



Реализация количественного интегрального анализа при оценке нежелательных явлений при проведении клинических исследований: в фокусе трастузумаб

Верведа А. Б.^{1,2}, Василюк В. Б.^{1,3}, Сыраева Г. И.^{1,4}, Фарапонова М. В.¹, Попов А. В.⁵

¹ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУН «НИИ промышленной и морской медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Авторским коллективом разработана методика углублённого изучения безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений в рамках проведения клинических исследований. Методика была апробирована на данных, полученных в рамках исследования биоэквивалентности лекарственного средства трастузумаб. Интеграция данной методологии позволит выйти на риск-ориентированный подход при назначении лекарственной терапии в рамках реальной клинической практики и минимизировать последствия потенциально токсичных медикаментов. Таким образом, алгоритм, предложенный авторским коллективом в рамках данной статьи, позволит персонализировано подходить к фармакотерапии пациентов.

Цель работы. Практическая реализация разработанных авторами подходов к индивидуализированной оценке безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений.

Материалы и методы. Методика представляет собой пятиэтапный алгоритм модификации сведений, полученных в отношении зарегистрированных нежелательных явлений при проведении клинических исследований. Последующая интегральная оценка нежелательных явлений лекарственных средств, в рамках которой каждому из событий присваивается определённый балл, весовой коэффициент с последующей агрегацией данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях.

Выводы. Предлагаемые авторами статьи алгоритмы для системного анализа нежелательных явлений, связанных с применением трастузумаба позволяют спрогнозировать безопасность назначаемой фармакотерапии, и, в перспективе перейти к риск-ориентированному подходу при применении данного лекарственного средства на пострегистрационном этапе.

Ключевые слова: нежелательные явления; фармаконадзор; клинические исследования; биоэквивалентность; статистический анализ; безопасность лекарственных средств; интегральные оценки; индивидуализация; трастузумаб

Для цитирования: Верведа А. Б., Василюк В. Б., Сыраева Г. И., Фарапонова М. В., Попов А. В. Реализация количественного интегрального анализа при оценке нежелательных явлений при проведении клинических исследований: в фокусе трастузумаб. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):21–34. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-21-34>. EDN: ZEWDXG.

Поступила: 25.09.2024. В доработанном виде: 25.10.2024. Принята к печати: 10.11.2024. Опубликовано: 30.12.2024

Implementation of quantitative integral analysis in assessing events associated with safety issues during clinical trials: focusing on trastuzumab

Aleksey B. Verveda^{1,2}, Vasily B. Vasilyuk^{1,3}, Gulnara I. Syraeva^{1,4}, Maria V. Faraponova¹, Andrey V. Popov⁵

¹Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

³North-Western State Medical University named I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

The authors developed a methodology for an in-depth study of the safety of pharmacotherapy based on a quantitative integrated analysis of adverse events in the context of clinical trials. The methodology was tested using data obtained during a bioequivalence study of trastuzumab.

Objective. Practical implementation of the approaches developed by the authors for the individualized assessment of safety of pharmacotherapy based on quantitative integral analysis of adverse events.

Materials and methods. This five-step algorithm modifies information regarding registered adverse events during clinical trials. Subsequent integral assessment of adverse drug events, in which each event is assigned a certain score and weighting coefficient, followed by aggregation of data to obtain an integral indicator at the system-organ and organism levels.

Conclusions. The algorithms proposed by the authors of the article for a systematic analysis of adverse events associated with the use of trastuzumab allow us to predict the safety of prescribed pharmacotherapy and, in the future, move to a risk-based approach when using this drug at the post-registration stage.

Keywords: adverse events; pharmacovigilance; clinical researches; bioequivalence; statistical analysis; drug safety; integral assessments; individualization; trastuzumab

For citation: Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV, Popov AV. Implementation of quantitative integral analysis in assessing events associated with safety issues during clinical trials: focusing on trastuzumab. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):21–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-21-34>. EDN: ZEWDXG.

Received: 25.09.2024. **Revision received:** 25.10.2024. **Accepted:** 10.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

По информации Государственного Реестра Лекарственных Средств Российской Федерации ежегодно по международному непатентованному наименованию (МНН) «трастузумаб» одобряется от 7 до 20 клинических исследований различных фаз и дизайнов¹. С одной стороны, это говорит о том, что онкологическая заболеваемость остаётся на относительно высоком уровне, с другой — что существующая необходимость в лекарственном обеспечении населения является приоритетной задачей отечественных фармацевтических компаний. Трастузумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, разработанное для распознавания p185HER2. Для снижения иммуногенности, антитело было гуманизировано, что позволило максимизировать потенциал рекрутирования эндогенных иммунных эффекторных клеток. Особенности структуры данного МНН определяют сложность как первоначального синтеза, так и воспроизведения трастузумаба, что находит своё отражение при проведении клинических исследований с оценкой фармакокинетических параметров и вопросов, ассоциированных с вопросами безопасности.

Для обоснованной интерпретации результатов клинических исследований, на наш взгляд, недостаточно использовать только общепринятые качественные оценки с использованием статистических

критериев при сопоставлении отдельных групповых показателей, например, нежелательных явлений (НЯ). В качестве критериев принятия решений целесообразно применять интегральные количественные, обладающие определённой мерой признаки. Важно отметить, что количественная оценка подразумевает анализ не только групповых, но и индивидуальных данных, что существенно повышает релевантность заключений по итогам проведённых исследований.

Цель работы / Objective

Практическая реализация разработанных авторами подходов к индивидуализированной оценке безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений.

Материалы и методы / Materials and methods

Представлена реализация разработанного авторами методического подхода к оценке безопасности на основе количественного интегрального анализа НЯ [1], представляющего собой адаптацию нечёткой логики к сфере клинических исследований [2, 3]. Приведена поэтапная индивидуализированная оценка НЯ по результатам клинических исследований препарата трастузумаб.

На этапе определения весовых коэффициентов был проведён экспертный опрос для оценки важно-

¹ Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.minzdrav.gov.ru>

сти отдельных характеристик НЯ с использованием метода анализа иерархий (МАИ). Методология МАИ была реализована экспертами — членами Независимого Комитета по мониторингу данных (НКМД / Independent Data Monitoring Committee), организованного на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность». В соответствии с международными требованиями (в частности, в Руководстве Международной конференции по гармонизации E6 (6), раздел 5.5)² НКМД должен оценивать ход исследования как с точки зрения безопасности, так и эффективности, и должен давать рекомендации спонсору относительно продолжения, модификации или прекращения исследования. В руководстве E9 (5) говорится, что НКМД должен иметь письменные операционные процедуры; он должен вести отчёты о своих заседаниях и промежуточных результатах, которые он рассматривал. В конце исследования эти записи позволяют исследователям, спонсору и регулирующим органам оценить основания для решений НКМД. В руководстве подчёркивается, что независимость комитета, контролирующая обмен информацией о сравнительных группах, защищает целостность исследования от негативного влияния доступа к информации о текущем исследовании. НКМД, созданный на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» полностью соответствует всем заявленным требованиям.

По результатам выполнения всех этапов индивидуализированной оценки НЯ показана возможность установления отдельных добровольцев с неблагоприятными отклонениями в состоянии здоровья. Проведена углублённая оценка нежелательных явлений на основе интегрального индивидуального показателя безопасности на системно-органном и организменном уровнях.

Рассчитывали следующие описательные статистики интегральных групповых показателей НЯ — среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), верхняя (UQ) и нижняя (LQ) квартили. Также приводили численность группы (N), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения показателя.

Частоты встречаемости в тексте представлены в виде абсолютной частоты (n), относительной частоты (%), а также представлена численность группы (N).

Реализация основных этапов проведения клинического исследования для оценки безопасности препарата трастузумаб методом количественного интегрального анализа

Дизайн исследования был разработан с учётом как российских рекомендаций по проведению исследований первой фазы^{3,4,5}. Данное исследование предполагало двойной слепой рандомизированный дизайн в параллельных группах с использованием в качестве активного контроля лекарственного препарата с доказанной эффективностью (стандартом) направлен на подтверждение эквивалентности фармакокинетического профиля биоподобного исследуемого препарата трастузумаб.

Клинический этап исследования биоэквивалентности был проведён на базе центра ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» в период с 10 октября 2022 г. по 27 июня 2023 г. Всего было скринировано 95 человек, из которых 84 здоровых добровольца мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет (включительно) были отобраны в соответствии с критериями включения (по 42 в каждой группе). Все субъекты завершили участие в исследовании согласно протоколу, за исключением трёх субъектов, которые досрочно завершили участие в исследовании.

На каждом из этапов добровольцы были госпитализированы в клинический центр, все процедуры были стандартизированы, их выполнение контролировалось сотрудниками исследовательского центра. Получение препарата и манипуляции с кровью проводились в одинаковых условиях (включая, но не ограничиваясь, использованием одинакового типа и производства внутривенных катетеров, игл, одинаковых систем дезинфекции, типов лабораторных и транспортных пробирок, морозильных камер и т.д.). Все добровольцы из обеих групп получали одинаковую пищу в каждом из периодов госпитализации, соблюдался единый интервал времени между периодами.

Количественный интегральный анализ безопасности включал 5 основных этапов.

Этап 1 — присвоение каждой из характеристик НЯ балльной оценки

В ходе клинического исследования препарата трастузумаб в соответствии с протоколом были оце-

² Руководство Международной конференции по гармонизации E6 (6), раздел 5.5

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»

⁴ Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Належащая клиническая практика»

⁵ Рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований»

нены следующие характеристики НЯ: серьёзность, степень тяжести («тяжесть»), наличие связи с исследуемым препаратом («связь»), предпринятые меры («лечение»), предпринятые меры в отношении препарата («препарат») и исход явления («исход»). Дополнительно к требованиям протокола в настоящем исследовании анализировали количество НЯ у одного добровольца («количество»). Принимая во внимание, что в ходе клинического исследования серьёзные нежелательные явления (СНЯ) не были за-

регистрированы, представленная характеристика не была включена в дальнейший анализ.

Присвоенные унифицированные балльные оценки для каждой из анализируемых характеристик, ранжированные по порядку возрастания уровня потенциального неблагоприятного воздействия на организм, приведены в табл. 1. Для описания характеристик НЯ добровольцев, у которых нежелательные явления не зарегистрированы, введена категория «отсутствует».

Таблица 1

Балльные оценки характеристик нежелательных явлений
по результатам клинических исследований препарата трастузумаб

Table 1

Scores for characteristics of adverse events based on the results of clinical trials of trastuzumab

Характеристика НЯ / Characteristics of AEs	Описание характеристики / Description of characteristics	Балльная оценка / Score
Тяжесть/Severity	Отсутствует/Not available	4 балла/points
	Легкая/Mild	3 балла/points
	Умеренная/Moderate	2 балла/points
	Тяжелая/Severe	1 балл/point
Связь/Relation	Отсутствует/None	4 балла/points
	Сомнительная/Remote	3 балла/points
	Возможная/Possible	2 балла/points
	Определенная/Certain	1 балл/point
Лечение/Treatment	Отсутствует/None	3 балла/points
	Не предпринималось/Not available	2 балла/points
	Медикаментозная терапия/Medication therapy	1 балл/point
Препарат/Study drug	Отсутствует/None	3 балла/points
	Действий не требуется/No action required	2 балла/points
	Назначение другого лечения/Prescribing another treatment	1 балл/point
Исход/Outcome	Отсутствует/None	3 балла/points
	НЯ разрешилось/AE resolved	2 балла/points
	НЯ не разрешилось/AE not resolved	1 балл/point
Количество/Quantity	Отсутствует/None	4 балла/points
	1 НЯ/1 AE	3 балла/points
	2 НЯ/2 AEs	2 балла/points
	3 НЯ/3 AEs	1 балл/point

Примечание: НЯ — нежелательное явление.
Note: AE — Adverse Event.

**Этап 2 — преобразование балльных оценок
в нормированную количественную шкалу**
Для решения проблемы валидной интеграции балльных оценок с учётом допустимых преобра-

зований данного вида шкал использовали перевод порядковых признаков в нечёткое число с помощью аппарата теории нечётких множеств и применение функций принадлежности (ФП) нечётких множеств

[4]. ФП устанавливает соответствие между элементами универсального множества $U = \{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ и числовыми значениями их степеней принадлежности некоторому новому множеству $A \mu_A(u)$ на отрезке $[0, 1]$. Для построения ФП использовали апостериорный подход [5]:

- каждая характеристика НЯ разбивалась на уровни, соответствующие балльным оценкам;
- для каждой балльной оценки подсчитывали число объектов, имеющих данный уровень (рассчитывали относительную частоту встречаемости);
- ФП строили таким образом, чтобы площади фигур, ограниченных этими функциями и осью абс-

цисс, соответствовали относительной частоте попадания объектов выборки в заданный интервал.

На основе подходов, представленных в работе [2], строили трапециевидные ФП для каждого из уровней (баллов) характеристик НЯ. Трапециевидная ФП описывается четырьмя основными точками: $\mu(x) = (k_1, k_2, k_3, k_4)$, где k_2 и k_3 — граничные значения интервала, на котором ФП принимает значение, равное 1, а точки k_1 и k_4 — левый и правый нуль функции, соответственно.

Результаты построения трапециевидных ФП для различных уровней (баллов) основных характеристик НЯ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные точки функций принадлежности балльных оценок характеристик нежелательных явлений

Table 2

Main points of membership functions of scores for adverse event characteristics

Характеристика НЯ / Characteristics of AEs	Балльная оценка / Score	Частота встречаемости / Occurrence Frequency	Координаты точек ФП / Coordinates of points of membership functions ($k_1; k_2; k_3; k_4$)
Тяжесть/Severity	4 балла/points	0,486	(0,284; 0,743; 1,000; 1,000)
	3 балла/points	0,459	(0,036; 0,072; 0,284; 0,743)
	2 балла/points	0,036	(0,009; 0,027; 0,036; 0,072)
	1 балл/point	0,018	(0,000; 0,000; 0,009; 0,027)
Связь/Relation	4 балла/points	0,486	(0,495; 0,532; 1,000; 1,000)
	3 балла/points	0,036	(0,459; 0,495; 0,495; 0,532)
	2 балла/points	0,090	(0,342; 0,432; 0,459; 0,495)
	1 балл/point	0,387	(0,000; 0,000; 0,342; 0,432)
Лечение/Treatment	3 балла/points	0,486	(0,270; 0,757; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,486	(0,014; 0,041; 0,270; 0,757)
	1 балл/point	0,027	(0,000; 0,000; 0,014; 0,041)
Препарат/Study drug	3 балла/points	0,486	(0,270; 0,757; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,486	(0,014; 0,041; 0,270; 0,757)
	1 балл/point	0,027	(0,000; 0,000; 0,014; 0,041)
Исход/Outcome	3 балла/points	0,486	(0,270; 0,757; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,514	(0,000; 0,000; 0,270; 0,757)
	1 балл/point	0	(0,000; 0,000; 0,000; 0,000)
Количество/Quantity	4 балла/points	0,643	(0,292; 0,423; 1,000; 1,000)
	3 балла/points	0,131	(0,161; 0,292; 0,292; 0,423)
	2 балла/points	0,131	(0,048; 0,143; 0,161; 0,292)
	1 балл/point	0,095	(0,000; 0,000; 0,048; 0,143)

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ФП — функция принадлежности.

Notes: AE — Adverse Event.

Для получения из ФП количественных показателей (чёткой оценки) балла проведена процедура дефаззификации центроидным способом по формуле (1):

$$E = \frac{(k_3k_4 - k_1k_2) + 1/3((k_4 - k_3) - (k_2 - k_1))}{k_4 + k_3 - k_2 - k_1}, \quad (1)$$

Полученные чёткие оценки (центроид E) подверглись процедуре нормализации с использованием способа «отношение» (деление исходных значений на максимальное значение E) [6]. В результате нормализации данные, имеющие максимальный балл (4 балла или 3 балла), т.е. отнесённые к категории «отсутствует», получили числовую оценку «1» (табл. 3).

Таблица 3

Результаты преобразования функций принадлежности балльных оценок
в нормализованные значения на отрезке [0, 1]

Table 3

Results of transforming membership functions of point estimates into normalized values on the segment [0, 1]

Характеристика НЯ/ Characteristics of AEs/	Балльная оценка/Score	Центроид/ Center/ E	Нормализованная четкая оценка/ Normalized clear evaluation (E_n)
Тяжесть/Severity	4 балла/points	0,739	1,000
	3 балла/points	0,302	0,409
	2 балла/points	0,037	0,050
	1 балл/point	0,010	0,013
Связь/Relation	4 балла/points	0,757	1,000
	3 балла/points	0,495	0,670
	2 балла/points	0,429	0,581
	1 балл/point	0,195	0,263
Лечение/Treatment	3 балла/points	0,737	1,000
	2 балла/points	0,290	0,393
	1 балл/point	0,015	0,020
Препарат/Study drug	3 балла/points	0,737	1,000
	2 балла/points	0,290	0,393
	1 балл/point	0,015	0,020
Исход/Outcome	3 балла/points	0,737	1,000
	2 балла/points	0,290	0,393
	1 балл/point	0,015	0,020
Количество/Quantity	4 балла/points	0,678	1,000
	3 балла/points	0,292	0,431
	2 балла/points	0,163	0,241
	1 балл/point	0,051	0,076

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ФП — функция принадлежности.
Note: AE — Adverse Event.

Этап 3 — определение весовых коэффициентов
характеристик НЯ

Для определения весовых коэффициентов характеристик НЯ была организована процедура экспертного опроса. В опросе принимали участие 7 экспертов — членов НКМД, организованного на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность».

На первой стадии экспертами было проведено ранжирование характеристик НЯ по признаку информативности для оценки «неблагоприятности» НЯ. Ранги использовали для анализа согласованности мнений экспертов. Проводили два этапа получения рангов с дополнительными пояснениями задач экспертного опроса, во время которых удалось повысить показа-

тели согласованности — коэффициент конкордации вырос с 0,402 ($p = 0,038$) до 0,899 ($p = 0,001$). Результаты ранжирования использовали на второй стадии экспертного опроса для получения допустимых отношений согласованности (ОС) при помощи теста Саати.

Непосредственную оценку информативности (веса) каждой характеристики НЯ осуществляли на второй стадии экспертного опроса методом парных

сравнений (тест Саати) [8]. Для реализации метода строится матрица парных сравнений, которая представляет собой квадратную, обратно симметричную матрицу, на главной диагонали которой стоят единицы. Значения элементов матрицы от 1 до 9 отображают девять степеней важности одной характеристики НЯ по сравнению с другими. Шкала парных сравнений представлена в табл. 4.

Таблица 4

Шкала парных сравнений

Table 4

Scale of paired comparisons

Оценка важности/ Score importance	Качественная оценка/ Qualitative assessment	Описание для прямой и обратной матрицы, количественный аналог/ Description for direct and inverse matrix, quantitative analogue
1	Одинаковая значимость/ Equal importance	Данный признак (характеристика) имеет одинаковый ранг с другими не очень ценными признаками / This feature (characteristic) has the same rank as other not very valuable features
3	Слабое превосходство/ Weak superiority	Соображения о предпочтении одной альтернативы другой малоубедительны, но есть менее значимые признаки / Considerations about the preference of one alternative over another are unconvincing, but there are less significant signs: — немного лучше, важнее / a little better, more important (3); — немного хуже, менее важно / a little worse, less important (1/3)
5	Сильное (или существенное) превосходство/ Strong (or significant) superiority	Имеются надежные доказательства существенного превосходства одной альтернативы / There is reliable evidence of significant superiority of one alternative: — лучше, важнее / better, more important (5); — хуже, менее важно / worse, less important (1/5)
7	Очевидное превосходство/ Obvious superiority	Существует убедительное свидетельство в пользу одной альтернативы / There is compelling evidence in favor of one alternative: — значительно лучше, важнее / much better, more important (7); — значительно хуже, менее важно / much worse, less important (1/7)
9	Абсолютное превосходство/ Absolute superiority	Свидетельство в пользу предпочтения одной альтернативы перед другой в высшей степени убедительно / The evidence for favoring one alternative over another is highly compelling: — принципиально лучше, важнее / fundamentally better, more important (9); — принципиально хуже, менее важно / fundamentally worse, less important (1/9)
2, 4, 6, 8	Промежуточные значения между соседними оценками/ Intermediate values between neighboring estimates	Используются, когда необходим компромисс / Used when compromise is necessary

Процедура обработки данных с использованием метода парных сравнений приведена в различных работах, в частности [8], поэтому подробно не представлена в настоящей. Результатом проведения расчётов являлось получение нормализованного собственного вектора матрицы парных сравнений,

значения которого являются весовыми коэффициентами для характеристик НЯ. Пропорциональность предпочтений каждого эксперта оценивали на основе отношения согласованности (ОС), которое для 6 экспертов было менее 10% и у одного эксперта — 17%, что считается приемлемым уровнем.

Результаты усреднения данных (среднее геометрическое значение) экспертного опроса представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты оценки информативности (веса)
анализируемых характеристик НЯ

Table 5

Results of assessing the information content (weight)
of the analyzed characteristics of AEs

Характеристика НЯ / Characteristics of AEs	Вес / Weight (ω_i)
Лечение/Treatment	0,400
Тяжесть/Severity	0,289
Связь/Relation	0,113
Препарат/Study drug	0,095
Исход/Outcome	0,035
Количество/Quantity	0,070

Примечание: НЯ — нежелательное явление.

Note: AE — Adverse Event.

Этап 4 — агрегация данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях

Всего в ходе исследования было установлено 57 НЯ, которые были классифицированы по органам и системам с использованием SOC MedDRA (версия 27.0).

Для получения системного интегрального показателя (W_s) балльных оценок всех характеристик каждого НЯ проводили интеграцию взвешенных (ω_i) нормализованных чётких оценок балла (E_{ni}), соответствующих установленной характеристике НЯ, по формуле (2), где i — характеристика НЯ, а N — количество характеристик НЯ:

$$W_s = \frac{\sum_{i=1}^N E_{ni} \omega_i}{\sum_{i=1}^N \omega_i}, \quad (2)$$

Если у одного добровольца были установлены несколько НЯ по одной из систем, для анализа оставляли наиболее неблагоприятные характеристики — тяжёлая степень тяжести, определённая связь с приёмом препарата, лечение НЯ и другие (W_s — минимальная). В результате дополнительного отбора из 57 НЯ для окончательного анализа были выделены 39 НЯ, которые были связаны: в 23 случаях (59,0%) с общими нарушениями и реакциями в месте введения, в 7 случаях (17,9%) с лабораторными и инструментальными данными, в 4 случаях (10,3%) с желу-

дочно-кишечными нарушениями, в 2 случаях (5,2%) с нарушениями со стороны сосудов, в 2 случаях (5,2%) с нарушениями со стороны нервной системы и в 1 случае (2,6%) с инфекциями и инвазиями.

Из 84 добровольцев, принимавших участие в исследовании, НЯ были установлены у 30 человек, что при общем количестве принятых к анализу НЯ (39) обусловило наличие нескольких НЯ по различным системам у отдельных добровольцев.

Для получения общего индивидуального интегрального показателя (W_i), характеризующего побочные действия анализируемых препаратов на организменном уровне у одного добровольца, проводили интеграцию взвешенных (ω_{si}) системных показателей (W_{si}) по всем установленным системам по формуле (3), где i — системы организма, а N — количество анализируемых систем у одного добровольца:

$$W_i = \frac{\sum_{i=1}^N W_{si} \omega_{si}}{\sum_{i=1}^N \omega_{si}}, \quad (3)$$

Для получения весовых коэффициентов отдельных систем организма (ω_{si}) была проанализирована частота нежелательных реакций в соответствии с классификацией, представленной в Протоколе. Было установлено, что все НЯ отнесены к категории «очень часто», поэтому для дифференцированного подхода к отдельным системам организма учитывали частоту встречаемости НЯ — чем больше относительная частота встречаемости в настоящем исследовании, тем более «неблагоприятна» данная система и, соответственно, больше значение веса. Результаты оценки информативности анализируемых систем организма, полученные с использованием метода Фишберна [9], представлены в табл. 6.

Этап 5 — интерпретация результатов для принятия решения на основе разработанных критериев и полученного уровня интегрального показателя

Интерпретация индивидуальных показателей.

Обязательность установления добровольцев с наличием неблагоприятных индивидуальных отклонений в состоянии здоровья — принципиальная особенность и преимущество подхода, основанного на интеграции индивидуальных параметров НЯ.

Для принятия решения по результатам проведённого анализа индивидуальных показателей на системно-органном уровне использовали трёхуровневую шкалу желательности Харрингтона (табл. 7), где Di — интегральный индивидуальный показатель.

Таблица 6

Результаты оценки информативности (веса) анализируемых систем организма

Table 6

Results of assessing the information content (weight) of the analyzed body systems

Органы и системы по SOC MedDRA (версия 27.0) / Organs and systems according to SOC MedDRA (version 27.0)	Вес / Weight (ω_{si})
10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения / General disorders and reactions at the injection site	0,333
10022891 Лабораторные и инструментальные данные / Laboratory and instrumental data	0,267
10017947 Желудочно-кишечные нарушения / Gastrointestinal disorders	0,200
10047065 Нарушения со стороны сосудов / Vascular disorders	0,133
10029205 Нарушения со стороны нервной системы / Nervous system disorders	0,133
10021881 Инфекции и инвазии / Infections and infestations	0,067

Примечание: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения.

Note: SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Таблица 7

Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням интегральных
и системных показателей и заключений о вероятности развития НЯ по каждому добровольцу

Table 7

Correspondence of the ranges of the Harrington scale to the levels of integral
and systemic indicators and conclusions about the likelihood of developing AE for each volunteer

Диапазоны значений шкалы Харрингтона / Harrington scale ranges	Характеристика уровня индивидуальной оценки / Characteristics of the level of individual assessment	Заключение / Conclusion
$1,00 \geq Di \geq 0,37$	Отсутствие отклонений/No Deviations	Низкая вероятность развития НЯ/ Low likelihood of developing adverse events
$0,37 > Di \geq 0,20$	Умеренные отклонения/Moderate Deviations	Возможно развитие НЯ/ Possible development of adverse events
$Di < 0,20$	Выраженные отклонения/Expressed deviations	Высокая вероятность развития НЯ/ High likelihood of developing adverse events

Примечания: НЯ — нежелательное явление; Di — интегральный индивидуальный показатель.

Notes: AE — Adverse Event; Di — integral individual indicator.

Применительно к настоящему исследованию интегральный индивидуальный показатель Di шкалы Харрингтона соответствует системному интегральному индивидуальному показателю (W_s).

Заключение о вероятности развития НЯ на основе индивидуальных показателей было сделано на основании заключений по отдельным группам исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС) по критериям:

— «НЯ не выявлены», если:

а) 100% в обеих группах — низкая вероятность развития НЯ;

б) 100% в группе ИП — низкая вероятность развития НЯ, до 40% в группе ПС — возможно развитие НЯ.

— «НЯ выявлены», если:

а) более 40% в обеих группах — высокая вероятность развития НЯ;

б) более 40% в группе ИП — высокая вероятность развития НЯ, независимо от количества добровольцев с высокой вероятностью развития НЯ в группе ПС;

в) более 40% добровольцев групп ИП или ПС по одной из систем — высокая вероятность развития НЯ;

— «Неопределённый результат», если не соблюдены условия для случаев «НЯ не выявлены» и «НЯ выявлены».

В табл. 8 представлена характеристика частот встречаемости различных уровней интегральной оценки по системам организма (органоспецифические нарушения) исследуемого препарата и препарата сравнения.

Таблица 8

Характеристики частот встречаемости, *n* (%), различных уровней интегральной индивидуальной оценки по системам организма для препаратов Тростузумаб (исследуемый препарат) и Герцептин® (препарат сравнения)
Table 8
Characteristics of frequency of occurrence, *n* (%), of various levels of integral individual assessment by body system for the drugs Trastuzumab (Investigational Drug/ID) and Herceptin® (Comparison Drug/CD)

SOC MedDRA	Уровни индивидуальной оценки для ИП / Levels of individual assessment for ID (<i>n</i> =42)			Уровни индивидуальной оценки для ПС / Levels of individual assessment for CD (<i>n</i> =42)		
	Отсутствие отклонений/ No deviations	Умеренные отклонения/ Moderate deviations	Выраженные отклонения/ Severe deviations	Отсутствие отклонений/ No deviations	Умеренные отклонения/ Moderate deviations	Выраженные отклонения/ Severe deviations
Отсутствие НЯ/ No AEs	26 (61,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения / General disorders and reactions at the injection site	13 (31,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	6 (14,3%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)
10022891 Лабораторные и инструментальные данные / Laboratory and instrumental data	2 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (11,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10017947 Желудочно-кишечные нарушения / Gastrointestinal disorders	1 (2,4%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10029205 Нарушения со стороны нервной системы / Nervous system disorders	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)
10047065 Нарушения со стороны сосудов / Vascular disorders	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10021881 Инфекции и инвазии / Infections and infestations	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечания: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения; ИП — исследуемый препарат; НЯ — нежелательное явление; ПС — препарат сравнения.
Notes: AE — Adverse Event; CD—Comparison Drug ID—Investigational Drug; SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Анализ данных табл. 8 показал, что в обеих группах установлено наличие добровольцев с наличием умеренных отклонений по отдельным органам и системам — 11,9% в группе ИП и 7,1% в группе ПС. Только для ПС установлен 1 доброволец (2,4%) с «выраженными отклонениями» по SOC MedDRA «10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения». В соответствии с представленными критериями по результатам интерпретации индивидуальных показателей по системам организма было сделано заключение «Неопределённый результат». Заключение «Неопределённый результат» означает, что у отдельных добровольцев установлены неблагоприятные изменения в состоянии некоторых органов и систем, однако уровень отклонений не требует проведения дополнительных обследований для установления причинно-следствен-

ных связей с приёмом препаратов и позволяет перейти к этапу оценки групповых показателей.
В табл. 9 представлена характеристика частот встречаемости различных уровней интегральной оценки на организменном уровне (общие нарушения) исследуемого препарата и препарата сравнения.
В соответствии с представленными критериями по результатам интерпретации индивидуальных показателей на организменном уровне было сделано заключение «Неопределённый результат», аналогичное по содержательной части характеристике для органоспецифических нарушений, что определяет целесообразность продолжения анализа на основе оценки групповых показателей общих нарушений.
Интерпретация групповых показателей. Для принятия решения по результатам проведённого

анализа групповых показателей использовали трёхуровневую шкалу желательности Харрингтона (табл. 10), где Dg — интегральный индивидуальный показатель.

Таблица 9

Характеристики частот встречаемости, n (%), различных уровней интегральной индивидуальной оценки на организменном уровне для препаратов Трастузумаб (исследуемый препарат) и Герцептин® (препарат сравнения)

Table 9

Characteristics of the frequency of occurrence, n (%), of various levels of integral individual assessment at the organismal level for the drugs Trastuzumab (Investigational Drug/ID) and Herceptin® (Comparison Drug/CD)

Показатели / Indicators	Уровни индивидуальной оценки для ИП / Levels of individual assessment for ID (N=42)			Уровни индивидуальной оценки для ПС / Levels of individual assessment for CD (N=42)		
	Отсутствие отклонений / No deviations	Умеренные отклонения / Moderate deviations	Выраженные отклонения / Severe deviations	Отсутствие отклонений / No deviations	Умеренные отклонения / Moderate deviations	Выраженные отклонения / Severe deviations
Общие нарушения / General disorders	40 (95,2%)	2 (4,8%)	0 (0,0%)	39 (92,8%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)

Примечания: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения; ИП — исследуемый препарат; ПС — препарат сравнения.

Notes: CD—Comparison Drug ID—Investigational Drug; SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Таблица 10

Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням групповой оценки интегральных и системных показателей и заключений о вероятности развития НЯ по группе

Table 10

Correspondence of the ranges of the Harrington scale to the levels of group assessment of integral and systemic indicators and conclusions about the probability of developing AE in the group

Диапазоны значений шкалы Харрингтона / Harrington scale ranges	Характеристика уровня групповой оценки / Characteristics of the level of group evaluation	Заключение по группе / Group Conclusion
$1,00 \geq Dg \geq 0,37$	В пределах референтных диапазонов / Within reference ranges	Низкая вероятность развития НЯ / Low likelihood of adverse events developing
$0,37 > Dg \geq 0,20$	Незначительно выходящий за пределы референтных диапазонов / Slightly out of reference ranges	Возможно развитие НЯ / The development of adverse events is possible
$Dg < 0,20$	Значительно выходящий за пределы референтных диапазонов / Significantly outside of reference ranges	Высокая вероятность развития НЯ / High likelihood of adverse events developing

Примечания: НЯ — нежелательное явление; Dg — интегральный групповой показатель.

Notes: AE — Adverse Event; Dg — integral group indicator.

Заключение о вероятности развития НЯ на основе групповых показателей было сделано на основании заключений по отдельным группам исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС) по критериям:

— «НЯ не выявлены», если:

а) все группы — низкая вероятность развития НЯ;

б) группа ИП — низкая вероятность развития НЯ, группа ПС — возможно развитие НЯ.

— «НЯ выявлены», если:

а) все группы — высокая вероятность развития НЯ;

б) системные показатели групп ИП или ПС — высокая вероятность развития НЯ.

— «Неопределённый результат», если:

а) все группы — возможно развитие НЯ;
б) группа ПС — высокая вероятность развития НЯ, независимо от группового заключения группы ИП.
В табл. 11 представлена количественная интегральная оценка общих нарушений (организменный уро-

вень) для групп ИП и ПС. Как медианные, так и средние групповые показатели относились к диапазону от 0,37 до 1,0, что в соответствии с представленными критериями позволило прийти к итоговому заключению по групповым показателям «НЯ не выявлены».

Результаты групповой оценки общих нарушений на основе количественных характеристик НЯ

Results of group assessment of general disorders based on quantitative characteristics of AEs

Группа	N	M	SD	Min	Max	Me	LQ	UQ	p
Исследуемый препарат / Investigational Drug	42	0,762	0,308	0,269	1,000	1,000	0,386	1,000	0,603
Препарат сравнения / Comparison Drug	42	0,784	0,313	0,062	1,000	1,000	0,397	1,000	

Примечания: p — p-значение в тесте Манна — Уитни; N — количество субъектов в группе; M — мода; SD — стандартное отклонение; Min — минимальное значение; Max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль.
Notes: p — p-value in Mann — Whitney test; N — number of subjects in the group; M — mode; SD — standard deviation; Min — minimum value; Max — maximum value; Me — median; LQ — lower quartile; UQ — upper quartile.

Полученные результаты углублённого анализа НЯ свидетельствует об отсутствии необходимости дополнительных экспертных оценок безопасности препарата Трастузумаб или повторного проведения клинического исследования, что совпадает с результатами базового клинического исследования.

Заключение / Conclusion

Объём НЯ относительно небольшой, однако у 1 добровольца индивидуальные интегральные значения ниже пороговых уровней. Это никак не противоречит «классическим» результатам, но показывает возможности метода к экстраполяции на больших когортах как субъектов исследования

в рамках клинических исследований лекарственных препаратов, так и на пациентах в рамках анализа пострегистрационного этапа. Групповые данные (на основе объединения индивидуальных) также не отличаются при интегральной количественной оценке.

Выделение добровольцев с умеренными и выраженными отклонениями — может стать основой для научных исследований возможной индивидуальной чувствительности с учётом различных стратифицирующих факторов (пол, возраст и т. д.) и исходных уровней состояния организма, особенно в сопоставлении с данными автоматизировано информационной системы «Фармаконадзор» для реализации риск-ориентированного подхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: Верведа А. Б. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи; Василюк В. Б. — концепция исследования, редактирование статьи, расчёты; Сыраева Г. И. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи, расчёты; Фарапонова М. В. — написание статьи, обзор литературы; Повов А. В. — написание статьи, обзор литературы.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: Verveda AB — research concept, article editing, article writing; Vasilyuk VB — research concept, article editing, calculations; Syraeva GI — research concept, article editing, article writing, calculations; Faraponova MV — article writing, literature review; Popov AV — article writing, literature review.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Верведа Алексей Борисович — к. м. н., в. н. с. ФГБУН НИИ ПММ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; с. н. с., научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

РИНЦ SPIN-код: 5448–0433

Василук Василий Богданович — д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова; Управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

РИНЦ SPIN-код: 1459–5548

Сыраева Гульнара Ислямовна — к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

РИНЦ SPIN-код: 9650–5671

Фарапонова Мария Валерьевна — заместитель управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

РИНЦ SPIN-код: 9006–2074

Попов Андрей Вячеславович — к. м. н., старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: andreypopov11011981@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9800-4381>

РИНЦ SPIN-код: 8826–7378

Funding

The study was performed without external funding.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey B. Verveda — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, NII PMM FMBA Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation; Senior Researcher of Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

RSCI SPIN code: 5448–0433

Vasily B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

RSCI SPIN code: 1459–5548

Gulnara I. Syraeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant in the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine SpbSMU named after I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation; Deputy CEO, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

RSCI SPIN code: 9650–5671

Maria V. Faraponova — Deputy Manager for Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

RSCI SPIN code: 9006–2074

Andrey V. Popov — PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

e-mail: andreypopov11011981@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9800-4381>

RSCI SPIN code: 8826–7378

Список литературы / References

1. Верведа А.Б., Василук В.Б., Сыраева Г.И., Фарапонова М.В. Оптимизация подходов к анализу нежелательных явлений при проведении клинических исследований биоэквивалентности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):24–34. [Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV. Optimisation of approaches to adverse event analysis in bioequivalence clinical trials. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):24–34. (In Russ.)]. doi: [10.30895/2312-7821-2023-374](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-374).
2. Кagan Е.С. Построение комплексных нечетких оценок эффективности деятельности вуза и публичной формализации деятельности преподавателя. *Известия Алтайского государственного университета*. 2015;1(85):152–7. [Kagan ES. Construction of Comprehensive Fuzzy Evaluations of University Activity Effectiveness and Lecturer Activity Public Formalization. *Izvestiya of Altai State University*. 2015;1(85):152–7. (In Russ.)]. doi: [10.14258/izvasu\(2015\)1.1-27](https://doi.org/10.14258/izvasu(2015)1.1-27).
3. Георгица И.В., Кузнецова А.В. Представление знаний для системы подбора персонала на основе нечеткой логики. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1(1):125. [Georgitsa IV, Kuznetsova AV. Knowledge representation for fuzzy logic recruitment system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;1(1):125. (In Russ.)].
4. Заде Л.А. Роль мягких вычислений и нечеткой логики в понимании, конструировании и развитии информационных/интеллектуальных

- систем. *Новости искусственного интеллекта*. 2001;2-3:7-11. [Zadeh LA. The role of soft computing and fuzzy logic in understanding, designing and developing information/intelligent systems. *Novosti iskusstvennogo intellekta*. 2001;2-3:7-11. (In Russ.)].
5. Полещук О.М. Построение интегральных моделей в рамках нечеткой экспертной информации. *Лесной вестник*. 2003;5:155-9. [Poleshchuk OM. Building integral models within the framework of fuzzy expert information. *Forestry Bulletin*. 2003;5:155-9. (In Russ.)].
6. Адлер Ю.П., Маркова ЕВ, Грановский ЮВ. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. — М.: Наука; 1976. — 279 с. [Adler YuP, Markova EV, Granovsky SE. Experiment planning in the search for optimal conditions Moscow: Nayka, 1976. (In Russ.)].
7. Саати Т, Томас Л. Принятие решений : Метод анализа иерархий / Т. Саати; Пер. с англ. Р. Г. Вачнадзе. — Москва : Радио и связь, 1993. — 314. [Saati T, Tomas L. Decision-making : The method of hierarchy analysis. T. Saati; Translated from the English by RG Vachnadze. Moscow: Radio i svyaz', 1993. (In Russ.)]. ISBN 5-256-00443-3.
8. Ключников ЕВ, Шитова ЕМ. Методические подходы к расчету интегрального показателя, методы ранжирования. *Электронный научно-практический журнал «ИнноЦентр»*. 2016;1(10):4-18. [Klyushnikova EV, Shitova EM. Methodological approaches to calculation of integral index, ranking methods. *Electronic Journal "InnoCentre"*. 2016;1(10):4-18. (In Russ.)].
9. Макарова ИЛ. Анализ методов определения весовых коэффициентов в интегральном показателе общественного здоровья. *Символ науки*. 2015;7:87-95. [Makarova IL. Analysis of methods for determining weight coefficients in the integral indicator of public health. *Simvol nauki*. 2015;7:87-95. (In Russ.)].