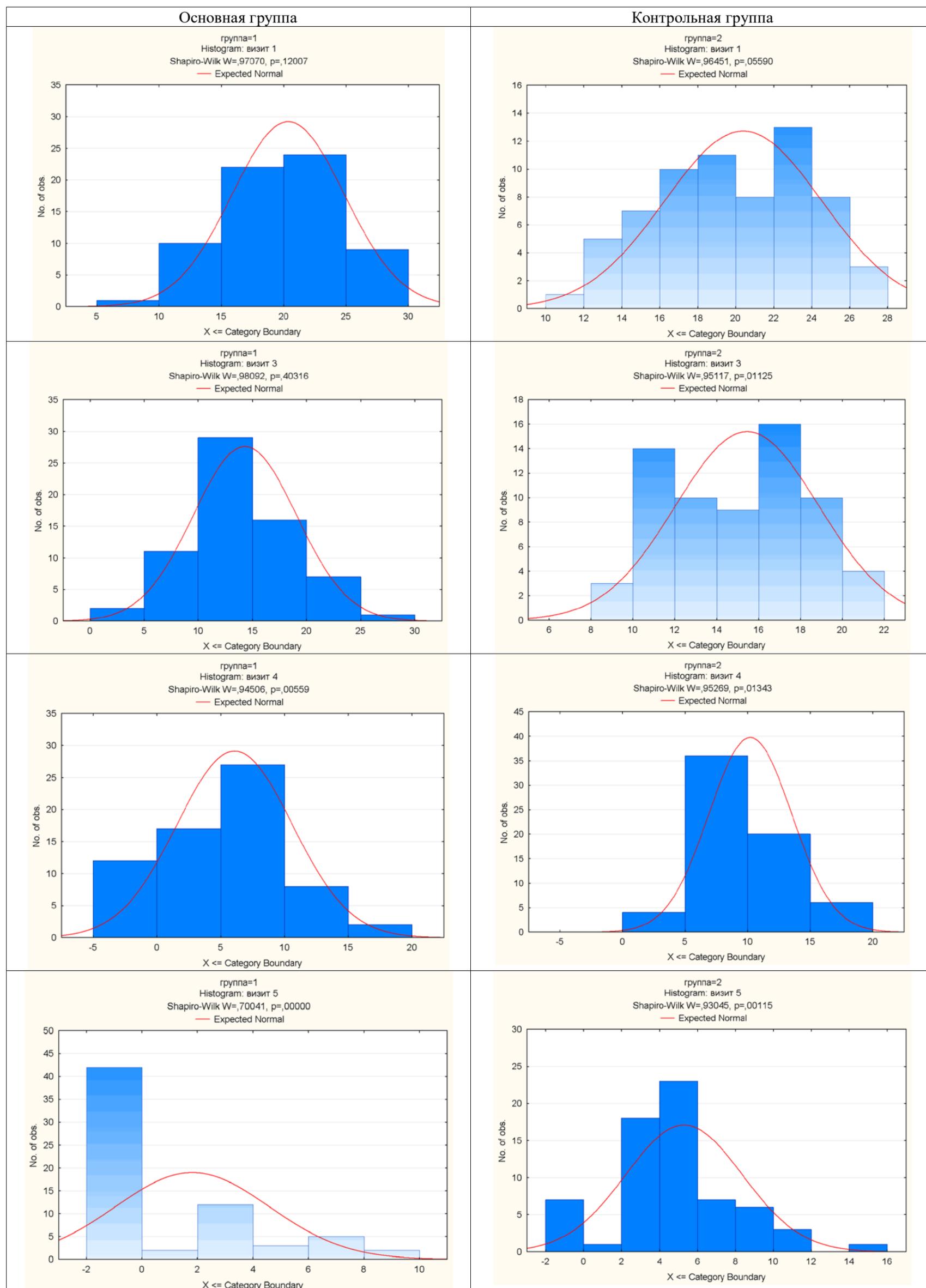


Выводы:

- Гипотеза о нормальности распределения возраста, ИМТ, продолжительности от начала заболевания до начала лечения не отклоняется при $p > 0,05$.
- Гипотеза о нормальности распределения значений остальных показателей на скрининге отклоняется при $p < 0,05$.

14.2 ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ (СВОДНЫЕ РИСУНКИ, ТАБЛИЦЫ)

14.2.1 Распределение индивидуальных значений балла по GAGS (тест на близость к нормальному закону распределения)



Вывод: гипотеза о нормальности закона распределения индивидуальных значений балла по GAGS отклоняется при $p < 0,05$.

14.2.2 Результаты непараметрического дисперсионного анализа

**Фридмана (Friedman ANOVA) по оценке влияния фактора
«визит» на оценку клинических проявлений угревой сыпи по
GAGS**

Обозначения в таблицах ниже:

- Variable** – анализируемый фактор (визит),
df - число степеней свободы,
p – значимость критерия Фридмана,
Average Rank - средний ранг показателя в одной выборке,
Sum of Ranks – сумма рангов показателя по всем пациентам в одной выборке,
Mean – среднее значение показателя,
Std. Dev. – стандартное отклонение показателя,
группа =1 (основная группа), **группа =2** (контрольная группа).

Основная группа:

группа=1 Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance (GAGS) ANOVA Chi Sqr. (N = 66, df = 3) = 194,6940 p =0,00000 Coeff. of Concordance = ,98330 Aver. rank r = ,98305				
Variable	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
визит 1	3,992424	263,5000	20,36364	4,508578
визит 3	3,007576	198,5000	14,30303	4,765161
визит 4	1,909091	126,0000	6,09091	4,519112
визит 5	1,090909	72,0000	1,81818	2,772997

Контрольная группа:

группа=2 Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance (GAGS) ANOVA Chi Sqr. (N = 66, df = 3) = 195,9280 p =0,00000 Coeff. of Concordance = ,98954 Aver. rank r = ,98937				
Variable	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
визит 1	3,992424	263,5000	20,39394	4,139412
визит 3	2,992424	197,5000	15,45455	3,424715
визит 4	1,984848	131,0000	10,21212	3,312053
визит 5	1,030303	68,0000	5,28788	3,082283

Вывод: Для обеих групп пациентов гипотеза об отсутствии влияния фактора «визит» на анализируемый параметр отклоняется при $p < 0,001$, т.е. имеет место статистически значимая динамика балла по GAGS.

14.2.3 Результаты множественного (парного) сравнения балла по шкале GAGS на различных визитах (*p*-значения согласно *post hoc* теста Немени)

Основная группа

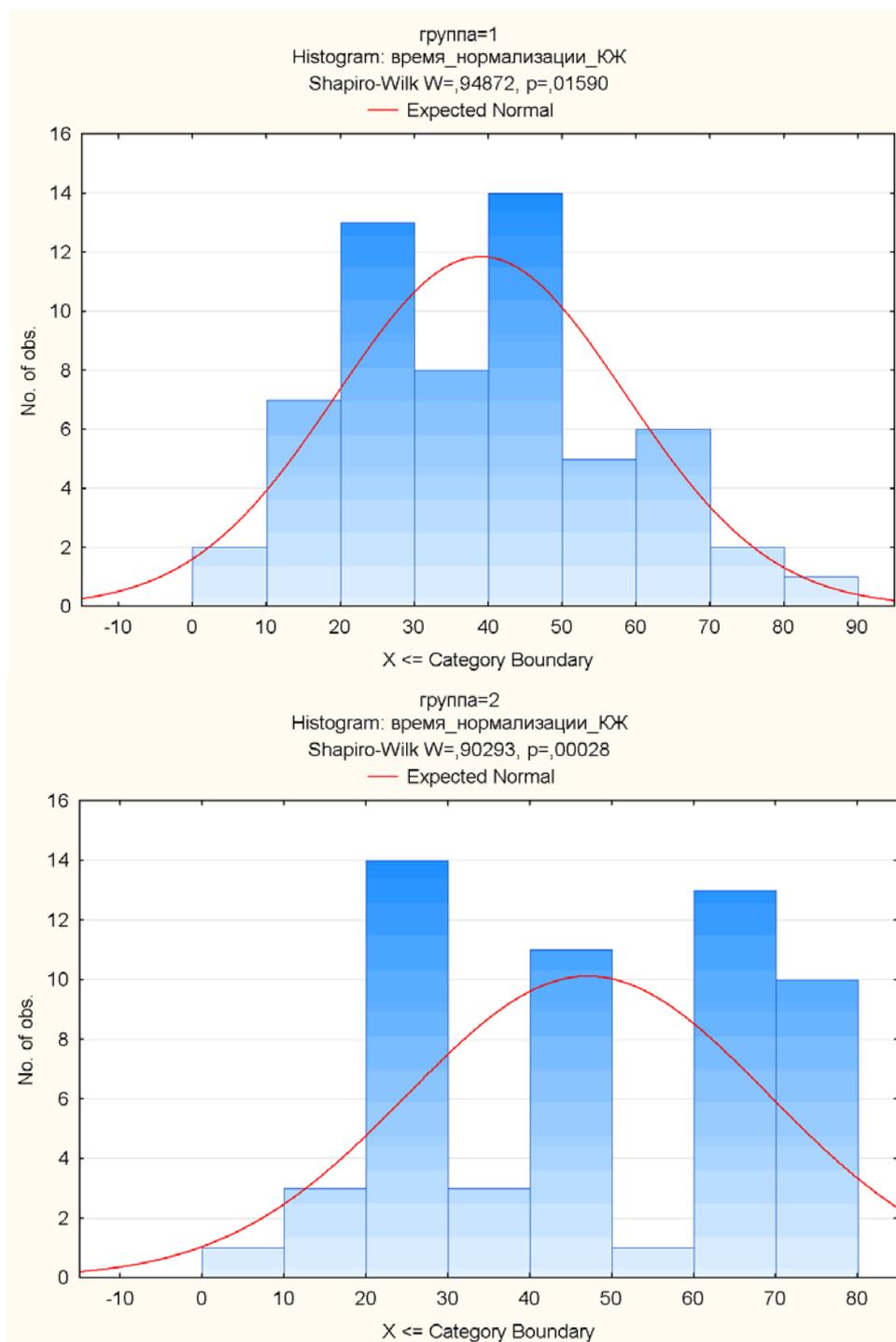
Визит	1	3	4	5	6	7
1	1	0,0300	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
3	0,0300	1	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
4	< 0,0001	< 0,0001	1	< 0,0001	1,0000	< 0,0001
5	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1	< 0,0001	1,0000
6	< 0,0001	< 0,0001	1,0000	< 0,0001	1	< 0,0001
7	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1,0000	< 0,0001	1

Контрольная группа

Визит	1	3	4	5	6	7
1	1	0,0225	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
3	0,0225	1	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
4	< 0,0001	< 0,0001	1	< 0,0001	1,0000	< 0,0001
5	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1	< 0,0001	1,0000
6	< 0,0001	< 0,0001	1,0000	< 0,0001	1	< 0,0001
7	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1,0000	< 0,0001	1

Вывод: Для обеих групп пациентов гипотеза об отсутствии различий между визитами по баллу согласно GAGS отклоняется при $p < 0,05$.

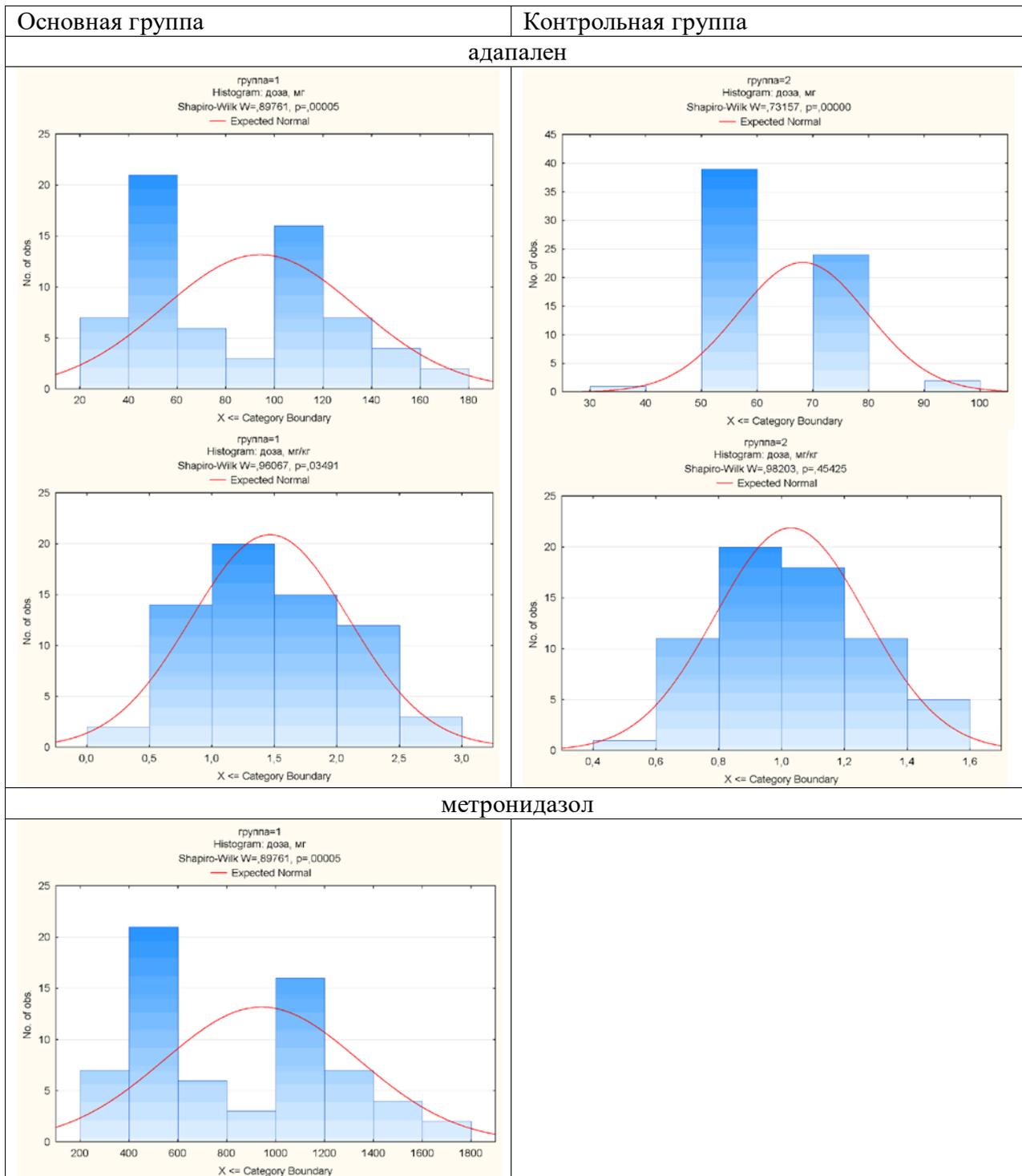
14.2.4 Распределение индивидуальных значений времени нормализации качества жизни пациента согласно ДИКЖ (тест на близость к нормальному закону распределения)

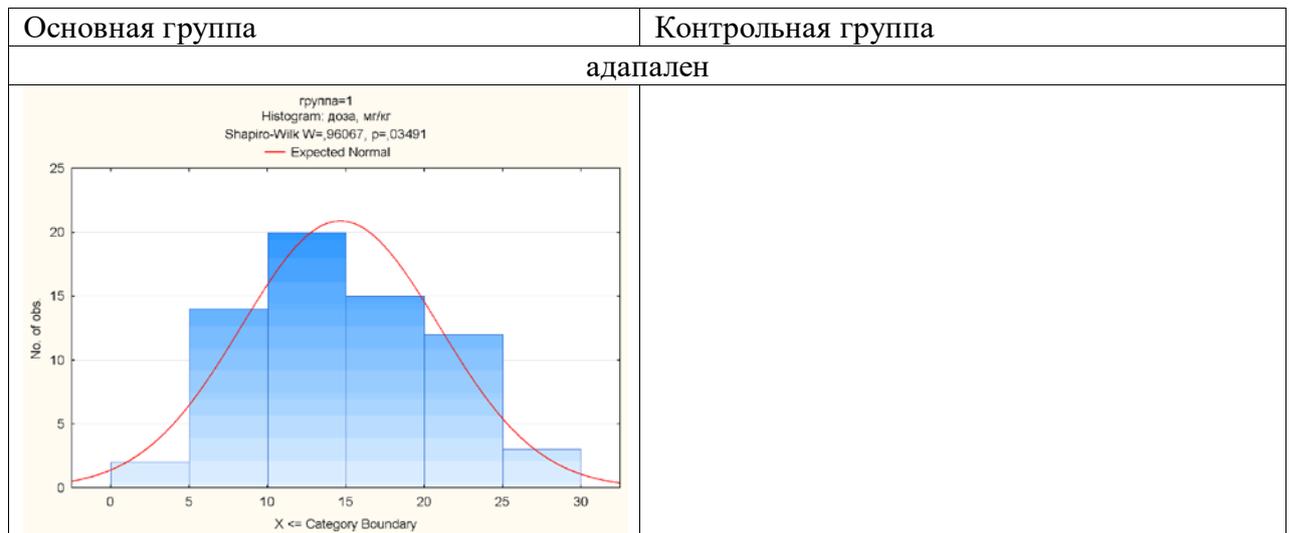


Вывод: гипотеза о нормальности закона распределения индивидуальных значений времени нормализации качества жизни пациента отклоняется при $p < 0,05$.

14.3 ДАННЫЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ (СВОДНЫЕ РИСУНКИ, ТАБЛИЦЫ)

14.3.1 Распределение показателей степени воздействия адапалена (тест на близость к нормальному закону распределения)



Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Вывод: гипотеза о нормальности распределения значений показателей отклоняется при $p < 0,05$.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

14.3.2 Статистический анализ индивидуальных клинических оценок показателей общего анализа крови пациентов в процессе исследования

Визит	СОЭ								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	60 (91%)	6 (9%)	0 (-)	-	62 (94%)	4 (6%)	0 (-)	-	0,511 ϕ
5	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	0,622 ϕ
p	0,088**				0,358**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	эритроциты								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	61 (92%)	5 (8%)	0 (-)	-	58 (88%)	8 (12%)	0 (-)	-	0,381 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,042**				0,011**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	гемоглобин								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	47 (71%)	19 (29%)	0 (-)	-	51 (77%)	15 (23%)	0 (-)	-	0,426 ϕ
5	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	<0,001**				0,004**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	тромбоциты								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	61 (92%)	5 (8%)	0 (-)	-	59 (89%)	7 (11%)	0 (-)	-	0,545 ϕ
5	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,369 ϕ
p	0,358**				0,026**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	лейкоциты								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	62 (94%)	4 (6%)	0 (-)	-	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	0,403 ϕ
5	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	0,500 ϕ
p	0,107**				0,178**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	сегменто-ядерные нейтрофилы, %								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	60 (91%)	6 (9%)	0 (-)	-	62 (94%)	4 (6%)	0 (-)	-	0,511 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,026**				0,066**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	палочко-ядерные нейтрофилы, %								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	62 (94%)	4 (6%)	0 (-)	-	60 (91%)	6 (9%)	0 (-)	-	0,511 ϕ
5	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,221**				0,042**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	эозинофилы, %								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,178**				0,178**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	базофилы, %								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,500 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				0,317**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	моноциты, %								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	62 (94%)	4 (6%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	0,698 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,066**				0,107**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	лимфоциты, %								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	56 (85%)	10 (15%)	0 (-)	-	59 (89%)	7 (11%)	0 (-)	-	0,436 ϕ
5	62 (94%)	4 (6%)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,212 ϕ
p	0,090**				0,026**				

p - значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера

Ω - критерия Фримана-Холтона

χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

14.3.3 Статистический анализ индивидуальных клинических оценок показателей биохимического анализа крови пациентов в процессе исследования

Визит	ЩФ								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	0,369 ϕ
p	0,178**				>0,999**				

p - значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	АСТ								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	0,622 ϕ
5	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,369 ϕ
p	0,358**				0,591**				

p - значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	АЛТ								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,684**				0,591**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	Общий холестерин								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	61 (92%)	5 (8%)	0 (-)	-	0,244 ϕ
5	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,369 ϕ
p	0,684**				0,066**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	глюкоза								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,622 ϕ
5	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	0,500 ϕ
p	0,591**				0,317**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	креатинин								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,500 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,500 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	Мочевина								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,500 ϕ
p	>0,999**				0,317**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	Билирубин общий								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	62 (94%)	4 (6%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	0,698 ϕ
5	64 (97%)	2 (3%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	0,683 ϕ
p	0,358**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	общий белок								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	0,500 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,317**				>0,999**				

p - значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	ТТГ								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,500 ϕ
p	>0,999**				0,317**				

p - значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	триглицериды								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	61 (92%)	5 (8%)	0 (-)	-	0,095 ϕ
5	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	61 (92%)	5 (8%)	0 (-)	-	0,466 ϕ
p	0,358**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	ТЗ								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,500 ϕ
5	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	0,500 ϕ
p	0,317**				0,317**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера Ω - критерия Фримана-Холтона χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	Т4								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	0,500 ϕ
p	0,317**				>0,999**				

p - значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера

Ω - критерия Фримана-Холтона

χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

14.3.4 Статистический анализ индивидуальных клинических оценок показателей общего анализа мочи пациентов в процессе исследования

Визит	цвет								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	прозрачность								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	Удельный вес								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	0,369 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,317**				0,107**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	pH								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	60 (91%)	6 (9%)	0 (-)	-	61 (92%)	5 (8%)	0 (-)	-	0,753 ϕ
5	63 (95%)	3 (5%)	0 (-)	-	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	0,369 ϕ
p	0,107**				0,066**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	белок в моче								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	глюкоза в моче								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	билирубин								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	0 (-)	66 (100%)	0 (-)	-	0 (-)	66 (100%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	0 (-)	66 (100%)	0 (-)	-	0 (-)	66 (100%)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	лейкоциты в моче								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	0,500 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,317**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	эритроциты в моче								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	соли								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Визит	слизь								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	65 (98%)	1 (2%)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	0,500 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	0,317**				>0,999**				

p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

Визит	бактерии								p
	Основная группа (n=66)				Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов (%), у которых клиническая оценка результата анализа:								
	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	норма	КНЗ	КЗ	нет данных	
1	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
5	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	66 (100%)	0 (-)	0 (-)	-	>0,999 ϕ
p	>0,999**				>0,999**				

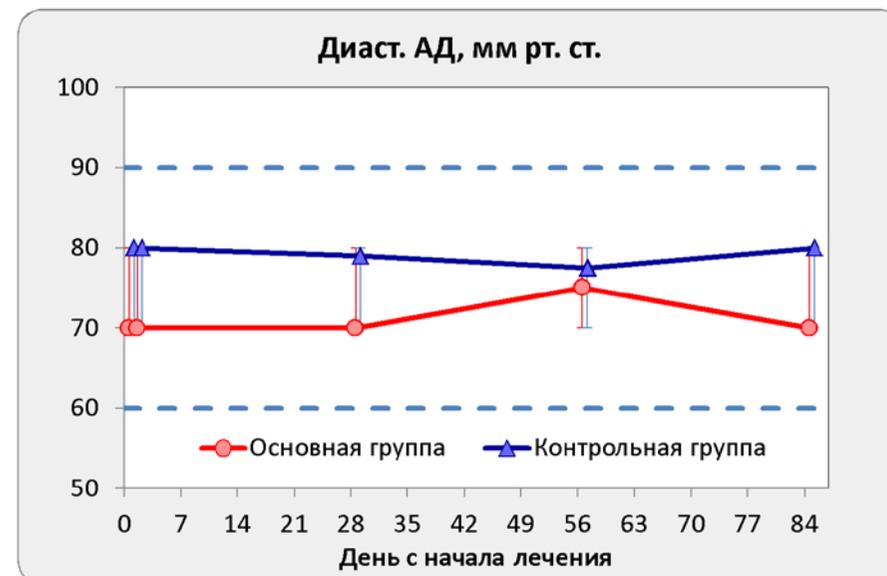
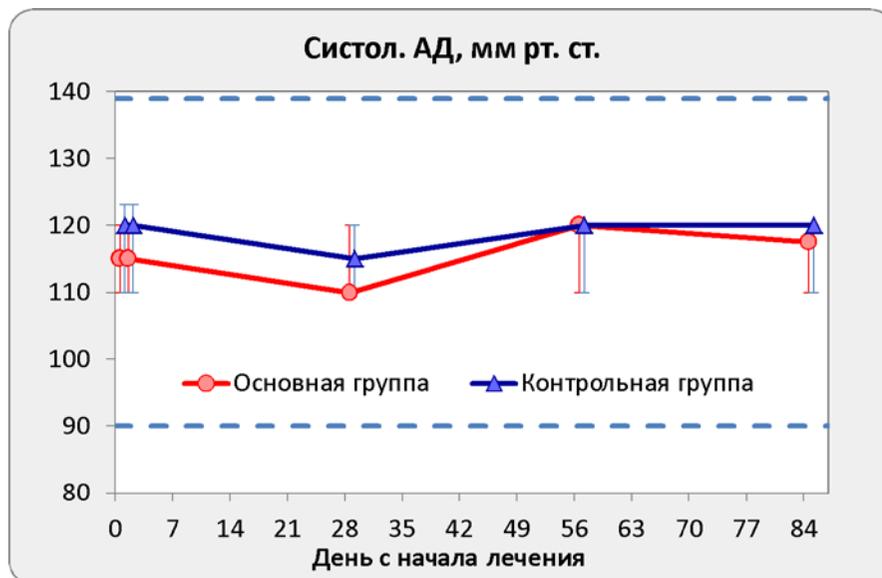
p-значение согласно: ϕ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана-Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - парного критерия Вилкоксона

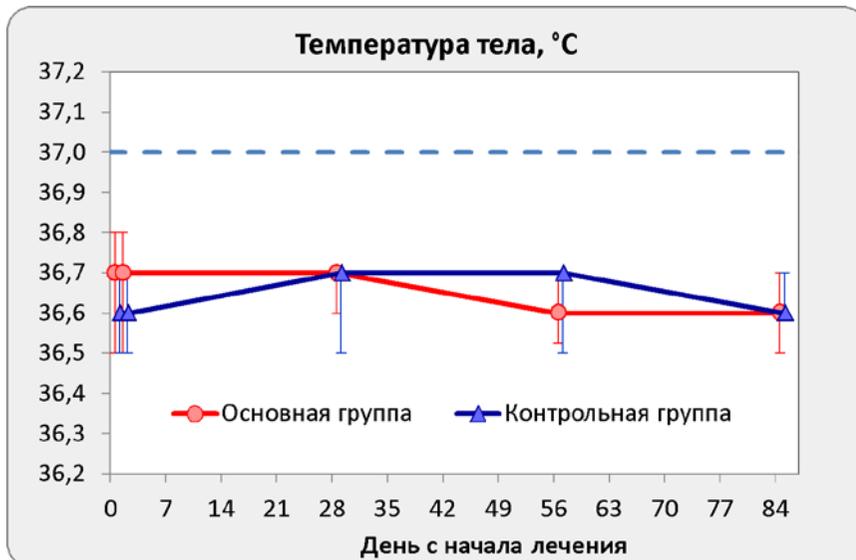
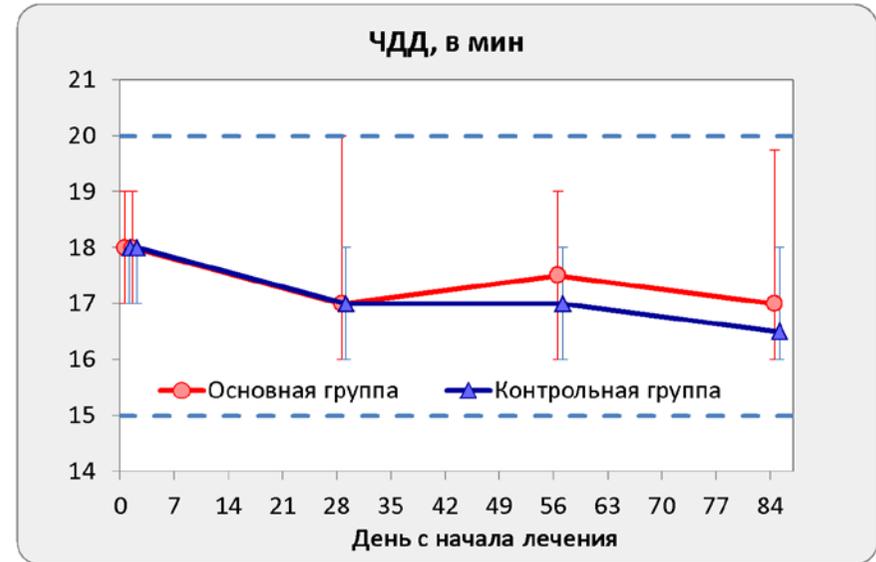
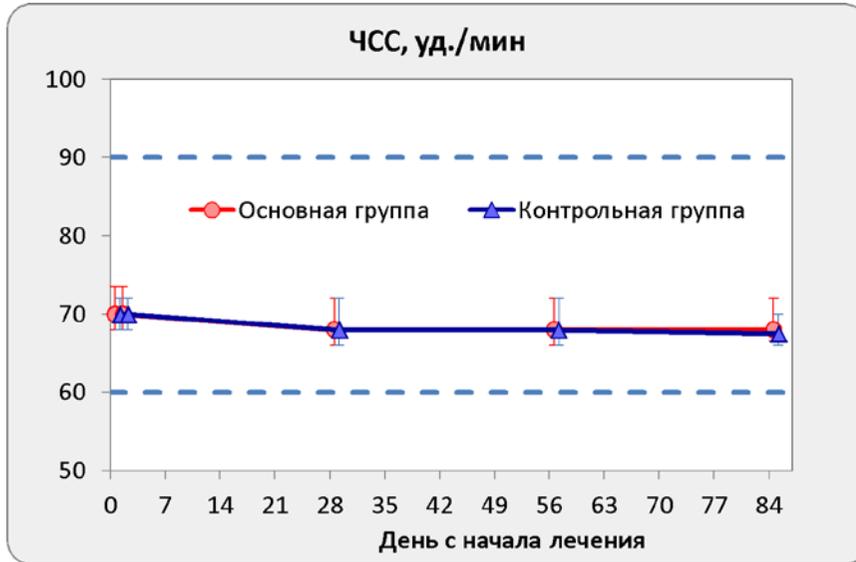
14.3.5 Динамика основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования

На диаграммах ниже вертикальными линиями («усами») проиллюстрирован межквартильный интервал (от первого квартиля до третьего квартиля) основных жизненно важных показателей относительно медианы применительно к каждому визиту.

Пунктирными линиями обозначены диапазоны нормальных значений, принятых в настоящем исследовании.



Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ



14.3.6 Статистический анализ индивидуальных клинических оценок основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования

14.3.6.1 Систолическое артериальное давление

Визит	Количество пациентов (%), для которых есть данные на визите								p
	Основная группа				Контрольная группа				
	n	Клиническая оценка			n	Клиническая оценка			
		норма	КНЗ	КЗ		норма	КНЗ	КЗ	
1	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
2	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
3	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
4	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
5	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: φ - точного критерия Фишера, Ω- критерия Фримана–Холтона, χ- критерия Хи-квадрат Пирсона

** - дисперсионного анализа Фридмана

14.3.6.2 Диастолическое артериальное давление

Визит	Количество пациентов (%), для которых есть данные на визите								p
	Основная группа				Контрольная группа				
	n	Клиническая оценка			n	Клиническая оценка			
		норма	КНЗ	КЗ		норма	КНЗ	КЗ	
1	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
2	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
3	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
4	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
5	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: φ - точного критерия Фишера, Ω- критерия Фримана–Холтона, χ- критерия Хи-квадрат Пирсона

** - дисперсионного анализа Фридмана

14.3.6.3 Частота сердечных сокращений

Визит	Количество пациентов (%), для которых есть данные на визите								p
	Основная группа				Контрольная группа				
	n	Клиническая оценка			n	Клиническая оценка			
		норма	КНЗ	КЗ		норма	КНЗ	КЗ	
1	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
2	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
3	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
4	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
5	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: φ - точного критерия Фишера, Ω- критерия Фримана–Холтона, χ- критерия Хи-квадрат Пирсона

** - дисперсионного анализа Фридмана

14.3.6.4 Частота дыхательных движений

Визит	Количество пациентов (%), для которых есть данные на визите								p
	Основная группа				Контрольная группа				
	n	Клиническая оценка			n	Клиническая оценка			
		норма	КНЗ	КЗ		норма	КНЗ	КЗ	
1	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
2	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
3	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
4	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
5	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 ^φ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: φ - точного критерия Фишера, Ω- критерия Фримана–Холтона, χ- критерия Хи-квадрат Пирсона

** - дисперсионного анализа Фридмана

14.3.6.5 Температура тела

Визит	Количество пациентов (%), для которых есть данные на визите								p
	Основная группа				Контрольная группа				
	n	Клиническая оценка			n	Клиническая оценка			
		норма	КНЗ	КЗ		норма	КНЗ	КЗ	
1	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 φ
2	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 φ
3	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 φ
4	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 φ
5	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,999 φ
p	>0,999**				>0,999**				

p-значение согласно: φ - точного критерия Фишера, Ω - критерия Фримана–Холтона, χ - критерия Хи-квадрат Пирсона

** - дисперсионного анализа Фридмана

14.3.7 Статистический анализ выраженности побочных эффектов в рамках оценки местной переносимости

Этапы регистрации:

- 1 – 1-й день лечения
- 2 – 1-й день лечения
- 3 – 1-й день лечения
- 4 – 1-й день лечения
- 5 – 1-й день лечения
- 6 – 1-й день лечения
- 7 – 1-й день лечения
- 8 – (28±2)-й день лечения
- 9 – (56±2)-й день лечения
- 10 – (84±2)-й день лечения.

Обозначения в таблицах ниже:

Median – медиана, *IQR* – межквартильный интервал (первый квартиль– третий квартиль),

p-значение согласно: * - *U*-критерия Манна–Уитни, ** - дисперсионного анализа Фридмана

14.3.7.1 Покраснение

Этап регистрации	Статистический показатель	Покраснение. Выраженность в баллах		p*
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
1	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 1	0,652
2	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 1	0,293
3	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,290
4	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,278
5	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,212
6	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,356
7	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,439
8	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,226
9	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 1	0,764
10	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 0	>0,999
p**		0,002	<0,001	

14.3.7.2 Шелушение

Этап регистрации	Статистический показатель	Шелушение. Выраженность в баллах		p*
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
1	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 0	>0,999
2	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 2	0,881
3	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,543
4	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 2	0,101
5	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 2	0,166
6	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 3	0,059
7	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 3	0,080
8	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,263
9	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 2	0,548
10	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 0	>0,999
p**		<0,001	<0,001	

14.3.7.3 Сухость

Этап регистрации	Статистический показатель	Сухость. Выраженность в баллах		p*
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
1	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 1	0,764
2	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 1	0,548
3	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,281
4	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 2	0,068
5	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 2	0,064
6	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 3	0,062
7	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 2	0 (0-0) 0 - 3	0,081
8	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,172
9	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,451
10	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 0	>0,999
p**		<0,001	<0,001	

14.3.7.4 Ссаднение/жжение

Этап регистрации	Статистический показатель	Ссаднение/ жжение. Выраженность в баллах		p*
		Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	
1	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 1	0,652
2	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,543
3	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,292
4	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 1	0,176
5	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,226
6	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,288
7	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,288
8	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 1	0 (0-0) 0 - 2	0,450
9	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 0	>0,999
10	Median (IQR) min-max	0 (0-0) 0 - 0	0 (0-0) 0 - 0	>0,999
p**		0,018	<0,001	

15 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика: Национальный стандарт Российской Федерации. Официальное издание / Утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст. – М.: Стандартинформ, 2005. 39 с.
2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
3. Справочник по прикладной статистике. В 2-х т. Т.1: Пер. с англ./ Под ред. Э. Ллойда, У. Лидермана, Ю.Н. Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 510 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
5. Электронный учебник по статистике // Портал знаний StatSoft®: глобальный интеллектуальный ресурс / Компания StatSoft Russia [М., 2019]. URL: <http://statistica.ru/textbook/> (дата обращения: 29.12.2019).
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд. - К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
7. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 432 с.
8. Справочник по вероятностным расчетам. – М.: Воениздат, 1970. – 536 с.
9. Шеффе Г. Дисперсионный анализ: Пер. с англ. - 2-е изд. – М.: Наука, 1980. – 512 с.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. 4-е изд. – М.: Высшая школа, 1990. – 350 с.
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: Военно-медицинская академия, 2002. – 266 с.
12. Орлов А.И. Эконометрика (3-е изд.). – М., Экзамен, 2004. – 576 с.
13. Государственный стандарт Российской Федерации. Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения. ГОСТ Р ИСО 5479-2002. – 31 с.
14. Сравнительный анализ критериев проверки отклонения распределения от нормального закона/ Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко// Метрология - 2005, №2, С.3-23.
15. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat: версия от 16.02.2015 / Автор Игорь Гайдышев // БИОСТАТИСТИКА.РФ [Персональная страница С. В. Васильева]. [Электронный ресурс] - URL: <http://биостатистика.рф/files/13.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
16. Дубина И.Н. Математические основы эмпирических социально-экономических исследований: учебное пособие. – Барнаул: Изд-во Алтайского ун-та, 2006. – 263 с.
17. ГОСТ Р ИСО/ТО 10017-2005. Руководство по применению в соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001: Национальный стандарт Российской Федерации. – М., 2005. – 20 с. (Статистические методы).
18. Lund R.E. Tables for an approximate test for outliers in linear models// Technometrics, 1975. V. 17, № 4, P. 473-476.
19. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003. – 142 с.

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

20. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
21. Bennett S, Riley EM: The statistical analysis of data from immunoepidemiological studies. J Immunol Methods 1992, 146:229-39.
22. Genser B, Cooper PJ, Yazdanbakhsh M, Barreto ML, Rodrigues LC. A guide to modern statistical analysis of immunological data. BMC Immunol. 2007;8:27. [Электронный ресурс] - URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/8/27> (дата обращения: 29.12.2019).
23. McGuinness D, Bennett S, Riley E: Statistical analysis of highly skewed immune response data. J Immunol Methods 1997, 201:99-114.
24. Carroll, RJ and Ruppert, D. On prediction and the power transformation family. Biometrika 68: 609–615. [Электронный ресурс] - URL: http://wiki.stat.ucla.edu/socr/uploads/b/b8/PowerTransformFamily_Biometrika609.pdf (дата обращения: 29.12.2019).
25. Онлайн интернет-калькулятор скорости клубочковой фильтрации (СКФ). [Электронный ресурс] - URL: <http://www.prodiagnosi.com/skf.html> (дата обращения: 29.12.2019).
26. Ильин В.А., Поздняк Э.Г. Основы математического анализа: в 2-х ч. Часть 1: Учеб.: Для вузов. – 7-е изд. – М.: Физматлит, 2005. – 648 с.
27. Improving your data transformations: Applying the Box-Cox transformation. Jason W. Osborne, North Carolina State University. Practical Assessment, Research & Evaluation. Vol. 15, Number 12, October, 2010. [Электронный ресурс] - URL: <http://pareonline.net/pdf/v15n12.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
28. An Application of Box-Cox Transformation to Biostatistics Experiment Data. Journal of Bioscience, 19(1), 2008. p. 137–145. [Электронный ресурс] - URL: <http://myais.fsktm.um.edu.my/6680/> (дата обращения: 29.12.2019).
29. Statistical Methods in Diagnostic Medicine. Second Edition. Xiao-Hua Zhou, Nancy A. Obuchowski, Donna K. Mcclish. A John Wiley & Sons, Inc., Publication. 2011. - 572 с. [Электронный ресурс] - URL: <http://ru.scribd.com/doc/145802708/Statistical-Methods-in-Diagnostic-Medicine> (дата обращения: 29.12.2019).
30. Statistical Inference for the Treatment Effect in Cancer Clinical Trials. Shan Jiang. Queen's University Kingston, Ontario, Canada, May 2011. [Электронный ресурс] - URL: http://qspace.library.queensu.ca/jspui/bitstream/1974/6522/1/Jiang_Shan_201105_PhD.pdf/ (дата обращения: 29.12.2019).
31. Covariate-Balanced Response-Adaptive Designs for Clinical Trials with Continuous Responses that Target Allocation Proportions. September 14, 2011. [Электронный ресурс] - URL: <http://www.newton.ac.uk/preprints/NI11042.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
32. Effect of Box-Cox Transformation on Genetic Parameter Estimation in Layers. [Электронный ресурс] - URL: <http://ziraat.ege.edu.tr/~yakbas/yayin/sunumout/out10.pdf/> (дата обращения: 29.12.2019).
33. Статистические методы ресамплинга: рандомизация и бутстреп// В. К. Шитиков – Тольятти: Институт экологии Волжского бассейна РАН [Электронный ресурс] - URL: <http://www.ievbras.ru/ecostat/Kiril/Article/A32/Stare.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

34. Расселл Дэвидсон. Бутстрапирование эконометрических моделей// Квантиль, №3, сентябрь 2007. – С.13-36. [Электронный ресурс] - URL: <http://quantile.ru/03/03-RD.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
35. Terry Hyslop. SAS Macros for Bootstrap Samples with Stratification and Multiple Observations per Subject// Biostatistics Section Division of Clinical Pharmacology Thomas Jefferson University. - The Northeast SAS Users Group (NESUG) – 2012. - p. 805-812. [Электронный ресурс] - URL:<http://www.lexjansen.com/nesug/nesug95/NESUG95148.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
36. L.W. Huson. The Bayesian Bootstrap in a Predictive Power Analysis// Medical Statistics Consultancy Service, GNB Limited, UK. [Электронный ресурс] - URL: <http://www.bentley.edu/centers/sites/www.bentley.edu.centers/files/csbig/huson.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
37. Richard Simon. Clinical trials for predictive medicine: new challenges and paradigms// Clin Trials published online 25 March 2010. [Электронный ресурс] - URL: <http://linus.nci.nih.gov/techreport/PredictiveMed-ClinicalTrials.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
38. Victoria Kehl, Kurt Ulm. Responder Identification in Clinical Trials with Censored Data// Technical University – Munich. - 2003. [Электронный ресурс] - URL: http://epub.ub.uni-muenchen.de/1692/1/paper_311.pdf (дата обращения: 29.12.2019).
39. A. Briggs, M. Tambour. The design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies for the evaluation of health care interventions// Stockholm School of Economics Working Paper Series in Economics and Finance No. 234, April 1998. [Электронный ресурс] - URL: <http://swopec.hhs.se/hastef/papers/hastef0234.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
40. H. Wang, Y. Zhao. A comparison of some confidence intervals for the mean quality-adjusted lifetime with censored data// Computational Statistics and Data Analysis 53 (2009) 2733-2739. [Электронный ресурс] - URL: <http://stat.fsu.edu/~yichuan/boot.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
41. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. - Value Health, 2005; 8(5):521–533. [Электронный ресурс] - URL: http://www.ispor.org/workpaper/research_practices/Good_Research_Practices-Cost_Effectiveness_Analysis_with_Clinical_Trials.pdf (дата обращения: 29.12.2019).
42. Supporting Clinical Trials to Predict Adverse Events in the Brain Trauma [Электронный ресурс] - URL: http://www.anthonystell.com/papers/rome12_2.pdf (дата обращения: 29.12.2019).
43. Köpcke et al. Evaluating predictive modeling algorithms to assess patient eligibility for clinical trials from routine data// BMC Medical Informatics and Decision Making 2013, 13:134. [Электронный ресурс] - URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/13/134> (дата обращения: 29.12.2019).
44. Analysis of clinical trials. Psychology Wiki. [Электронный ресурс] - http://psychology.wikia.com/wiki/Analysis_of_clinical_trials (дата обращения: 29.12.2019).
45. Inference about the expected performance of a data-driven dynamic treatment regime//Clin Trials. 2014 Jun 12;11(4):408-417. [Электронный ресурс] - URL:

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925083?dopt=Abstract> (дата обращения: 29.12.2019).
46. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. Издание третье. – М.: Наука, Главная редакция физико-математической литературы, 1983. – 416 с.
47. Point to consider on switching between superiority and non-inferiority. London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 2000. [Электронный ресурс] – URL: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/048299En.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
48. Гланц С. Медико-биологическая статистика/Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
49. Покровский В. И. Малая медицинская энциклопедия. — Советская энциклопедия, 1996. — Т. 4. — 577 с.
50. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II / Под ред. А.Н. Миронова. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. – М.: Гриф и К, 2013. – 280 с.
51. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. В 3-х т. (в 4 книгах). — 10-е изд. — Казань: Медицина, 2003. — 2438 с. — ISBN 5-225-03268-0.
52. Критерии отнесения данных о пациенте к сомнительным для их исключения из статистической обработки // БИОСТАТИСТИКА.РФ [Персональная страница С. В. Васильева]. [Электронный ресурс] - URL:<http://биостатистика.рф/files/Criteries.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
53. Garcia-Perez M. A. On the confidence interval for the binomial parameter / M. A. Garcia-Perez // Quality and quantity. – 2005. – N 39. – P. 467–481.
54. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей / Экология человека. – 2008. – № 5. – С.57-60. [Электронный ресурс] - URL: <http://www.medstatistic.ru/articles/doveritelnye-intervaly-dlya-chastot-i-doley.pdf> (дата обращения: 29.12.2019).
55. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I / Под ред. А.Н. Миронова. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. – М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.
56. Constructing Confidence Intervals for the Differences of Binomial Proportions in SAS®// Will Garner, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA. WUSS 2016. [Электронный ресурс] - URL: https://www.lexjansen.com/wuss/2016/127_Final_Paper_PDF.pdf (дата обращения: 29.12.2019).

16 ПРИЛОЖЕНИЯ

Полный перечень всех приложений отчета об исследовании:

16.1 ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

16.1.1 Протокол и поправки к протоколу

16.1.2 Образец индивидуальной регистрационной карты

16.1.5 Подписи главных исследователей и разработчика отчета

16.1.6 Перечни кодов пациентов, получавших препараты разных серий

16.1.7 Схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и назначенное лечение)

16.1.8 Отчет об аудите и сертификаты аудиторов

16.1.9 Документация по статистическим методам

16.1.10 Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества

16.1.11 Публикации, базирующиеся на данном исследовании

16.1.12 Важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете

16.1.13 Брошюра исследователя

16.1.14 Проект инструкции по медицинскому применению исследуемого препарата

16.1.15 Инструкция по медицинскому применению препарата сравнения (с изменениями)

16.1.16 Сертификат анализа исследуемого препарата

16.1.17 Документы на препарат сравнения

16.1.18 Акты приема-передачи исследуемых препаратов

16.1.19 Журналы (акты) финального учета и возврата исследуемых препаратов

16.1.20 Разрешение на проведение клинического исследования

16.2 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО СУБЪЕКТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ

16.2.1 Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования

16.2.2 Отклонения от протокола

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

- 16.2.3 Пациенты, которых исключили из анализа эффективности
- 16.2.4 Демографические данные и другие исходные характеристики пациентов
- 16.2.5 Соблюдение режима лечения («комплаенс»)
- 16.2.6 Данные об индивидуальной эффективности
- 16.2.7 Перечень нежелательных явлений (по каждому субъекту)
- 16.2.8 Перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований пациентов
- 16.2.9 Обобщенные результаты физикального осмотра пациентов в процессе исследования
- 16.2.10 Индивидуальные значения основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования и их клиническая оценка
- 16.2.11 Индивидуальные результаты регистрации жалоб пациентов в процессе исследования
- 16.2.12 Индивидуальные данные оценок местной переносимости (по дневникам пациентов)
- 16.2.13 Индивидуальные данные объективного обследования пациентов в процессе исследования
- 16.3 ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ
 - 16.3.1 ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений
 - 16.3.2 Другие ИРК, представленные на рассмотрение
- 16.4 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО КАЖДОМУ СУБЪЕКТУ ИССЛЕДОВАНИЯ
 - 16.4.1 График прохождения пациентами этапов исследования (график визитов)
 - 16.4.2 Журналы скрининга/включения пациентов
 - 16.4.3 Индивидуальные данные о примененной дозе сравниваемых препаратов
 - 16.4.4 Индивидуальные данные об изменениях в терапии сопутствующих заболеваний

16.4.5 Индивидуальные данные о распределении сравниваемых препаратов по
пациентам

16.1 ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

16.1.1 Протокол и поправки к протоколу

Протокол прилагается в виде отдельного документа, интегрированного в отчет, со своей нумерацией страниц.

Поправки в протокол не вносились.

16.1.2 Образец индивидуальной регистрационной карты

Образец Индивидуальной регистрационной карты пациента прилагается в виде отдельного документа, интегрированного в отчет, со своей нумерацией страниц.

16.1.3 Перечень ЭСО (НЭК), образцы письменной информации для пациентов и формы информированного согласия

16.1.3.1 Выписки из протоколов заседания независимых этических комитетов

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.1.3.2 Информационный листок пациента с формой информированного согласия

Информационный листок пациента с формой информированного согласия прилагается в виде отдельного документа, интегрированного в отчет, со своей нумерацией страниц.

16.1.4 Перечень и характеристики исследователей

16.1.4.1 Резюме главных исследователей

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.1.4.2 Резюме со-исследователей

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.1.4.3 Распределение обязанностей исследователей

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.1.4.4 Резюме биостатистика

CURRICULUM VITAE

NAME: Sergey Vasilyev

CONTENTS:

- Section I - Curriculum Vitae
- Section II - General Responsibilities
- Section III - Participation in the Clinical Trials

CV_Sergey_Vasilyev_3ЮЦ (3)

Confidential

Document ID Number: BF-155
Document Name: Employee Curriculum Vitae
Document Version: 01

Page 1 of 9

Effective date: 25 December 2019

SECTION I

CURRICULUM VITAE

(current)

CV_Sergey_Vasilyev_ЭЮИ (3)

Confidential

*Document ID Number: BF-155
Document Name: Employee Curriculum Vitae
Document Version: 01*

Page 2 of 9

Effective date: 25 December 2019

CURRICULUM VITAE

NAME:	Sergey Vasilyev
QUALIFICATIONS:	
<i>Date:</i>	<i>Degree/Institution/Location:</i>
Feb 2016	Seminar « Safety Evaluation of Drugs», FSBI «Scientific Center for Evaluation of Medical Products» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.
Nov 2015	The courses of STATISTICA. «STATISTICA for Medical Applications», StatSoft Russia, Moscow, Russia.
Sep 2014	Seminar «Standards of carrying out and reporting the investigation of bioequivalence », FSBI «Scientific Center for Evaluation of Medical Products» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.
Dec 2013	Seminar «Burning Issue for Evaluation of Medical Products: Efficacy Evaluation», FSBI «Scientific Center for Evaluation of Medical Products» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.
September 2012	Seminar «The organization and carrying out of clinical researches according to rules GCP», IN VIVO Contract Research Organization, Moscow, Russia.
1995	Professor (Computational Mathematics and Cybernetics), Moscow, Russia.
1994-1995	Military Academy of the General Staff of the Armed Forces of the USSR, Moscow, Russia.
1991	Associate Professor (Computational Mathematics and Cybernetics), Moscow, Russia.
1986	Doctor of Science (Computational Mathematics and Cybernetics), Moscow, Russia.
1985	Grant of AULYCL (Computational Mathematics and Cybernetics), Moscow, Russia.
1981-1984	The faculty of Computational Mathematics and Cybernetics of Lomonosov Moscow State University, applied mathematics

CV_Sergey_Vasilyev_ЭОII (3)

Confidential

Document ID Number: BF-155

Page 3 of 9

Document Name: Employee Curriculum Vitae

Document Version: 01

Effective date: 25 December 2019

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

	(including 204 hours of courses on probability calculation and foundations of the statistics); Moscow, Russia.
1974-1979	F.E. Dzerzhinsky Military Academy, ballistician (including 202 hours of courses on probability calculation and foundations of the statistics); Moscow, Russia.
PUBLICATIONS:	Russian publications – more 100 (Application-oriented Computational Mathematics and Cybernetics)
CAREER HISTORY (to present):	
<i>Date:</i>	<i>Position/Company/Location:</i>
July 2016-present time	Statistician (part-time): LLC «Biocard Research» Karamyshevskaya naberezhnaya 44, 123423 Moscow, Russia (JSC Farmstandart-Leacsredstva, JSC OTISIFARM, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., JSC AKRIKHIN).
June 2012 – present time	Self-employed entrepreneur - Statistician (part-time). Main Sponsors: Russian Federation (LLC «ATOLL», LLC «OZON», LLC «ALVILS», LLC «VIAL», PIQ- PHARMA Group of Companies); Ukraine (JSC Farmak, Yuria-Pharm Corporation); India (Novalek Pharmaceuticals Pvt Ltd).
Dec 2009– July 2012	Statistician (part-time), LLC CRO «IN VIVO», Moscow, Russia.
Apr 2011– Sep 2011	Division Head, Information Analysis Department, CJSC «NVision Group», Moscow, Russia.
May 2005– May 2010	The banking, Moscow, Russia.
LANGUAGES:	Russian, English (A1).

SIGNATURE:



DATE: 25/12/2019

CV_Sergey_Vasilyev_3011 (3)

Confidential

Document ID Number: BF-155
Document Name: Employee Curriculum Vitae
Document Version: 01

Page 4 of 9

Effective date: 25 December 2019

SECTION II

GENERAL RESPONSIBILITIES

CV_Sergey_Vasilyev_ЭЮ II (3)

Confidential

Document ID Number: BF-155
Document Name: Employee Curriculum Vitae
Document Version: 01

Page 5 of 9

Effective date: 25 December 2019

GENERAL RESPONSIBILITIES

Item No	DESCRIPTION
1.	Statistics: <ul style="list-style-type: none">• Preparation of statistics part of a clinical study protocol,• Clinical study sample size calculation and rationale,• Statistics Analysis Plan development (where applicable),• Statistics analysis of a clinical study data,• Internal statistics reports development (where applicable),• Statistics part of the final clinical study report development and agreement with a client.

EMPLOYEE SIGNATURE: 	DATE: 25/12/2019
---	------------------

SECTION III

PARTICIPATION IN THE CLINICAL TRIALS

CV_Sergey_Vasilyev_31011 (3)

Confidential

*Document ID Number: BF-155
Document Name: Employee Curriculum Vitae
Document Version: 01*

Page 7 of 9

Effective date: 25 December 2019

THERAPEUTIC EXPERIENCE

Therapeutic Area	Indication	Phase(s) (Amount of trials)
Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions	Herpesviral [herpes simplex] infections	III (1)
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	1. Contact dermatitis 2. Inveterate eczema 3. Acne	III (3)
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	Gonarthrosis [arthrosis of knee]	III (13)
Diseases of the genitourinary system	1. Vaginal transmissible diseases 2. Erectile dysfunction	III (2), IV (1)
Diseases of the nervous system	1. Diabetic polyneuropathy 2. Partial-onset seizure 3. Dizziness and giddiness	III (3)
Diseases of the respiratory system	1. Community-acquired pneumonia 2. Acute upper respiratory infections	III (3)
Diseases of the digestive system	1. Parodontium inflammatory disease and lesions of oral mucosa 2. Gastric ulcer and Duodenal ulcer 3. Non-alcoholic fatty liver disease 4. Peritonitis 5. Pancreatitis	I (1), III (5)
Diseases of the circulatory system	1. Atherosclerosis of arteries of extremities 2. Venous insufficiency (chronic) (peripheral) 3. Hematoma and oedema after	III (9)

CV_Sergey_Vasilyev_31011 (3)

Confidential

Document ID Number: BF-155
Document Name: Employee Curriculum Vitae
Document Version: 01

Page 8 of 9

Effective date: 25 December 2019

THERAPEUTIC EXPERIENCE

Therapeutic Area	Indication	Phase(s) (Amount of trials)
	phlebectomy 4. Cerebral infarction	
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	Obesity	III (1)
Malignant neoplasms	1. Generalized colorectal cancer 2. Pain syndrome on oncologic patients with bone metastases 3. Breast cancer, stomach cancer	I (2), III (1), BE (1)
Certain infectious and parasitic diseases	1. Acute diarrhea 2. Pityriasis versicolor 3. Serious skin and soft tissue infections 4. Acute hepatitis A	III (5)
Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified	1. Neurotic disorders and autonomic disturbances of patients with CVD 2. Mild cognitive impairment syndrome associated with chronic brain ischaemia	III (2)
Injury, poisoning and certain other consequences of external causes	Small maims with contamination risk	III (1)
Other		III (21), IV (3)
NA	Pharmacokinetics	BE (156)
Total Ammount of Clinical Trials		233

CV_Sergey_Vasilyev_ЖОЦ (3)

Confidential

Document ID Number: BF-155
Document Name: Employee Curriculum Vitae
Document Version: 01

Page 9 of 9

Effective date: 25 December 2019

16.1.5 Подписи главных исследователей и разработчика отчета

(листы с подписями главных исследователей из примера изъяты)

Протокол: № XXX Версия 1.0 от
Название
исследования:

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА И ПОДГОТОВКА ОТЧЕТА

Я прочитал настоящий отчет и, основываясь на моем знании данного исследования, настоящим подтверждаю, что, в нем правильно изложены процедуры проведения исследования и его результаты.

Васильев С.В.,
профессор

подпись



Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX**16.1.6 Перечни кодов пациентов, получавших препараты разных серий**

Не применимо.

16.1.7 Схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и назначенное лечение)

№ п/п	пациент				Группа	Назначенная терапия (курсовое применение препарата)
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		
1	СЮД	02	002	063	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
2	ГАВ	02	030	126	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
3	ФНС	02	027	123	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
4	ВАА	02	028	124	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
5	ПМА	02	031	127	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
6	МАЮ	02	029	125	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
7	ОЛН	02	026	121	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
8	ЗДИ	02	025	120	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
9	ААМ	02	024	118	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
10	КАВ	02	023	115	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
11	ДИИ	02	003	066	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
12	НАБ	02	004	067	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
13	КМД	02	017	096	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
14	АРВ	02	015	095	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
15	АИА	02	014	088	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
16	БИА	02	021	107	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
17	РНВ	02	013	087	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
18	ПАВ	03	010	017	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
19	КСИ	03	011	018	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

№ п/п	пациент				Группа	Назначенная терапия (курсовое применение препарата)
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		
20	ИАВ	03	039	051	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
21	ТАР	03	038	050	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
22	МДВ	03	037	049	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
23	ШЕК	03	027	039	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
24	ШТГ	03	026	038	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
25	ВЛВ	03	025	037	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
26	АНИ	03	029	041	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
27	ЕМА	03	028	040	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
28	ССВ	03	020	032	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
29	АИА	03	030	042	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
30	КИР	03	022	034	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
31	ГОВ	03	021	033	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
32	КТВ	03	041	053	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
33	ХМЮ	03	040	052	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
34	ЕЕН	03	023	035	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
35	ГАЮ	03	024	036	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
36	БВА	03	004	010	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
37	КЕН	03	005	012	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
38	ЧИВ	03	006	013	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
39	КЯА	03	002	008	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
40	КВА	03	003	009	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
41	ДЯВ	03	042	056	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
42	БЛА	03	044	058	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
43	ЕЕМ	03	043	057	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

№ п/п	пациент				Группа	Назначенная терапия (курсовое применение препарата)
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		
44	ААА	03	036	048	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
45	ИАС	03	035	047	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
46	САВ	03	034	046	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
47	ПТИ	03	057	099	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
48	ВМВ	03	058	101	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
49	МЛВ	03	012	019	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
50	ЗВН	03	013	020	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
51	ГОС	03	033	045	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
52	ГНВ	03	032	044	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
53	БЮВ	03	045	059	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
54	КИВ	03	031	043	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
55	ВМБ	03	059	102	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
56	АЮН	03	060	103	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
57	ЛАА	03	019	031	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
58	КАИ	03	016	026	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
59	ТЕВ	03	017	029	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
60	ЛГИ	03	018	030	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
61	НЕА	03	014	024	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
62	ГАК	03	001	007	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
63	ГЮС	03	015	025	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
64	ГЗС	03	053	092	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
65	ЗАА	03	054	093	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
66	ЗНВ	03	055	094	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
67	ААК	03	056	098	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

№ п/п	пациент				Группа	Назначенная терапия (курсовое применение препарата)
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		
68	ЛСВ	03	051	090	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
69	ГЭС	03	052	091	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
70	КАЕ	03	049	075	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
71	КЮВ	03	048	074	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
72	ГОА	03	047	073	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
73	ЗИИ	03	050	076	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
74	АЖВ	03	007	014	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
75	ПМА	03	008	015	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
76	КЕЛ	03	009	016	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
77	ОАЛ	03	046	061	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
78	ПЕЕ	02	011	083	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
79	ЛМА	02	010	081	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
80	МАЮ	02	009	084	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
81	ААВ	02	016	097	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
82	БАН	02	019	105	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
83	ЗВВ	02	022	108	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
84	ПМА	02	007	068	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
85	ЩЮВ	02	012	086	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
86	ЛНВ	02	032	132	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
87	ММВ	02	018	104	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
88	МЭМ	02	008	078	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
89	ГИО	02	005	069	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ
90	ПВА	02	006	070	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
91	БГП	02	001	064	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

№ п/п	пациент				Группа	Назначенная терапия (курсовое применение препарата)
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		
92	ВРБ	02	020	106	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
93	ТАА	01	039	128	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
94	ПЕА	01	029	110	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
95	ПСА	01	031	111	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
96	ГИН	01	040	129	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
97	РЛС	01	007	005	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
98	КНИ	01	020	071	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
99	КМИ	01	025	085	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
100	БАИ	01	038	122	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
101	ИАА	01	002	002	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
102	МЕН	01	001	001	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
103	РАА	01	011	023	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
104	БТС	01	037	119	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
105	БИА	01	008	006	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
106	КЕС	01	006	004	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
107	ПАА	01	024	082	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
108	КСА	01	017	060	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
109	ТКА	01	032	112	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
110	АОС	01	022	079	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
111	АКА	01	033	113	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
112	АЭГ	01	028	109	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
113	ШМИ	01	041	131	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
114	ХАН	01	036	117	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
115	КАМ	01	009	021	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

№ п/п	пациент				Группа	Назначенная терапия (курсовое применение препарата)
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		
116	НМР	01	027	100	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
117	ИАГ	01	034	114	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
118	ШРР	01	003	065	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
119	ММА	01	005	003	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
120	ПВВ	01	021	077	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
121	ГЕО	01	013	028	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
122	КОС	01	016	055	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
123	МБЮ	01	019	072	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
124	БЕИ	01	035	116	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
125	ГИГ	01	004	011	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
126	СЮС	01	018	062	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
127	ВДВ	01	026	089	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
128	ШЕА	01	010	022	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
129	СЕВ	01	015	054	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
130	БАВ	01	012	027	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX
131	КМА	01	042	130	2	Дифферин® (адапален) гель для наружного применения 0,1% производства Лаборатории Галдерма (Франция)
132	ФЕИ	01	023	080	1	Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

16.1.8 Отчет об аудите и сертификаты аудиторов*(содержимое из примера изъято)*

16.1.9 Документация по статистическим методам

16.1.9.1 Сведения об используемом специальном программном обеспечении

Наименование продукта	Разработчик или право-обладатель	Статус продукта	Описание продукта или руководство пользователя	Ссылка для скачивания (актуальность на 25.12.2019)
AtteStat 13.1 (x32)	Гайдышев И.П. (Россия)	Free/Libre and Open Source Software	Краткое описание - http://rirorzn.ru/publication/informatika-i-ikt/analiz-dannykh-v-programme-attestat-statant/ , руководство пользователя - http://биостатистика.рф/files/13.pdf	https://cloud.mail.ru/public/MNk4/vTksbtmb8
Statistica 12.5 (x64)	TIBCO Software Inc. (USA)	Commercial software (Shareware)	Электронный учебник компании StatSoft Russia® - http://statistica.ru/textbook/ , учебник профессора Ребровой О.Ю. - http://kingmed.info/download.php?book_id=152%20	http://statsoft.ru/products/tutorial/
PASS 15 (x32)	NCSS, LLC (USA)	Commercial software (Shareware)	Краткое описание - https://www.ncss.com/software/pass/ , электронный учебник компании NCSS - https://www.ncss.com/software/pass/pass-documentation/	https://www.ncss.com/download/pass/free-trial/
XLSTAT 2014.5 (x32)	Addinsoft Inc. (USA)	Commercial software (Shareware)	Краткое описание - https://www.xlstat.com/en/solutions/base#description , электронный учебник компании Addinsoft - https://www.xlstat.com/en/solutions/base#tutorials	https://www.xlstat.com/en/download

16.1.9.2 Проверяемые статистические гипотезы и применяемые статистические методы

Наименование показателей	Возможный диапазон изменения показателей	Проверяемые статистические гипотезы (H_0 - нулевая, H_1 - альтернативная)	Статистический метод сравнения
1. КАЧЕСТВЕННЫЕ (КАТЕГОРИАЛЬНЫЕ)			
1.1. Номинальные			
Клиническая оценка результатов лабораторных анализов крови и мочи, витальных функций	<ul style="list-style-type: none"> • норма; • КНЗ; • КЗ 	<p>Межгрупповое сравнение на основе анализа таблиц сопряженности ($M \times N$):</p> <p>H_0: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака совпадают.</p> <p>H_1: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака различаются</p> <p>Влияние фактора «визит»:</p> <p>H_0: отсутствие эффектов столбцов (эффектов обработки) – признаки получены из генеральных совокупностей с равными медианами.</p> <p>H_1: есть эффект столбцов - признаки получены из генеральных совокупностей с разными медианами</p>	<p>1. Критерий Хи-квадрат Пирсона (<i>Pearson chi-square test</i>) для сравнения нескольких пропорций (таблиц $M \times N$) в случае допустимости применения этого критерия.</p> <p>2. Критерий Фримана-Холтона (<i>Fisher-Freeman-Halton test</i>) для сравнения нескольких пропорций (таблиц $M \times N$) в случае недопустимости применения критерия Хи-квадрат Пирсона</p> <p>Непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Фридмана (<i>Friedman ANOVA</i>) сравнения нескольких связанных выборок с количественными или порядковыми данными - двусторонний тест («two-tailed»)</p>
1.2. Бинарные (дихотомические)			
Пол	мужской – женский	Анализ таблиц сопряженности (2x2):	<p>1. Критерий Хи-квадрат Пирсона (<i>Pearson chi-square test</i>) с поправкой Йейтса для сравнения двух (таблиц 2 x 2) или двух бинарных выборок в случае допустимости применения этого критерия.</p> <p>2. Точный критерий Фишера (<i>Fisher's exact test</i>) для сравнения двух пропорций (таблиц 2x2) или двух бинарных выборок в случае недопустимости применения критерия Хи-квадрат Пирсона.</p>
Признак наличия у пациента:	есть – нет	<p>H_0: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака совпадают.</p> <p>H_1: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака различаются.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • сопутствующих заболеваний • отягощенного аллергологического анамнеза • предшествующей терапии основного заболевания • сопутствующих и перенесенных заболеваний, травм и хирургических вмешательств в анамнезе • наследственной предрасположенности • нарушений менструальной функции (у женщин) • зависимости активности кожного процесса от фазы менструального цикла (у женщин) • наличия заболеваний репродуктивной системы у родственников • наличия заболеваний эндокринной системы у родственников • положительного клинического ответа на терапию 			

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

Наименование показателей	Возможный диапазон изменения показателей	Проверяемые статистические гипотезы (H_0 - нулевая, H_1 - альтернативная)	Статистический метод сравнения
Признак наличия у пациента СНЯ, НЯ, побочных нежелательных реакций	есть – нет	<p>Анализ таблиц сопряженности 2x2: H_0: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака совпадают. H_1: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака различаются.</p> <p>Влияние фактора «центр» (количество центров = K): H_0: в каждой из K таблиц сопряженности 2x2 отношение шансов $R = 1$. H_1: в каждой из K таблиц сопряженности 2x2 отношение шансов $R \neq 1$.</p>	<p>1. Критерий Хи-квадрат Пирсона (<i>Pearson chi-square test</i>) с поправкой Йейтса для сравнения двух (таблиц 2 x 2) или двух бинарных выборок в случае допустимости применения этого критерия.</p> <p>2. Точный критерий Фишера (<i>Fisher's exact test</i>) для сравнения двух пропорций (таблиц 2x2) или двух бинарных выборок в случае недопустимости применения критерия Хи-квадрат Пирсона.</p> <p>Критерий Кохрана – Мантеля – Хензеля (<i>Cochran-Mantel-Haenszel test - CMH</i>) для таблиц сопряженности размером 2x2xK</p>
1.3. Порядковые			
Выраженность НЯ	<ul style="list-style-type: none"> • легкая • средней степени • тяжелые НЯ 	<p>Анализ таблиц сопряженности ($M \times N$): H_0: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака совпадают. H_1: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака различаются.</p>	<p>1. Критерий Хи-квадрат Пирсона (<i>Pearson chi-square test</i>) для сравнения нескольких пропорций (таблиц $M \times N$) в случае допустимости применения этого критерия.</p> <p>2. Критерий Фримана-Холтона (<i>Fisher-Freeman-Halton test</i>) для сравнения нескольких пропорций (таблиц $M \times N$) в случае недопустимости применения критерия Хи-квадрат Пирсона</p>
Степень тяжести угревой сыпи (по GAGS)	<ul style="list-style-type: none"> • нет • легкая • средняя • тяжелая • очень тяжелая 		
Трактовка Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)	<ul style="list-style-type: none"> • заболевание не влияет на жизнь пациента • заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента • заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента • заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента • заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента 		
Клинический ответ на терапию	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствует • клиническая ремиссия • клиническое излечение 		

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

Наименование показателей	Возможный диапазон изменения показателей	Проверяемые статистические гипотезы (H_0 - нулевая, H_1 - альтернативная)	Статистический метод сравнения
2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ (ЧИСЛОВЫЕ)			
2.1. Непрерывные интервальные			
Рост	150-195 см	Межгрупповое сравнение: H_0 : равенство средних рангов в двух независимых выборках. H_1 : неравенство средних рангов в двух независимых выборках	Непараметрический U -критерий Манна-Уитни (<i>Mann-Whitney U-test</i>) сравнения двух независимых выборок с количественными или порядковыми данными - двусторонний тест («two-tailed»)
Масса тела	37,9-120,0 кг		
Индекс массы тела	15,5 – 40,1 кг/м ²		
Возраст	18 - 45 лет		
Длительность применения назначенного препарата	55-87 суток		
Продолжительность основного заболевания	0,6-31,7 лет		
Продолжительность НЯ	4 – 58 суток		
Суммарная примененная доза: • метронидазола • адапалена	400-1800 мг; 4,5-30,0 мг/кг 40-180 мг; 0,45-3,0 мг/кг		
Комплаентность	66,7-100%		
Выраженность клинических проявлений угревой сыпи по GAGS	0 – 28 баллов	Межгрупповое сравнение на конкретном этапе регистрации показателя: H_0 : равенство средних рангов в двух независимых выборках. H_1 : неравенство средних рангов в двух независимых выборках	Непараметрический U -критерий Манна-Уитни (<i>Mann-Whitney U-test</i>) сравнения двух независимых выборок с количественными или порядковыми данными - двусторонний тест («two-tailed»)
Значения Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)	0 – 30 баллов		
Значения АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела	В зависимости от показателя		
		Оценка наличия/отсутствия динамики показателя в группе: H_0 : равенство средних рангов в нескольких связанных выборках. H_1 : неравенство средних рангов в нескольких связанных выборках	Непараметрический дисперсионный анализ Фридмана (<i>Friedman ANOVA</i>) для сравнения нескольких связанных количественных или порядковых выборок - двусторонний тест («two-tailed»)
Время достижения состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ (время нормализации качества жизни)	7 – 82 суток	Межгрупповое сравнение – на основе анализа выживаемости (<i>survival analysis</i>): H_0 : обе группы имеют одинаковые функции риска $h_1(t) = h_2(t)$ H_1 : $h_1(t) \neq h_2(t)$	Критерий Кокса–Мантеля (<i>Cox-Mantel Test</i>) для сравнения двух независимых выборок, учитывающий наличие в них цензурированных наблюдений.
2.2. Непрерывные относительные			
Регресс клинических проявлений угревой сыпи (балла по GAGS относительно исходного уровня)	0-100%	Межгрупповое сравнение на конкретном этапе регистрации показателя: H_0 : равенство средних рангов в двух независимых выборках. H_1 : неравенство средних рангов в двух независимых выборках	Непараметрический U -критерий Манна-Уитни (<i>Mann-Whitney U-test</i>) сравнения двух независимых выборок с количественными или порядковыми данными - двусторонний тест («two-tailed»)

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства ХХХХ

Наименование показателей	Возможный диапазон изменения показателей	Проверяемые статистические гипотезы (H_0 - нулевая, H_1 - альтернативная)	Статистический метод сравнения
2.3. Дискретные			
Количество пациентов в группах с каким либо признаком (включая НЯ, положительный клинический ответ на терапию).	0 - 66	Межгрупповое сравнение – на основе анализа таблиц сопряженности (таблиц 2x2) или (таблиц $M \times N$): H_0: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака совпадают. H_1: наблюдаемые и ожидаемые частоты значений бинарного признака различаются	<ol style="list-style-type: none"> Критерий Хи-квадрат Пирсона (<i>Pearson chi-square test</i>) для сравнения нескольких пропорций (таблиц $M \times N$) или критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса для сравнения двух пропорций (таблиц 2x2) в случае допустимости применения этого критерия. Точный критерий Фишера (<i>Fisher's exact test</i>) для сравнения двух пропорций (таблиц 2x2) или двух бинарных выборок в случае недопустимости применения критерия Хи-квадрат Пирсона. Критерий Фримана-Холтона (<i>Fisher-Freeman-Halton test</i>) для сравнения нескольких пропорций (таблиц $M \times N$) в случае недопустимости применения критерия Хи-квадрат Пирсона
Местная переносимость (суммарный балл оценки выраженности побочных эффектов)	0-9 баллов	Межгрупповое сравнение на конкретном этапе регистрации показателя: H_0: равенство средних рангов в двух независимых выборках. H_1: неравенство средних рангов в двух независимых выборках	Непараметрический <i>U</i> -критерий Манна-Уитни (<i>Mann-Whitney U-test</i>) сравнения двух независимых выборок с количественными или порядковыми данными - двусторонний тест («two-tailed»)
		Оценка наличия/отсутствия динамики показателя в группе: H_0: равенство средних рангов в нескольких связанных выборках. H_1: неравенство средних рангов в нескольких связанных выборках	

16.1.10 Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества

16.1.10.1 Референсные значения лабораторных показателей

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.1.11 Публикации, базирующиеся на данном исследовании

Не применимо.

16.1.12 Важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете

Не применимо.

16.1.13 Брошюра исследователя

Брошюра исследователя прилагается в виде отдельного документа, интегрированного в отчет, со своей нумерацией страниц.

**16.1.14 Проект инструкции по медицинскому применению
исследуемого препарата**

Проект инструкции прилагается в виде отдельного документа, интегрированного в отчет, со своей нумерацией страниц.

**16.1.15 Инструкция по медицинскому применению препарата
сравнения (с изменениями)**

(содержимое из примера изъято)

16.1.16 Сертификат анализа исследуемого препарата

(содержимое из примера изъято)

16.1.17 Документы на препарат сравнения

(содержимое из примера изъято)

16.1.18 Акты приема-передачи исследуемых препаратов

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

**16.1.19 Журналы (акты) финального учета и возврата исследуемых
препаратов**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.1.20 Разрешение на проведение клинического исследования

(содержимое из примера изъято)

16.2 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО СУБЪЕКТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ

16.2.1 Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования

Не применимо – все рандомизированные пациенты завершили исследование по протоколу.

16.2.2 Отклонения от протокола

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.2.3 Пациенты, которых исключили из анализа эффективности

Пациентов, исключенных из анализа эффективности, не было.

16.2.4 Демографические данные и другие исходные характеристики пациентов

16.2.4.1 Индивидуальные демографические и антропометрические данные

Группа: 1 – основная, 2 – контрольная.

№ п/п	Пациент				Группа	Демографические данные				Антропометрические данные			
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		Пол (1 - М, 2 - Ж)	Дата рождения	Возраст, полных лет на дату скрининга	возраст соответствует критерию включения?	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Площадь поверхности тела, м ²
1	СЮД	02	002	063	2	2	01.06.96	21	да	170	58,0	20,1	1,65
2	ГАВ	02	030	126	2	2	30.12.84	33	да	170	85,0	29,4	2,00
3	ФНС	02	027	123	1	2	03.10.88	29	да	176	75,0	24,2	1,91
4	ВАА	02	028	124	2	2	16.05.96	21	да	172	69,0	23,3	1,82
5	ПМА	02	031	127	2	1	25.03.00	18	да	176	81,0	26,2	1,99
6	МАЮ	02	029	125	1	2	15.02.96	22	да	165	59,0	21,7	1,64
7	ОЛН	02	026	121	1	2	28.05.92	25	да	161	54,0	20,8	1,55
8	ЗДИ	02	025	120	2	2	09.02.97	21	да	161	55,0	21,2	1,57
9	ААМ	02	024	118	2	2	17.11.95	22	да	172	61,0	20,6	1,71
10	КАВ	02	023	115	1	1	26.02.94	24	да	176	82,0	26,5	2,00
11	ДИИ	02	003	066	1	2	08.03.90	27	да	164	58,0	21,6	1,63
12	НАБ	02	004	067	2	2	02.09.92	25	да	165	50,0	18,4	1,51
13	КМД	02	017	096	1	1	16.03.91	26	да	176	79,1	25,5	1,97
14	АРВ	02	015	095	2	1	20.03.99	18	да	172	71,5	24,2	1,85
15	АИА	02	014	088	2	2	01.12.79	38	да	168	57,3	20,3	1,64
16	БИА	02	021	107	2	1	12.08.97	20	да	175	80,3	26,2	1,98
17	РНВ	02	013	087	1	2	30.12.87	30	да	162	60,0	22,9	1,64
18	ПАВ	03	010	017	1	1	06.07.94	23	да	167	70,0	25,1	1,80
19	КСИ	03	011	018	2	2	29.11.88	29	да	163	60,0	22,6	1,65
20	ИАВ	03	039	051	2	2	24.08.94	23	да	164	63,0	23,4	1,69
21	ТАР	03	038	050	1	2	25.02.98	19	да	174	62,0	20,5	1,73
22	МДВ	03	037	049	2	1	24.04.99	18	да	188	80,0	22,6	2,04
23	ШЕК	03	027	039	2	1	21.01.00	18	да	190	70,0	19,4	1,92
24	ШТГ	03	026	038	1	2	05.12.75	42	да	170	65,0	22,5	1,75
25	ВЛВ	03	025	037	1	2	01.01.82	36	да	156	40,0	16,4	1,32
26	АНИ	03	029	041	1	2	07.07.96	21	да	160	52,0	20,3	1,52
27	ЕМА	03	028	040	2	2	01.06.91	26	да	165	54,0	19,8	1,57
28	ССВ	03	020	032	2	1	29.08.88	29	да	180	72,0	22,2	1,90
29	АИА	03	030	042	2	2	09.02.75	42	да	158	60,0	24,0	1,62
30	КИР	03	022	034	2	2	20.04.83	34	да	164	67,0	24,9	1,75

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

№ п/п	Пациент				Группа	Демографические данные				Антропометрические данные			
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		Пол (1 - М, 2 - Ж)	Дата рождения	Возраст, полных лет на дату скрининга	возраст соответствует критерию включения?	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Площадь поверхности тела, м ²
31	ГОВ	03	021	033	1	2	04.08.87	30	да	164	57,0	21,2	1,61
32	КТВ	03	041	053	1	2	31.01.00	18	да	163	48,0	18,1	1,47
33	ХМЮ	03	040	052	2	2	01.02.91	27	да	174	82,0	27,1	1,99
34	ЕЕН	03	023	035	1	2	06.10.82	35	да	172	65,0	22,0	1,76
35	ГАЮ	03	024	036	2	2	08.11.74	43	да	159	91,0	36,0	2,00
36	БВА	03	004	010	1	2	23.06.98	19	да	174	83,0	27,4	2,00
37	КЕН	03	005	012	2	2	19.09.98	19	да	160	64,0	25,0	1,69
38	ЧИВ	03	006	013	1	1	19.04.99	18	да	193	64,0	17,2	1,85
39	КЯА	03	002	008	1	2	13.12.93	24	да	158	62,0	24,8	1,65
40	КВА	03	003	009	2	1	28.07.89	28	да	175	83,0	27,1	2,01
41	ДЯВ	03	042	056	2	2	15.05.79	38	да	164	76,0	28,3	1,86
42	БЛА	03	044	058	2	2	17.06.85	32	да	160	61,0	23,8	1,65
43	ЕЕМ	03	043	057	1	2	02.04.74	43	да	164	76,0	28,3	1,86
44	ААА	03	036	048	1	1	13.08.94	23	да	175	55,0	18,0	1,64
45	ИАС	03	035	047	1	1	16.12.79	38	да	169	99,0	34,7	2,16
46	САВ	03	034	046	2	2	24.10.99	18	да	165	60,0	22,0	1,66
47	ПТИ	03	057	099	2	2	03.07.72	45	да	170	62,0	21,5	1,71
48	ВМВ	03	058	101	2	2	04.08.99	18	да	168	58,0	20,6	1,65
49	МЛВ	03	012	019	1	2	10.02.78	39	да	170	70,0	24,2	1,82
50	ЗВН	03	013	020	2	1	03.12.99	18	да	175	65,0	21,2	1,78
51	ГОС	03	033	045	2	2	18.11.97	20	да	170	58,0	20,1	1,65
52	ГНВ	03	032	044	1	2	12.08.75	42	да	168	85,0	30,1	1,99
53	БЮВ	03	045	059	1	2	19.03.87	30	да	171	61,0	20,9	1,70
54	КИВ	03	031	043	1	1	10.01.94	24	да	183	70,0	20,9	1,89
55	ВМБ	03	059	102	1	2	21.06.76	41	да	174	82,0	27,1	1,99
56	АЮН	03	060	103	2	2	11.08.81	36	да	160	54,0	21,1	1,55
57	ЛАА	03	019	031	1	1	01.08.89	28	да	180	74,0	22,8	1,92
58	КАИ	03	016	026	2	1	30.09.91	26	да	178	98,0	30,9	2,20
59	ТЕВ	03	017	029	1	2	10.03.74	43	да	178	85,0	26,8	2,05
60	ЛГИ	03	018	030	2	2	12.02.78	39	да	165	75,0	27,6	1,85
61	НЕА	03	014	024	2	2	16.02.90	27	да	171	65,0	22,2	1,76
62	ГАК	03	001	007	2	1	07.06.99	18	да	195	76,0	20,0	2,03
63	ГЮС	03	015	025	1	2	17.10.86	31	да	170	59,0	20,4	1,67
64	ГЗС	03	053	092	1	2	25.02.95	23	да	170	60,0	20,8	1,68
65	ЗАА	03	054	093	2	1	22.12.98	19	да	174	62,0	20,5	1,73
66	ЗНВ	03	055	094	1	2	19.04.80	37	да	172	78,0	26,4	1,93
67	ААК	03	056	098	1	2	28.09.98	19	да	160	48,0	18,8	1,46

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

№ п/п	Пациент				Группа	Демографические данные				Антропометрические данные			
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		Пол (1 - М, 2 - Ж)	Дата рождения	Возраст, полных лет на дату скрининга	возраст соответствует критерию включения?	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Площадь поверхности тела, м ²
68	ЛСВ	03	051	090	1	1	28.04.95	22	да	180	60,0	18,5	1,73
69	ГЭС	03	052	091	2	2	11.03.96	21	да	170	60,0	20,8	1,68
70	КАЕ	03	049	075	2	1	20.06.94	23	да	173	120,0	40,1	2,40
71	КЮВ	03	048	074	1	2	17.11.80	37	да	156	85,0	34,9	1,92
72	ГОА	03	047	073	2	2	22.09.91	26	да	156	85,0	34,9	1,92
73	ЗИИ	03	050	076	1	2	09.04.94	23	да	158	83,0	33,3	1,91
74	АЖВ	03	007	014	2	2	01.02.81	36	да	167	67,0	24,0	1,76
75	ПМА	03	008	015	1	2	03.03.87	30	да	164	76,0	28,3	1,86
76	КЕЛ	03	009	016	2	2	01.12.88	29	да	150	54,0	24,0	1,50
77	ОАЛ	03	046	061	2	2	08.08.86	31	да	160	54,0	21,1	1,55
78	ПЕЕ	02	011	083	2	2	01.12.97	20	да	173	73,0	24,4	1,87
79	ЛМА	02	010	081	2	1	29.11.96	21	да	183	52,0	15,5	1,63
80	МАЮ	02	009	084	1	2	21.04.97	20	да	167	50,0	17,9	1,52
81	ААВ	02	016	097	2	2	21.01.97	21	да	162	58,0	22,1	1,62
82	БАН	02	019	105	2	2	01.09.93	24	да	165	54,0	19,8	1,57
83	ЗВВ	02	022	108	1	2	07.11.72	45	да	170	70,0	24,2	1,82
84	ПМА	02	007	068	1	2	30.07.99	18	да	164	56,0	20,8	1,60
85	ЩЮВ	02	012	086	2	2	14.08.86	31	да	168	54,3	19,2	1,59
86	ЛНВ	02	032	132	2	2	01.10.74	43	да	165	64,0	23,5	1,71
87	ММВ	02	018	104	1	2	30.06.89	28	да	165	57,0	20,9	1,62
88	МЭМ	02	008	078	2	2	04.05.89	28	да	160	65,0	25,4	1,70
89	ГИО	02	005	069	1	1	01.10.91	26	да	176	78,0	25,2	1,95
90	ПВА	02	006	070	2	2	05.09.73	44	да	160	65,0	25,4	1,70
91	БГП	02	001	064	2	2	21.02.88	29	да	163	61,0	23,0	1,66
92	ВРБ	02	020	106	1	1	09.09.98	19	да	175	74,0	24,2	1,90
93	ТАА	01	039	128	1	2	09.12.78	39	да	157	53,0	21,5	1,52
94	ПЕА	01	029	110	1	2	26.03.90	27	да	152	59,3	25,7	1,58
95	ПСА	01	031	111	1	2	15.07.98	19	да	150	37,9	16,8	1,26
96	ГИН	01	040	129	1	2	31.12.96	21	да	163	55,0	20,7	1,58
97	РЛС	01	007	005	2	2	02.12.91	26	да	159	72,7	28,8	1,79
98	КНИ	01	020	071	2	1	11.10.95	22	да	185	81,0	23,7	2,04
99	КМИ	01	025	085	1	2	12.04.94	23	да	164	53,2	19,8	1,56
100	БАИ	01	038	122	2	2	11.09.94	23	да	163	54,0	20,3	1,56
101	ИАА	01	002	002	1	1	10.01.91	27	да	178	64,0	20,2	1,78
102	МЕН	01	001	001	2	1	19.02.91	26	да	177	90,0	28,7	2,10
103	РАА	01	011	023	1	2	11.12.96	21	да	162	51,7	19,7	1,53
104	БТС	01	037	119	1	2	16.08.91	26	да	159	49,0	19,4	1,47

Метронидазол 1%+Адапален 0,1% гель для наружного применения производства XXXX

№ п/п	Пациент				Группа	Демографические данные				Антропометрические данные			
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №		Пол (1 - М, 2 - Ж)	Дата рождения	Возраст, полных лет на дату скрининга	возраст соответствует критерию включения?	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Площадь поверхности тела, м ²
105	БИА	01	008	006	1	2	11.09.82	35	да	164	89,3	33,2	2,02
106	КЕС	01	006	004	1	2	16.02.97	20	да	172	53,0	17,9	1,59
107	ПАА	01	024	082	1	2	03.02.85	33	да	164	78,5	29,2	1,89
108	КСА	01	017	060	1	2	25.08.90	27	да	166	70,6	25,6	1,80
109	ТКА	01	032	112	2	2	19.01.00	18	да	155	42,5	17,7	1,35
110	АОС	01	022	079	2	2	18.02.91	26	да	165	98,6	36,2	2,13
111	АКА	01	033	113	2	2	24.01.89	29	да	163	88,3	33,2	2,00
112	АЭГ	01	028	109	2	2	25.11.98	19	да	167	59,3	21,3	1,66
113	ШМИ	01	041	131	1	1	16.08.95	22	да	183	73,0	21,8	1,93
114	ХАН	01	036	117	1	1	26.11.97	20	да	175	61,0	19,9	1,72
115	КАМ	01	009	021	1	2	27.07.98	19	да	165	57,0	20,9	1,62
116	НМР	01	027	100	1	2	17.03.85	32	да	172	58,0	19,6	1,66
117	ИАГ	01	034	114	1	2	21.03.90	27	да	164	78,0	29,0	1,89
118	ШРР	01	003	065	2	1	30.12.88	29	да	185	60,0	17,5	1,76
119	ММА	01	005	003	2	2	16.02.90	27	да	168	57,0	20,2	1,63
120	ПВВ	01	021	077	1	2	24.12.98	19	да	175	70,0	22,9	1,84
121	ГЕО	01	013	028	2	2	30.01.90	28	да	165	54,0	19,8	1,57
122	КОС	01	016	055	1	2	13.07.89	28	да	164	49,0	18,2	1,49
123	МБЮ	01	019	072	1	1	30.08.92	25	да	183	84,0	25,1	2,07
124	БЕИ	01	035	116	2	2	08.01.91	27	да	174	90,0	29,7	2,09
125	ГИГ	01	004	011	1	1	29.01.81	36	да	176	80,0	25,8	1,98
126	СЮС	01	018	062	1	2	12.07.95	22	да	164	57,0	21,2	1,61
127	ВДВ	01	026	089	2	2	27.11.89	28	да	175	80,0	26,1	1,97
128	ШЕА	01	010	022	2	2	27.06.89	28	да	165	65,0	23,9	1,73
129	СЕВ	01	015	054	2	2	07.10.77	40	да	172	67,0	22,7	1,79
130	БАВ	01	012	027	1	1	15.03.97	20	да	178	78,0	24,6	1,96
131	КМА	01	042	130	2	1	09.02.90	28	да	182	98,0	29,6	2,23
132	ФЕИ	01	023	080	1	2	20.05.98	19	да	174	58,0	19,2	1,67

16.2.4.2 Обобщенные данные результатов физикального осмотра пациентов на скрининге

Системы органов*	Количество пациентов, у которых:	
	Норма	Отклонения
Общее состояние:		
– удовлетворительное	132	
– ближе к удовлетворительному	0	
– относительно удовлетворительное	0	
– средней тяжести	0	
Кожные покровы	131	1
Костно-мышечная система	132	0
Органы чувств	132	0
Эндокринная система	132	0
Дыхательная система	132	0
ЛОР-органы	132	0
Сердечно-сосудистая система	132	0
Пищеварительная система	132	0
Мочеполовая система	132	0
Центральная и периферическая нервные системы	132	0
Другое	132	0

* помимо исследуемого заболевания

16.2.4.3 Индивидуальные данные объективного обследования на скрининге (содержимое из примера изъято)

16.2.4.4 Обобщенные данные аллергологического анамнеза пациентов на скрининге

Данные анамнеза	Количество пациентов, у которых:	
	есть	нет
Отягощенный аллергологический анамнез	8	124
Непереносимость лекарств	6	126

16.2.4.5 Обобщенные данные результатов теста на беременность

Этап регистрации	Количество пациентов, у которых тест:		
	положительный	отрицательный	не делали*
Скрининг	0	98	34
Визит 3	0	98	34
Визит 4	0	98	34
Визит 5	0	98	34

* - мужчины

16.2.4.6 Обобщенные данные результатов теста на пары алкоголя в выдыхаемом воздухе на скрининге

Этап регистрации	Количество пациентов, у которых тест:		
	положительный	отрицательный	не делали
Скрининг	0	132	0

16.2.4.7 Обобщенные данные результатов теста на злоупотребление лекарственными препаратами и прием наркотиков на скрининге

Этап регистрации	Количество пациентов, у которых тест:		
	положительный	отрицательный	не делали
Скрининг	0	132	0

16.2.4.8 Индивидуальные данные о хронических сопутствующих и перенесенных заболеваниях, операциях, травмах

(содержимое из примера изъято)

16.2.4.9 Индивидуальные данные анамнеза основного заболевания

(содержимое из примера изъято)

16.2.4.10 Индивидуальные данные медикаментозного анамнеза - предшествующая терапия основного заболевания

(содержимое из примера изъято)

16.2.4.11 Индивидуальные данные медикаментозного анамнеза - терапия сопутствующих заболеваний

(содержимое из примера изъято)

16.2.4.12 Индивидуальные данные исходной оценки клинических проявлений угревой сыпи по GAGS на скрининге

(содержимое из примера изъято)

16.2.4.13 Индивидуальные данные оценок исходной оценки качества жизни по ДИКЖ на скрининге

(содержимое из примера изъято)

16.2.5 Соблюдение режима лечения («комплаенс»)

(содержимое из примера изъято)

16.2.6 Данные об индивидуальной эффективности

16.2.6.1 Индивидуальные значения оценок клинического проявления угревой сыпи (по GAGS)

(содержимое из примера изъято)

16.2.6.2 Индивидуальные данные о наличии клинической ремиссии (регресса клинических проявлений на 75-90%) и клинического излечения (регресса более 90% проявлений от исходного уровня)

(содержимое из примера изъято)

16.2.6.3 Индивидуальные данные об оценке пациентами качества жизни по ДИКЖ (данные дневников)

(содержимое из примера изъято)

16.2.6.4 Индивидуальные данные о времени нормализации качества жизни пациентов (достижения состояния, при котором кожное заболевание не влияет на жизнь пациента или оказывает незначительное влияние согласно ДИКЖ)

(содержимое из примера изъято)

16.2.7 Перечень нежелательных явлений (по каждому субъекту)

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.2.8 Перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований пациентов

Ниже представлены таблицы с индивидуальными результатами общего анализа крови, биохимического анализов крови, общего анализа мочи, гормонального исследования женщин и диапазонами референсных значений. Данные представлены в разрезе исследовательских центров.

Примечания: 1) в таблицах ниже единицы измерения показателей – в соответствии с единицами референсных значений.

2) группа: 1 – основная, 2 – контрольная.

**16.2.8.1 Индивидуальные результаты общего анализа крови и их
клиническая оценка (начало)**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

**16.2.8.2 Индивидуальные результаты общего анализа крови и их
клиническая оценка (продолжение - лейкоцитарная формула)**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

**16.2.8.3 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их
клиническая оценка (начало)**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

**16.2.8.4 Индивидуальные результаты биохимического анализа крови и их
клиническая оценка (продолжение)**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

**16.2.8.5 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их
клиническая оценка (начало)**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

**16.2.8.6 Индивидуальные результаты общего анализа мочи и их
клиническая оценка (продолжение – микроскопия осадка)**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.2.8.7 Индивидуальные результаты гормонального исследования женщин на скрининге

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.2.8.8 Комментарии клинициста по отклонениям индивидуальных значений лабораторных показателей от референсных диапазонов

16.2.9 Обобщенные результаты физикального осмотра пациентов в процессе исследования

Этап регистрации	Основная группа (n=66)					Контрольная группа (n=66)				
	Количество пациентов, у которых по данным физикального осмотра*:									
	есть динамика		нет динамики		нет данных	есть динамика		нет динамики		нет данных
Визит 2	0	(-)	66	(100%)	0	0	(-)	66	(100%)	0
Визит 3	0	(-)	66	(100%)	0	0	(-)	66	(100%)	0
Визит 4	0	(-)	66	(100%)	0	0	(-)	66	(100%)	0
Визит 5	0	(-)	66	(100%)	0	0	(-)	66	(100%)	0

* помимо исследуемого заболевания

16.2.10 Индивидуальные значения основных жизненно важных показателей пациентов в процессе исследования и их клиническая оценка

КНЗ – клинически незначимое отклонение, КЗ -- клинически значимое отклонение

№ п/п	Пациент				Группа	Визит	Витальные функции					Клиническая оценка (норма, КНЗ, КЗ)				
	Инициалы	№ центра	скрин. №	Рандом. №			ЧСС, уд./мин	ЧДД, в мин	Темпер. тела, °С	Сист. АД, мм рт. ст.	Диаст. АД, мм рт. ст.	ЧСС	ЧДД	Темпе- ратура тела	Сист. АД	Диаст. АД
Диапазон нормальных значений:							60-90	15-22	35,4-37,0	90-139	60-90					

(содержимое из примера изъято)

16.2.11 Индивидуальные результаты регистрации жалоб пациентов в процессе исследования

(содержимое из примера изъято)

16.2.12 Индивидуальные данные оценок местной переносимости (по дневникам пациентов)

(содержимое из примера изъято)

16.2.13 Индивидуальные данные объективного обследования пациентов в процессе исследования

(содержимое из примера изъято)

16.3 ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ

16.3.1 ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений

Не применимо.

16.3.2 Другие ИРК, представленные на рассмотрение

Не применимо.

16.4 ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ ПО КАЖДОМУ СУБЪЕКТУ ИССЛЕДОВАНИЯ

16.4.1 График прохождения пациентами этапов исследования (график визитов)

Группа: 1 – основная, 2 – контрольная.

Причина завершения: 1- Согласно протоколу, 2- Клиническая неэффективность, 3- Нежелательное явление, 4-Нарушение пациентом требований протокола / низкая приверженность лечению, 5- Невозможно связаться с пациентом / пациент сменил место жительства, 6- Отказ пациента, 7- Другое.

Завершение исследования: указана дата клинической оценки результатов лабораторных анализов пациента, взятых на визите 5.

№ п/п	Пациент				Группа	Подписание ИС	Визиты					Завершение исследования	Причина завершения исследования	Статус в статистическом анализе (1-включен, 2-исключен)
	Инициалы	№ центра	Скрин. №	Рандом. №			Скрининг - Визит 0	1	2	3	4			
<i>(содержимое из примера изъято)</i>														

16.4.2 Журналы скрининга/включения пациентов

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)

16.4.3 Индивидуальные данные о примененной дозе сравниваемых препаратов

(содержимое из примера изъято)

16.4.4 Индивидуальные данные об изменениях в терапии сопутствующих заболеваний

Изменений в терапии сопутствующих заболеваний не было.

**16.4.5 Индивидуальные данные о распределении сравниваемых
препаратов по пациентам**

Исследовательский центр №1

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №2

(содержимое из примера изъято)

Исследовательский центр №3

(содержимое из примера изъято)