

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций»

Методические рекомендации рассмотрены, одобрены и рекомендованы к утверждению на заседании секции № 1 Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол № 1 от 12 апреля 2022 г.)

Методические рекомендации утверждены и введены в действие приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 198 от 22 июня 2022 г.

Москва 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	487
СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	488
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	492
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	496
Клинические данные необходимые для получения разрешения на проведение исследований с участием беременных женщин.....	497
Доклинические данные необходимые для получения разрешения на проведение клинических исследований с участием беременных женщин...	498
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	500
Определение весомости доказательств и информационной ценности результатов доклинических данных для оценки соотношения польза-риск	500
Коэффициент весомости доказательств.....	501
Стандартизация весовых показателей.....	503
Оценка информационной ценности (IV) результатов доклинического исследования.....	504
Порядок оценки соотношения пользы и риска применения ЛС	505
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	515
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	516
Приложение 1.	525
Приложение 2.	525

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Эксперт 2 категории Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС, канд. биол. наук

О.В. Шредер

Главный эксперт Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС, д-р мед. наук

Р.Д. Сюбаев

Главный эксперт Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС, канд. биол. наук

Г.Н. Енгальчева

Главный аналитик

Центра клинической фармакологии,

д-р фарм. наук, профессор

Н.Д. Бунятян

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящих методических рекомендациях приняты следующие определения, обозначения и сокращения.

- Генотоксичность - вредоносные действия физических, химических или биологических факторов на клеточный генетический материал и влияющие на его целостность.
- Эмбриотоксичность, фетотоксичность, эмбриофетальная токсичность - способность физических, химических факторов оказывать отрицательное действие на развивающийся эмбрион, вплоть до его гибели. Любое нежелательное воздействие на плод вследствие воздействия средовых факторов, включая структурные либо функциональные нарушения, либо постнатальные проявления этих эффектов. Термины "эмбриотоксичность", "фетотоксичность" связаны с точкой времени/периодом индукции нежелательных эффектов независимо от времени обнаружения.
- Тератогенность - способность физических, химических или биологических факторов вызывать нарушения процесса эмбриогенеза, приводящих к возникновению морфологических аномалий и пороков развития (врождённых уродств)
- Онтогенетическая токсичность - токсическое действие на репродуктивную функцию, проявляющееся в пренатальных, перинатальных и постнатальных структурных или функциональных нарушениях у потомства
- Токсическое - Любой нежелательный эффект, возникший до

воздействие на внутриутробное развитие	на	достижения взрослого возраста. Данное понятие включает в себя эффекты, индуцируемые либо проявляющиеся в эмбриональном либо в фетальном периоде, а также индуцируемые и проявляющиеся в постнатальный период
Испытания <i>in vivo</i> (<i>in vivo test</i>)		Испытания, при проведении которых в качестве тест-систем используют живую ткань при живом организме. Клинические испытания и исследования на животных являются формами испытаний <i>in vivo</i> .
Испытания <i>in vitro</i> (<i>in vitro test</i>)		Испытания, при проведении которых в качестве тест-систем используют не многоклеточные целостные организмы, а микроорганизмы или ткани, изолированные от целостного организма, или их модели.
WoE	-	Коэффициент весомости доказательств (WoE) - это показатель объединения доказательств в поддержку гипотезы на основе оценки максимального правдоподобия, известного как отношение правдоподобия предельной вероятности двух гипотез: нулевой и альтернативной. Расчет WoE основан методе выбора байесовских факторов, то есть оценке прогнозируемого распределения вероятностей с учетом наблюдаемых данных.
IV	-	Информационная ценность (IV) - один из наиболее полезных методов выбора переменных по степени значимости в прогностической модели. Позволяет ранжировать переменные на основе их важности.

ЛС
ДКИ

Лекарственное средство
Доклинические исследования

ВВЕДЕНИЕ

Настоящие методические рекомендации разработаны в соответствии с требованиями нормативных документов:

ГОСТ Р 56701-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств». Национальный стандарт Российской Федерации, утвержден 11 ноября 2015 г. N 1762-ст от 8 сентября 2017 г. N 1042-ст : введен впервые : дата введения 2016-07-01.

ГОСТ Р 57130-2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных. Национальный стандарт Российской Федерации, утвержден 10.10.2016 N 1345-ст : введен впервые : дата введения 2017-05-01.

ГОСТ Р 57689-2017 Лекарственные средства для медицинского применения. Выявление токсического действия на репродуктивную функцию и мужскую репродуктивную функцию. Национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден 20 сентября 2017 г. N 1181-ст : введен впервые : дата введения 2018-08-01.

ГОСТ 15467-79 Управление качеством продукции. Основные понятия термины и определения. Межгосударственный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден 26.01.79 № 244 : введен впервые : дата введения 01.07.79. Издание (май 2009 г.) сИзменением № 1, утвержденным в январе 1985 г.

ICH S5 (R3) Guideline on reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility. ICH Harmonised Tripartite Guideline. EMA / CHMP / ICH / 544278 / 1998. дата обращения: 18 February 2020.

ICH S5 (R3) International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Detection of reproductive and

developmental toxicity for human pharmaceuticals. ICH harmonised guideline. Adopted by the Regulatory Members of the ICH Assembly under Step 4 (document dated 16 December 2019). датаобращения: 18 February 2020).

ICH S2 (R1) Guideline for Industry: S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). датаобращения: June 2012.

ICH M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Current Step 4 version; 2020. датаобращения 04.10.2021).

ICH S11 Nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines. EMA/CHMP/ICH/616110/2018 / EMEA; 2020. дата обращения 04.10.2021.

Проблема разработки достоверно безопасных и клинически проверенных схем терапевтической помощи беременным женщинам в случае болезни или других патологических состояний, развивающихся во время беременности, общеизвестна и уходит своими корнями в историю событий талидомидной трагедии.

Обострение этой проблемы на современном этапе очевидно и вызвано прежде всего новыми эпидемическими рисками, имеющими серьезные последствия для жизни и здоровья как беременных женщин, так и их новорожденных детей, оказавшихся беззащитными в ситуации отсутствия объективных доказательных данных об эффектах лекарственных средств при их применении во время беременности. Согласно литературным данным (V. Dominguez и соавт), исследования с участием беременных женщин составляют менее 2%, из них 69% клинических вмешательств во время родов связаны с фармакотерапией [1].

Известно, что участие беременных женщин в клинических исследованиях запрещено по причинам высокого риска возникновения аномалий развития у плода [25]. Однако возможность их участия допустима в случаях, если разрабатываемое ЛС планируется для применения непосредственно в этой целевой популяции [11]. В целом, для большинства зарегистрированных ЛП, часто имеющих статус жизненно необходимых, отсутствует возможность клинического подтверждения безопасности и эффективности их применения в популяции беременных женщин и по этой причине решение о возможности лечения сопутствующих заболеваний, базируется на данных, полученных в ДКИ на животных моделях.

Рекомендации по планированию ДКИ безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации ЛС, в том числе беременных женщин и детей, устанавливает перечень документов, из которых основными являются ГОСТ Р 56701-2015 [6], ГОСТ Р 57689-2017 [14], Руководство ЕЭК N 202 [7], ICHM3(R2):2009 [3]. Согласно этим документам до включения в клинические исследования беременных женщин необходимо представить результаты всего перечня ДКИ по оценке безопасности лекарственных препаратов (ЛП), требуемых для их регистрации [7]. При этом результаты исследования генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности на моделях животных (беременных самках) не всегда содержат полную информацию о рисках эмбриофетальной токсичности лекарственного препарата и о возможных последствиях в перинатальном (постнатальном) периоде развития. До начала применения ЛС пациентами особых групп, в частности, беременных женщин и детей необходимы данные о клиническом опыте их применения в общей популяции взрослых пациентов [11].

В целом, опыт регулирования этических и правовых норм на современном этапе позволяет минимизировать неоправданные риски участия в клинических исследованиях беременных женщин, имеющих сопутствующие заболевания или установленную патологию плода, однако на

практике это становится возможным только при условии получения весомых доказательств безопасности и подтверждения эффективности терапии прежде всего на этапе доклинической разработки ЛС [1, 6, 15, 24].

Ранее ФГБУ «НЦЭСМП» были подготовлены рекомендации по изучению общетоксического действия ЛС, предлагаемых для педиатрической практики и доклинической оценки безопасности при разработке ЛС для детей [4], в которых поднимается вопрос об актуальности применения комплексной оценки ключевых факторов риска для оценки соотношения польза/риск.

Настоящие рекомендации являются продолжением начатой работы и предлагают критерии комплексной оценки ключевых факторов риска [2] для поддержки клинических исследований с участием популяции беременных и детей, содержат рекомендации, определяющие порядок определения весоности доказательств безопасности лекарственного препарата на доклиническом этапе для проведения клинических исследований.

Целью настоящих рекомендаций является установление порядка комплексной оценки ключевых факторов риска на доклиническом этапе для оценки пользы и риска применения ЛС в популяции беременных женщин.

С этой целью интерпретация и преобразование количественных и качественных показателей фармакологических и токсикологических исследований должны базироваться на надежных математических характеристиках, применяемых в доказательной медицине для установления ключевых факторов потенциального репродуктивного риска для человека [2, 15].

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Согласно рекомендациям по представлению доклинических данных, необходимых для проведения клинических исследований с целью государственной регистрации ЛС, оценка их безопасности прежде всего должна основываться на результатах фармакологических, общетоксикологических, токсикокинетических, фармакокинетических исследований, изучении генотоксичности и репродуктивной токсичности у животных [15, 16, 17]. В зависимости от фазы клинического исследования и целевой популяции, планируемой для участия, объем и последовательность представления результатов доклинических исследований может варьировать. Например, для проведения поисковых клинических исследований I фазы с целью изучения стартовых дозировок, влияния различных факторов в рамках исследования фармакодинамики и фармакокинетики, маркеров или определения соответствия терапевтических мишеней может потребоваться меньший объем доклинических исследований.

Исследование канцерогенности проводится при необходимости если имеются веские причины, указывающие на канцерогенный риск.

Результаты доклинической оценки генотоксичности лекарственного средства в полном объеме требуются к началу II фазы разработки, а при проведении I фазы с однократным введением лекарственного препарата считается достаточным представление только теста на генные мутации.

При планировании доклинических исследований репродуктивной токсичности ориентируются на будущую популяцию пациентов, которая будет применять исследуемый лекарственный препарат.

Такие вариации объема доклинических данных допустимы при планировании клинических исследований с участием общей (взрослой) популяции пациентов. И, эти вариации не допустимы в случаях, когда проведение клинического исследования лекарственного средства планируется с участием пациентов особой популяции, прежде всего беременных женщин и детей.

К клиническим исследованиям с участием беременных женщин и детей разных возрастных групп кроме полного набора доклинических исследований необходимо представить результаты клинических исследований с участием общей популяции пациентов на основе которых осуществлялась регистрация лекарственного препарата.

Таким образом, согласно имеющимся на сегодняшний день сводам правил и требований, для включения пациентов особых групп (беременных женщин и детей) в программу клинических исследований требуется убедительное обоснование, основанное прежде всего на достоверной оценке безопасности фармакологических эффектов, доказанных еще на этапе доклинических исследований.

Клинические данные необходимые для получения разрешения на проведение исследований с участием беременных женщин

До начала клинических исследований с участием беременных женщин и детей прежде всего проводят анализ результатов клинических исследований, полученных при оценке фармакологических эффектов и их безопасность для пациентов общей (взрослой) популяции, на основе которой осуществлялась регистрация лекарственного средства. В отношении зарегистрированных ЛП особое внимание уделяется имеющимся данным о побочных эффектах, в частности, влиянии на основные системы жизненно важных органов сердечно-сосудистую, центральную нервную, дыхательную системы и желудочно-кишечный тракт и другие органы в соответствии с их значимостью для функций организма человека, а также наличие доступных литературных данных о случаях выявления генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности если таковые были установлены, корреляции доклинических и клинических результатов при исследовании общей (взрослой) популяции пациентов [11,4]. На основании имеющихся доклинических и клинических данных о фармакологических эффектах и безопасности ЛС по степени риска, прежде всего для плода,

определяется приемлемость планирования клинических исследований с участием беременных женщин.

Доклинические данные необходимые для получения разрешения на проведение клинических исследований с участием беременных женщин

В соответствии с требованиями регуляторных документов [3, 6, 7, 11] и ранее подготовленными рекомендациями «Доклиническая оценка безопасности при разработке ЛС для детей» до начала клинических исследований должны быть доступны результаты доклинических исследований, включающие оценку токсичности при многократном введении (на взрослых животных), фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности (на беременных самках животных), канцерогенности и генотоксичности лекарственного средства (Руководство по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения (отдельных групп), гл. 3).

Аналогичные требования к представляемым результатам доклинических исследований фармакологической безопасности ЛП, должны быть предусмотрены и в отношении популяции беременных женщин, включая, оценки токсического действия на основные системы жизненно важных органов сердечно-сосудистую, центральную нервную, дыхательную системы и желудочно-кишечный тракт (и другие органы в соответствии с их значимостью), доклинических фармакокинетических исследований, генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности [7], а также наличие доступных литературных сведений об известных потенциальных рисках (категории по FDA или аналогичные), данных корреляции доклинических и клинических результатов и их экстраполяции при оценке соотношения "польза - риск".

При этом результаты исследования генотоксичности, из-за особенностей метаболизма ЛП в системе мать-плацента-плод, должны быть получены главным образом *in vivo* (эмбрионы, плаценты) и оценки

репродуктивной и онтогенетической токсичности содержать полную информацию о рисках эмбриофетальной токсичности лекарственного препарата и его влияния на перинатальное (постнатальное) развитие потомства.

Доклинические исследования безопасности на беременных животных предназначены, прежде всего, для получения информации о возможных неожиданных токсических свойствах лекарственного препарата, которые могут быть связаны с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, как за счет системы «мать–плацента–плод» - состояния отличающегося от небеременности, так и на фоне метаболических изменений при беременности в целом. То есть, не характерные для других популяций пациентов изменения фармакологических эффектов у беременных должны быть изучены в связи с изменением всасывания, распределения, метаболизма, выведения (фармакокинетика), а также, чувствительности рецепторов, ускорения или замедления скорости метаболизма за счет трансплацентарного перехода, выраженности действия (фармакодинамика) ЛС у беременных и внутриутробно развивающегося плода.

Таким образом, до начала клинических исследований с участием беременных женщин разработка плана и проведение дополнительных доклинических исследований должны осуществляться в соответствии с рекомендациями о представлении необходимого объема данных [6, 7, 11, 15, 24], подтверждающих безопасность лекарственного средства для целевой популяции пациентов, включая:

- а) фармакологические исследования безопасности,
- б) исследование генотоксичности (главным образом *in vivo*).
- в) исследование репродуктивной и онтогенетической токсичности.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В этом разделе представлен пошаговый алгоритм практического применения математических инструментов для оценки весомости доказательств и информационной ценности параметров, характеризующих состояние жизненно важных органов, показателей генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности, которые регистрируются в доклинических фармакологических исследованиях безопасности ЛС и необходимы для объективной и достоверной оценки польза-риск применения ЛП в целевой человеческой популяции.

Подробный перечень показателей, необходимых для доклинической оценки безопасности ЛС и объединенных отдельными тест-системами (батареями тест-систем), представлены в рекомендациях и ГОСТах [15, 16, 17, 19-24].

Определение весомости доказательств и информационной ценности результатов доклинических данных для оценки соотношения польза-риск

Доклиническая оценка совокупных фармакологических эффектов, наблюдаемых у животных моделей осуществляется на основе рекомендуемых для изучения параметров, характеризующих состояние жизненно важных органов, показателей генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности (комплексная оценка) для достоверного подтверждения безопасности и целесообразности применения исследуемого лекарственного средства для беременных женщин. Следует отметить, что под батареями тестов принимается перечень тест-систем, включающих перечень параметров, специфических для разных методов и подходов исследования жизненно важных органов, показателей генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности в соответствии с описанными в рекомендациях и ГОСТах [15, 16, 17, 19-23].

Особое внимание при этом уделяется показателям, характеризующим генотоксичность и репродуктивную токсичность, состоянию жизненно

важных органов эмбрионов животных моделей, оцениваемых в соответствии с современными требованиями к доклиническому изучению безопасности ЛС [15, 16, 17].

При этом под «комплексной оценкой» имеется ввиду совокупная оценка фармакологических эффектов по батареям-тестов [4, 6, 7, 15], предлагаемым для изучения фармакологической безопасности [4], генотоксичности (*in vivo*) [23], репродуктивной и онтогенетической токсичности [17].

Под «частной оценкой» имеется ввиду оценка фармакологических эффектов по отдельным параметрам или маркерам, или по отдельным тест-системам, предлагаемым для изучения отдельно в исследованиях фармакологической активности или отдельно генотоксичности, или отдельно репродуктивной или онтогенетической токсичности лекарственного препарата.

Математическим инструментом для оценки достоверности наблюдаемых у животных фармакологических эффектов и прогнозирования их клинической значимости в человеческой популяции, а также для объективности выводов о пользе и риске применения лекарственного препарата в популяции беременных женщин являются коэффициенты весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV), позволяющих проводить комплексный анализ результатов доклинического исследования [9, 10, 12, 18].

Коэффициент весомости доказательств

Модель WoE применяется к показателям с бинарным распределением (двоичные показатели наблюдений). Например, относительно фармакологических эффектов, оценка результатов исследования может быть сведена к определению присутствия или отсутствия фармакологического эффекта, отрицательного или положительного воздействия препарата относительно контрольных значений, и в других вариантах, принимающих только два значения (0/1, да/нет, и др).

Для оценки значимости результатов доклинических исследований на основе моделей WoE и IV необходимо разделить все наблюдения по ключевым показателям, характеризующим фармакологический эффект на два класса, например, по наличию/отсутствию ожидаемого эффекта, в случае определения эффективности и положительный/отрицательный эффект, в случае оценки безопасности ЛС.

Количественные данные наблюдений, которые измеряются в виде непрерывных значений, могут быть должным образом приведены к относительным величинам с целью унификации больших объемов данных методом преобразования в единый коэффициент (числовой множитель), характеризующий обобщенный эффект и позволяющий обобщить интерпретацию наблюдаемых эффектов и далее привести к бинарному виду (к двоичным показателям наблюдений). Отдельные примеры математического преобразования экспериментальных данных приведены в Приложении 1, таблица 1.1.

Математическое выражение определяющее WoE [9, 10, 12, 18] имеет вид натурального логарифма деления % положительных событий на % отрицательных событий, то есть (1):

$$WoE = Ln(\% \text{ положительных событий} / \% \text{ отрицательных событий}) \quad (1)$$

В зависимости от объема оцениваемых данных, коэффициент WoE может применяться как для определения весомости доказательств отдельных показателей тестов, так и отдельных тестов или целой батареи тестов, включающих большой перечень параметров и состояний, оцениваемых в исследованиях общетоксического действия, репродуктивной токсичности, генотоксичности и других исследований безопасности ЛС.

Например, в ответ на воздействие лекарственного средства могут наблюдаться изменения отдельных исследуемых показателей (глюкоза, мочевины, креатинин, ЭКГ, АД и тд) или нескольких показателей, оцениваемых в составе какой-то отдельной тест-системы (гематологические,

биохимические, физиологические исследования) или батареи тестов, необходимых для исследовании общетоксического действия ЛС, репродуктивной токсичности ЛС и т.д.), и набор переменных-предикторов (прогностический параметр), характеризующих фармакологический эффект например, как положительный или отрицательный ответ на действие ЛС.

Этот подход, аналогичен методам множественной регрессии в статистике, математическая модель весов доказательств включает в себя оценку зависимой переменной (переменной отклика), которая изменяется в ответ на воздействие.

Следует отметить, что веса, рассчитанные для небольшого количества классов, более надежны, чем веса, рассчитанные с использованием большого количества классов. Унификация данных в этом случае облегчает интерпретацию и позволяет рассчитывать веса с меньшими отклонениями от истинного эффекта и, следовательно, более достоверны.

Стандартизация весовых показателей

Для достоверности оценки весомости доказательств дополнительно определяется связь между нормализованной плотностью распределения вариационного ряда данных и весовым коэффициентом, то есть, отношение частоты W^+ (доля положительных весов отдельного теста (частная оценка) к суммарной доле положительных весов по батарее тестов (комплексная оценка) (2):

$ND = \text{доля полож. весов (частная оценка)} / \text{суммарная доля полож. весов (комплексная оценка)}$ (2),

Где ND - нормализованная плотность.

Стандартизация данных в этом случае заключается в пропорциональном масштабировании данных для снятия ограничений между полученными исходными (абсолютными) данными и результатом их логарифмического преобразования для облегчения взвешивания и сравнения различных индексных данных. То есть, нормализованная плотность (ND) равна $\exp(W^+)$.

Таблица В.1 – Связь между нормализованной плотностью и весовым коэффициентом [9, 10].

Интерпретация	² (W ⁺)	ND=exp(W ⁺)
положительный	> 0	> 1
¹ низкая чувствительность для оценивания	0	1
отрицательный	<0	0-1

Примечание – ¹ здесь, ND=1 соответствует нулевому весу в логарифмически преобразованном виде. В случае, когда весовой показатель имеет маленькое значение (W⁺=0), то это указывает на низкую чувствительность оценивания и может дать ложный результат;

² в соответствии с правилами, касающимися информационной ценности (IV), что, значения абсолютных весов от 0 до 0,5 являются мало предсказуемыми; значения от 0,5 до 1 являются умеренно предсказуемыми; значения от 1 до 2 являются строго предсказуемыми, а значения больше 2 - чрезвычайно предсказуемыми.

Оценка информационной ценности (IV) результатов

доклинического исследования

Информационная ценность (IV) - один из наиболее полезных методов выбора важных переменных в прогностической модели, который помогает ранжировать переменные на основе их важности. IV рассчитывается по следующей формуле [9, 10]:

$$IV = \sum (\% \text{ положит. событий} - \% \text{ отрицат. событий}) * WOE \quad (3),$$

где [^] IV - информационная ценность, WOE - коэффициент весомости доказательств.

Математическая модель IV применяется в исследованиях прогнозирования вероятности появления каких-либо эффектов/событий/явлений в будущем на основе анализа имеющихся данных.

Общие правила определения информационной ценности (IV) представлены в таблице В.2.

Таблица В.2 – Эмпирическое правило для определения переменных на основе их информационной ценности [10]

Информационная ценность	Прогностическая способность
менее 0,02	не пригодно для прогнозирования (непредсказуемо)
от 0,02 до 0,1	слабая прогностическая способность
от 0,1 до 0,3	средняя прогностическая способность
от 0,3 до 0,5	сильная прогностическая способность
более 0,5 +	сомнительная прогностическая способность

В соответствие с существующими правилами [9, 10], касающихся информационной ценности (IV), рассчитанной по формуле (3) значения абсолютных весов:

- от 0 до 0,5 являются мало предсказуемыми,
- значения от 0,5 до 1 являются умеренно предсказуемыми,
- значения от 1 до 2 являются строго предсказуемыми,
- а, значения больше 2 - чрезвычайно предсказуемыми.

Порядок оценки соотношения пользы и риска применения ЛС

Алгоритм оценки соотношения пользы и риска применения ЛС, включает 5 основных этапов:

- 1) создание цифровой базы данных (двоичные показатели наблюдений),
- 2) получение прогнозных свидетельств наличия/отсутствия эффекта для конкретного теста с перечнем отдельных показателей или реакций, тестовых показателей или батарее тестов на основе математической модели исследования (гипотезы),
- 3) расчет весов для каждого прогнозного параметра отдельных тестов (частная оценка WOE и IV),
- 4) объединение весомых доказательств отдельных тестов/батареи тестов для прогнозирования фармакологического потенциала/безопасности ЛС (комплексная оценка WOE и IV),
- 5) Интерпретация результатов математического анализа WoE и IV для оценки польза/риск.

Создание цифровой базы данных заключается в представлении таблицы значений оцениваемых переменных в бинарном виде. Преобразование количественных данных наблюдений, которые измеряются в виде непрерывных значений, могут быть преобразованы по принципу, описанному в разделе 4.3 (Приложение В.1) или использовать другие подходы к преобразованию данных в двоичный вид по бинарному типу.

После подготовки матрицы бинарных данных можно перейти к расчету показателей IV и WoE. На этом этапе процедуру можно упростить если проводить расчеты в приложении Excel (см. Приложение В.2, таблица В.2.1.), предварительно внести формулы в соответствующие ячейки. Примеры расчета показателей IV и WoE в приложении Excel со встроенными формулами представлены в Приложении 2, таблица В.2.2 (частная оценка WoE и IV). В таблице В.3 представлен пример финальной таблицы комплексной оценки WoE и IV по результатам доклинических фармакологических исследований безопасности исследуемого лекарственного средства, его влияние на жизненно важные органы и функции организма.

Подробный перечень показателей, объединенных отдельными тест-системами, необходимые для доклинической оценки безопасности ЛС и изучения их влияние на жизненно важные органы и функции организма представлены в рекомендациях [15, 16, 17].

Для представления расчетных данных «% положительных событий/эффектов» и «% отрицательных событий/эффектов» в финальной таблице Excel используется числовой формат «Процентный» (см. пример расчета в Excel в Приложении В.2).

Следует отметить, что при непосредственном расчете «% положительных событий/эффектов» и «% отрицательных событий/эффектов» по формуле (1) используют числовой формат относительных частот (долей), а не процентные значения, как показано в таблице В.4.

Таблица В.3 – Комплексная оценка WoE и IV по результатам исследования токсического действия лекарственного средства на основные системы жизненно важных органов (пример)

Батарея тестов при изучении эффектов исследуемого ЛС на жизненно важные органы и функции организма	Кол-во животных	Полож. событий/эффектов	Отриц. событий/эффектов	% полож. событий/эффектов	% отриц. событий/эффектов	Коэффициент (WoE)	Информационная ценность (IV)	Нормализованная плотность (ND)
Центральная нервная система:	112	42	8	37,50 %	7,14%	1,6582	0,1125	0,840
Сердечно-сосудистая система:	112	50	29	44,64 %	25,89 %	0,5447	0,2157	1,000
Дыхательная система:	112	53	20	47,32 %	17,86 %	0,9746	0,3561	1,060
Мочевыделительная система:	164	69	14	42,07 %	8,54%	1,5950	0,1565	0,943
Биохимические исследования крови:	112	68	14	60,71 %	12,50 %	1,5805	0,4549	1,360
Гематологические исследования:	112	53	20	47,32 %	17,86 %	0,9746	0,3561	1,060
Система гемостаза:	78	46	6	58,97 %	7,69%	2,0369	0,3061	1,321
Пищеварительная система	114	27	10	23,68 %	8,77%	0,9933	0,0968	0,531
Гистологическое исследование органов и систем (патоморфология):	164	74	17	45,12 %	10,37 %	1,4709	0,1491	1,011
Комплексная оценка WOE и IV	1080	482	138	44,63 %	12,78 %	1,2507	2,2037	9,1274

Таблица В.4 – Числовой формат для расчета показателей WoE и IV

% положительных событий	доля положительных событий
37,50%	0,375
44,64%	0,446
47,32%	0,473
42,07%	0,421
60,71%	0,607
47,32%	0,473
58,97%	0,590
23,68%	0,237
45,12%	0,451

Непосредственный расчет (вне приложения Excel) коэффициентов WoE и IV без учета разницы в числовом формате может привести к ложным результатам (таблица В.5)

Таблица В.5 – Пример комплексной оценки WoE и IV по результатам исследования генотоксичности лекарственного средства на основе показателей поврежденности ДНК (*in vivo*) [23]

Генотоксические эффекты ЛС (экспозиция 3-6 час)	Кол-во живых	Полож. событий/эфф.	Отриц. событий/эфф.	% полож. быт/эфф.	% отриц. быт/эфф.	Коэффициент (WoE)	Информационная ценность (IV)	Нормализованная плотность (ND)
Частота клеток плаценты с «ДНК в хвосте» до 10%	3866	2938	928	7,9%	24,4%	-1,1302	0,1866	0,0868
Частота клеток плаценты с «ДНК в хвосте» от 10% до 30%	3866	3650	216	9,8%	5,7%	0,5424	0,0222	0,1078
Частота клеток плаценты с «ДНК в хвосте» от 30% до 50%	3866	3853	13	10,3%	0,3%	3,3898	0,3383	0,1138
Суммарная частота ДНК-комет 10--50% (плацент)	3866	3147	719	8,4%	18,9%	-0,8067	0,0844	0,0930
Апоптотические кометы плаценты (абс. зн)	3866	3657	209	9,8%	5,5%	0,5803	0,0251	0,1080
Частота клеток эмбрионов с «ДНК в хвосте» до 10%	4355	3610	745	9,7%	19,6%	-0,7044	0,0697	0,1067
Частота клеток эмбрионов с «ДНК в хвосте» от 10% до 30%	4355	4142	213	11,1%	5,6%	0,6839	0,0376	0,1224
Частота клеток эмбрионов с «ДНК в хвосте» от 30% до 50%	4355	4334	21	11,6%	0,5%	3,0648	0,3395	0,1281
Суммарная частота ДНК-комет 10--50% (эмбрионов)	4355	3754	601	10,1%	15,8%	-0,4509	0,0259	0,1109
Апоптотические кометы эмбрионов (абс. зн)	4355	4216	139	11,3%	3,7%	1,1266	0,0861	0,1245
Всего: Частная оценка WoE и IV	41105	37300,85	3804,15	90,7%	9,3%	2,2829	1,2154	1,1020

Таблица В.6 – Пример комплексной оценки WoE и IV по батарее тестов по изучению эмбриотоксичности лекарственного средства

Показатели пренатальной токсичности (эмбриотоксичности)	количество эмбрионов	Полож событий/эффектов	Отриц. событий/эффектов	% положительных событий/эффектов	% отриц. событий/эффектов	Коэффициент (WoE)	Информационная ценность (IV)	Нормализованная плотность (ND)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Тератогенные эффекты								
Менингоэнцефалоцеле	86	66	20	6,4%	12,0%	- 0,6367	0,0360	0,0738
Краниошизис	86	34	52	3,3%	31,3%	- 2,2555	0,6310	0,0380
Микроцефалия	86	86	0,1	8,3%	0,1%	4,9263	0,4052	0,0961
Экзофтальм	86	86	0,1	8,3%	0,1%	4,9263	0,4052	0,0961
Микрогнатия верхней челюсти	86	84	2	8,1%	1,2%	1,9070	0,1314	0,0939
Микрогнатия нижней челюсти	86	84	2	8,1%	1,2%	1,9070	0,1314	0,0939
Макроглоссия языка	86	86	0,1	8,3%	0,1%	4,9263	0,4052	0,0961
Ахейрия	86	86	0,1	8,3%	0,1%	4,9263	0,4052	0,0961
Аподия	86	83	3	8,0%	1,8%	1,4896	0,0923	0,0927
Олигодактилия передних конечностей	86	83	3	8,0%	1,8%	1,4896	0,0923	0,0927
Олигодактилия задних конечностей	86	74	12	7,1%	7,2%	- 0,0115	0,0000	0,0827
Эвентерация	86	85	1	8,2%	0,6%	2,6120	0,1982	0,0950
Тератома	86	74	12	7,1%	7,2%	- 0,0115	0,0000	0,0827
Общая частота эмбрионов с внешними аномалиями развития	86	27	59	2,6%	35,5%	- 2,6124	0,8583	0,0302
Частная оценка WOE и IV	1204	1038	166,4	86,2%	13,8%	1,8307	3,7916	1,1599
Аномалии внутренних органов								
Гидроцефалия двусторонняя	41	33	8	17,6%	13,6%	0,2635	0,0108	0,2321
Гидроцефалия односторонняя	41	40	1	21,4%	1,7%	2,5353	0,4993	0,2814
Гидроцефалия 3го жел.	41	29	12	15,5%	20,3%	- 0,2712	0,0131	0,2040

Продолжение таблицы В.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Дисплазия сердца	41	35	6	18,7%	10,2%	0,6100	0,052 1	0,246 2
Расщепление неба	41	33	8	17,6%	13,6%	0,2635	0,010 8	0,232 1
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов	41	17	24	9,1%	40,7%	- 1,4984	0,473 3	0,119 6
Частная оценка WOE и IV	246	187	59	76,0%	24,0%	1,1536	1,059 4	1,315 5
Аномалий костной системы								
Акрания	45	42	3	9,9%	2,6%	1,3556	0,099 9	0,126 8
Дисморфия челюсти	45	35	10	8,3%	8,5%	- 0,0307	0,000 1	0,105 6
Отсутствие затылочных костей	45	22	23	5,2%	19,6%	- 1,3279	0,191 5	0,066 4
Расширение затылочного отверстия	45	7	38	1,7%	32,4%	- 2,9752	0,915 4	0,021 1
Ретардация затылочных костей	45	29	16	6,9%	13,7%	- 0,6888	0,046 8	0,087 5
Сколиоз	45	45	0,1	10,6%	0,1%	4,8258	0,509 3	0,135 8
Спино-бифидо	45	45	0,1	10,6%	0,1%	4,8258	0,509 3	0,135 8
Раздвоение точек окостенения грудины	45	32	13	7,6%	11,1%	- 0,3827	0,013 5	0,096 6
Хондродисплазия правой пястны	45	42	3	9,9%	2,6%	1,3556	0,099 9	0,126 8
Хондродисплазия левой пястны	45	42	3	9,9%	2,6%	1,3556	0,099 9	0,126 8
Хондродисплазия правой плюсны	45	41	4	9,7%	3,4%	1,0438	0,065 5	0,123 7
Хондродисплазия левой плюсны	45	41	4	9,7%	3,4%	1,0438	0,065 5	0,123 7
Частная оценка WOE и IV	540	423	117,2	78,3%	21,7%	1,2835	2,616 6	1,276 6

Примечание – если показатель «положительный эффект/событие» или «отрицательный эффект/событие» отсутствует, то «0» (ноль) в расчетной таблице заменяется на «0,1», так как на ноль делить нельзя и расчет коэффициентов WOE и IV становится не возможным.

Таблица В.7 – Пример комплексной оценки WoE и IV по батарее тестов по изучению постнатальных когнитивных и функциональных нарушениях у потомства экспонированных беременных самок

Поведенческие тесты-системы	количество исследованных животных	Полож событий/эфф тов	Отриц. событий/эфф тов	% положительных/эфф тов	% отриц. событий/эфф тов	Коэффициент (WoE)	Информационная ценность (IV)	Нормализованная плотность (ND)
Снижение когнитивного индекса ¹	20	14	4	16,7 %	5,1%	1,1787	0,1360	0,3571
нарушение формирования кратковременной памяти ¹	20	15	3	17,9 %	3,8%	1,5353	0,2151	0,3827
нарушение формирования долговременной памяти ¹	20	17	1	20,2 %	1,3%	2,7591	0,5230	0,4337
отклонение от нормы индекса локомоторной активности ²	20	9	9	10,7 %	11,5 %	-0,0741	0,0006	0,2296
отклонение от нормы индекса тревожности ²	20	6	12	7,1%	15,4 %	-0,7673	0,0632	0,1531
отклонение от нормы индекса эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды ³	20	3	15	3,6%	19,2 %	-1,6835	0,2636	0,0765
отклонение от нормы индекса ориентир-исслед активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды ³	20	3	15	3,6%	19,2 %	-1,6835	0,2636	0,0765
отклонение от нормы индекса вегетативный показатель пассивного страха ⁴	20	2	16	2,4%	20,5 %	-2,1535	0,3905	0,0510
Частота случаев иммобилизации ⁴	20	15	3	17,9 %	3,8%	1,5353	0,2151	0,3827
Всего: оценка WOE и IV	180	84,00	78,00	46,7 %	43,3 %	0,0741	2,0708	2,1429

Примечание – в таблице представлены результаты тестирования половозрелого потомства самок животных, экспонированных в период беременности. Оценка проведена по результатам исследования в тест-

установках: 1 – Т- и Ж-образный лабиринт, 2 – Крестообразный лабиринт, 3 – Открытое поле, 4 – тест «Экстраполяционное избавление».

Аналогичным образом проводится комплексная оценка WoE и IV по результатам доклинических исследований генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности исследуемого лекарственного средства в соответствии с [3, 6, 8].

Примеры преобразования параметров генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности полученных в экспериментальных исследованиях на животных моделях представлены в Приложении В.1, таблица В.1.1.

Интерпретация результатов анализа WoE и IV для оценки польза-риск осуществляется на основе расчетных данных частной (см. Приложение В.2, таблица В.2.2.) и/ или комплексной оценки WoE и IV (пример Таблица В.3) в совокупности с данными, характеризующими связь между нормализованной плотностью и весовым коэффициентом (Таблица В.1) и правилом определения информационной ценности (Таблица В.2).



Рисунок В.1 – Комплексная оценка весомости доказательств (WoE) значимости фармакологических эффектов препарата на основе анализа положительных и отрицательных изменений основных параметров системы жизненно важных органов.



Рисунок В.2 – Комплексная оценка информационной ценности (IV) наблюдаемых фармакологических эффектов препарата на основе анализа изменений основных параметров системы жизненно важных органов

Результат оценки весомости доказательств (WoE) и информационной ценности могут быть представлены как в форме таблиц, так и графиков (рис. В.1 и В.2)

На рисунках видны пиковые значения WoE и IV, характеризующие значимые эффекты препарата для отдельных тест-систем (комплексная оценка), биохимические исследования и система гемостаза. Для уточнения значимых эффектов дополнительно анализируют частные оценки WoE и IV для отдельных показателей биохимических исследований и системы гемостаза (см. Приложение В.2, таблица 2.2, рисунки 2.1-2.4)

В целом, полученный коэффициент весомости доказательств обладает прогностической способностью для отдельных показателей исследования или нескольких показателей, объединенных одной тест-системой или батареей тестов (зависимые переменные) по отношению к воздействию лекарственного средства (независимой переменной).

Вывод о возможности проведения клинического исследования с участием беременных женщин и детей возможен только на основе анализа всех ключевых факторов, подтверждающих безопасность применения и

целесообразность при наличии положительного терапевтического эффекта, исследуемого лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем документе представлен методологический подход для комплексной оценки ключевых факторов риска безопасности и эффективности лекарственных средств на основе данных доклинического исследования и оценки пользы и риска их применения в популяции беременных женщин.

Предлагаемые математические подходы подтверждения достоверности результатов доклинической оценки безопасности лекарственных средств, разработаны на основе байесовской статистики, применяемой на практике в доказательной медицине.

Коэффициент весомых доказательств (WoE) может применяться в поддержку исследовательской гипотезы и говорит о предсказательной способности переменной предиктора (положительный или отрицательный ответ) по отношению к зависимой переменной отклика (любой значимый показатель для оценки польза/риск), например, набор переменных отдельно и в совокупности в виде батареи тестов, которые применяются в рутинных ДКИ. Одновременно, рассчитывается информационная ценность (IV) позволяющая ранжировать переменные по уровню значимости относительно прогнозируемого фармакологического эффекта. Для достоверности оценки весомости доказательств дополнительно определяется связь между нормализованной плотностью распределения вариационного ряда данных и весовым коэффициентом, то есть, отношение частоты $W +$ (доля положительных весов (отдельного теста) к суммарной Доле положительных весов (по батарее тестов).

Разработанный подход на основе применения математических инструментов определения коэффициентов WoE и информационной ценности IV может быть использован для усовершенствования нормативно-правовой базы экспертизы ЛС, разрабатываемых для беременных женщин.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Луцевич К.А. Современная парадигма фармакологического исследования с участием беременных женщин: оценка риска, морально-этические принципы и регуляторный аспект. / О.В. Решетько, Луцевич Т.С. – Текст : непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2014. – т. 11. – № 2. – С. 22 – 29.
2. ICH S11. Nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines. EMA/CHMP/ICH/616110/2018 / EMEA; 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s11-nonclinical-safety-testing-support-development-paediatric-pharmaceuticals-step-5>; (дата обращения 04.10.2021). – Текст : электронный.
3. ICH M3(R2). Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Current Step 4 version; 2020. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf; (дата обращения 04.10.2021). – Текст : электронный.
4. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия ЛС, предлагаемых для педиатрической практики / Т. А. Гуськова, Е. В. Арзамасцев, В. В. Бортникова, Г. Н. Енгальчева, Л. В. Крепкова, Р. Д. Сюбаев; дополнение 4 к главе 1. – Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.: С. 41-50. – Текст : непосредственный.
5. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 61-ФЗ [принят Государственной думой 24 марта 2010 года: одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. – URL http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения 12.03.2021). – Текст : электронный.
6. ГОСТ Р 56701-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований

и регистрации лекарственных средств». Biomarkers : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 ноября 2015 г. N 1762-ст от 8 сентября 2017 г. N 1042-ст : введен впервые : дата введения 2016-07-01 / подготовлен Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 "Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств". – Москва : Стандартинформ, 2019. – 24 с. – Текст : непосредственный.

7. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». – URL : https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01423931/clcd_29112019_202 (дата обращения: 03.11.2021). – Текст : электронный.

8. ГОСТ Р 57130-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных. : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 10.10.2016 N 1345-ст : введен впервые : дата введения 2017-05-01 / подготовлен Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первый МГМУ имени И.М. Сеченова). – Москва : Стандартинформ, 2019. – 19 с. – Текст : непосредственный.

9. Information Value Statistic.Magnify Analytics Solutions, a Division of Marketing Associates. Bruce Lund, Detroit, MI David Brotherton [Paper AA-14-2013]. – URL<https://www.listendata.com/2015/03/weight-of-evidence-woe-and-information.html#What-is-Weight-of-Evidence-WOE-> – Текст: электронный.

10. Variable Reduction in SAS by Using Weight of Evidence and Information Value. Alec Zhixiao Lin, PayPal, a division of eBay, Timonium, MD [Paper 095-213]. –

URL <https://support.sas.com/resources/papers/proceedings13/095-2013.pdf> –

Текст: электронный.

11. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 N 11 "О Руководстве по общим вопросам клинических исследований". – URL: https://sudact.ru/law/rekomendatsiia-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-17072018_1/ – Текст: электронный.

12. Zeng, G. A Necessary Condition for a Good Binning Algorithm in Credit Scoring / G. Zeng. – Текст : непосредственный // The Journal of Applied Mathematical Sciences. – 2014. – Vol. 8. – N 65. – P. 3229 - 3242.

13. Good, I.J. Weight of Evidence: A Brief Survey / I.J. Good – Текст : непосредственный // The Journal of BAYESWSTATISTICS.– 1985. – N 2. – P. 249 - 470.

14. ГОСТ Р 57689-2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Выявление токсического действия на репродуктивную функцию и мужскую репродуктивную функцию: национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 сентября 2017 г. N 1181-ст : введен впервые : дата введения 2018-08-01 / подготовлен Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первым МГМУ имени И.М. Сеченова). – Москва : Стандартинформ, 2019. – 12 с. – Текст : непосредственный.

15. Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов / А. Н. Васильев, О. Л. Верстакова, Г. Н. Енгальчева, Л. В.

Крепкова, А. Н. Миронов, Р. Р. Ниязов, И. В. Сакаева, Р. Д. Сюбаев, Е.А. Тутер; глава 1. – Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М. : Гриф и К, 2013. – 328 с.: С. 6-23. – Текст : непосредственный.

16. Методические рекомендации по разработке плана доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Васильев, О. Л. Верстакова, Г. Н. Енгальчева, Р. Д. Сюбаев. – Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.: С. 868-873. – Текст : непосредственный.

17. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств / А. Д. Дурнев, Н. М. Смольникова, А. М. Скосырева, Е. П. Немова, А. С. Соломина, О. В. Шредер, Т. А. Гуськова, О. Л. Верстакова, Р. Д. Сюбаев. – Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.: С. 80-93. – Текст : непосредственный.

18. ГОСТ 15467-79. Управление качеством продукции. Основные понятия термины и определения. Межгосударственный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 26.01.79 № 244 : введен впервые : дата введения 01.07.79 / разработан и внесен Государственным комитетом СССР по стандартам. Издание (май 2009 г.) с Изменением № 1, утвержденным в январе 1985 г. – Москва : Стандартинформ, 2019. – 22 с. – Текст : непосредственный.

19. ICH S5 (R3) Guideline on reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility. ICH Harmonised Tripartite Guideline. EMA / CHMP / ICH / 544278 / 1998. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/S5R3_Step4_Guideline_2020_0218_1.pdf (датаобращения: 18 February 2020) . – Текст : электронный.

20. ICH S5 (R3) International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. ICH harmonised guideline.

Adopted by the Regulatory Members of the ICH Assembly under Step 4 (document dated 16 December 2019).

<https://database.ich.org/sites/default/files/S5->

R3_Step4_Guideline_2020_0218_1.pdf (дата обращения: 18 February 2020) . –

Текст : электронный.

21. ICH S2 (R1) Guideline for Industry: S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step_en.pdf (дата обращения: June 2012). – Текст : электронный.

22. ICH M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Current Step 4 version; 2020. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf; (дата обращения 04.10.2021). – Текст : электронный.

23. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях / А. Д. Дурнев, В. А. Меркулов, А. К. Жанатаев, В. А. Никитина, Е. С. Воронина, С. Б. Середенин – Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.: С. 115-128. – Текст : непосредственный.

24. Общие принципы проведения клинических исследований / А. Н. Васильев, Е. В. Гавришина, Д. В. Горячев, А. Л. Кузнецов, В. Г. Кукес, А. Н. Миронов, Р. Р. Ниязов, И. В. Сакаева; глава 3. – Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М. : Гриф и К, 2013. – 328 с.: С. 43-56. – Текст : непосредственный.

25. Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ. // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: режим доступа: локальный [электронный ресурс] (дата обращения 12.03.2021).

ПРИЛОЖЕНИЕ В.1

Таблица В.1.1 – Примеры преобразования экспериментальных данных в относительные величины

Параметры, которые могут применяться для оценки WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС	Математические модели и статистические характеристики, использованные для преобразования ключевых факторов риска при оценке генотоксичности, эмбриотоксичности ЛС для расчета WoE и IV	Основание выбора ключевых факторов риска (целевых параметров) для расчета WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС (интерпретация)
1	2	3
Индекс повреждения ДНК-комет (ИДК) в контрольных образцах плацент и эмбрионов	ИДК = $(0 \times A + 1 \times B + 2 \times C + 3 \times D) / 100$, где А - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%; В - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; С - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%.	Параметр для оценки генотоксичности (<i>in vivo</i>), физиологически-обусловленных генетических процессов на клеточно-тканевом уровне биологической модели (в норме)
Апоптотический индекс в контрольных образцах (АИ _к) плацент и эмбрионов	АИ _к = $D/100\%$, где D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%	Параметр для оценки генотоксичности (<i>in vivo</i>), физиологически-обусловленных апоптотических процессов морфогенеза на клеточно-тканевом уровне биологической модели (в норме)
Генотоксический индекс (ГИ) в образцах экспонированных плацент и эмбрионов	ГИ% ДНК в хвосте = A/B , где А - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в модельной группе; В - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в контрольной группе	Параметр для оценки генотоксичности (<i>in vivo</i>), характеризующий генотоксически индуцированный процесс инициации тератогенных эффектов (патогенез первичного звена) на клеточно-тканевом уровне экспонированной биологической модели
Апоптотический индекс (АИ _м) в образцах экспонированных плацент и эмбрионов	$RR = (D_M / (A_M + B_M + C_M + D_M)) / (D_K / (A_K + B_K + C_K + D_K))$, где, А - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%, В - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; С - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%. в модельной и контрольной группах.	Параметр для оценки генотоксичности (<i>in vivo</i>), характеризующий апоптоз-индуцированный процесс инициации тератогенных эффектов (патогенез первичного звена) на клеточно-тканевом уровне экспонированной биологической модели

Продолжение таблицы В.1.1

1	2	3
Суммарная величина генотоксических эффектов в клетках плацент и эмбрионов, описывающая зависимость «% ДНК-комет – время» ($AUC_{t_2 - t_1}$) и «апоптотические кометы – время» ($AUC_{t_2 - t_1}$)	$AUC_{t_2 - t_1} = ((A + B) / 2) \times h$, где А – средняя величина % ДНК-комет (апоптотических комет) измеренная через t_1 часов после обработки тератогеном беременных крыс; В - средняя величина % ДНК-комет (апоптотических комет) измеренная через t_2 часа после обработки тератогеном беременных крыс; h – разница между двумя временными точками, то есть $t_2 - t_1$.	Параметр для оценки генотоксичности (<i>in vivo</i>), характеризующий суммарный уровень генотоксически (апоптотически-) индуцированного патогенеза на клеточно-тканевом уровне биологической модели (площадь под кривые зависимости степени повреждения эмбриональных тканей от продолжительности генотоксического действия тератогена). $AUC_{t_2 - t_1}$ позволяет оценить вклад фактора продолжительности действия тератогена в реализации масштаба генотоксического поражения в отдельных клетках плацент и эмбрионов.
Биохимические и гормональные показатели амниотической жидкости /крови	абсолютные значения концентрации гормонов и биохимических показателей	Параметры, характеризующие молекулярно-клеточный ответ на фармакологическое действие и, предполагаемую инициацию процессов метаболических нарушений у экспериментальных моделей животных.
Пороки развития	частота грубых пороков развития, выраженная в процентах	Показатели эмбриотоксичности, характеризующие тератогенный эффект (пороки развития), основанный на эмпирических наблюдениях в оригинальных экспериментах (органный уровень животной модели).
Когнитивный индекс (h)	в соответствие с принципами определения индекса Хирша $N(q) \approx \text{const} \times q^{-1}$	Параметр модели, характеризующий способность к обучению у потомства экспериментальных моделей. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Нарушение формирования кратковременной памяти	частота случаев нарушения кратковременной памяти в группе	Параметр модели, характеризующий фактор снижающий способность к обучению у потомства экспериментальных моделей. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Нарушение формирования долговременной памяти	частота случаев нарушения долговременной памяти в группе	Параметр, характеризующий фактор снижающий способность к обучению у потомства экспериментальных моделей. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)

Продолжение таблицы В.1.1

1	2	3
Индекс локомоторной активности (тест КЛ)	отношение суммарного числа переходов ("заходов в открытый рукав", "заходов в закрытый рукав" и "заходов в центр лабиринта") к общему числу всех произведенных актов за время тестирования	Параметр модели, характеризующий особенности двигательной активности потомства моделей при оценке их эмоционально-поведенческого статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Индекс тревожности (тест КЛ)	отношение времени нахождения в закрытом рукаве лабиринта к суммарному времени нахождения в открытом пространстве	Параметр модели, характеризующий выраженность тревоги и фобического компонента у крыс в условиях незнакомой среды при оценке их эмоционально-поведенческого статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды (тест ОП)	отношение числа актов вегетативных показателей страха к числу актов, характеризующих положительную реакцию адаптации в новой обстановке	Параметр модели, характеризующий выраженность тревоги и фобического компонента у крыс в условиях незнакомой среды при оценке их эмоционально-поведенческого статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Индекс ориентировочно-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды (тест ОП)	отношение суммы актов спонтанной двигательной активности и ориентировочно-исследовательской активности к суммарному числу всех зарегистрированных актов за время тестирования в ОП	Параметр модели, характеризующий ориентировочно-исследовательскую активность в незнакомой среде при оценке эмоционально-исследовательского статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Вегетативный показатель пассивного страха (ТЭИ)	сумма актов замирания и дефекаций в процессе тестирования (абс. зн)	Параметр модели, характеризующий физиологическую реакцию страха и способность крыс к избавлению от опасности в условиях агрессивной среды. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Частота случаев иммобилизации (ТЭИ)	число актов замирания в процессе тестирования (%)	Параметр модели, характеризующий физиологическую реакцию страха и способность принимать решение в условиях опасности. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)

ПРИЛОЖЕНИЕ В.2

Таблица В.2.1. Пример расчета коэффициентов WoE и VI в приложении Excel

№ частного параметра оценки	Батарея тестов при изучении эффектов исследуемого ЛС на жизненно важные органы и функции организма	количество животных (общее дефференцированное по полу и/или другим факторам)	положительных или отрицательных событий/эффектов	отрицательных событий/эффектов	% положительных событий/эффектов	% отрицательных событий/эффектов	Коэффициент весомости доказательств (WOE)	Информационная ценность (IV)	Нормализованная плотность (ND)
1.	Центральная нервная система:								
1.1	двигательная активность	20	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081	0,2540
1.2	изменение поведения	20	9	1	21,4%	12,5%	0,5390	0,0481	0,5714
1.3	обучение и память	20	13	3	31,0%	37,5%	-0,1919	0,0126	0,8254
1.4	нейрохимия и др.	14	8	1	19,0%	12,5%	0,4212	0,0276	0,5079
1.5	координация движений	20	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081	0,2540
1.6	сенсорные/моторные рефлексы	18	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081	0,2540
1.7	Другие оценки функционального состояния ЦНС								
Всего	Частная оценка WOE и IV по тестам	112	42	8	37,50%	7,14%	1,6582	0,1125	2,6667

В ячейки (столбцы) белого цвета вносят 1) количество исследованных животных (С) 2) результаты оценивания после частотного анализа распределения бинарных данных (см. раздел 4.3.1. Коэффициент весомости доказательств

(*WoE*) и определения частоты «положительных событий/эффектов» (D) и «отрицательных событий/эффектов» (E) из общего числа исследованных животных.

Формулы расчета в приложении Excel вносятся в ячейки, выделенные серым цветом.

Например, для выше представленной таблицы расчета *WoE* и *VI* (показатель «двигательная активность»):

% положительных событий/эффектов =D5/\$D\$12

% отрицательных событий/эффектов =E5/\$E\$12

Коэффициент весомости доказательств (*WOE*) =LN(F5/G5)

Информационная ценность (*IV*) =(F5-G5)*H5

Нормализованная плотность (*ND*) =F5/F12

В строке «Частная оценка *WOE* и *IV*» суммируются значения по столбцам:

(C) «количество исследованных животных» (=СУММ(C5:C11)),

(D) «положительных событий/эффектов» (=СУММ(D5:D11)),

(E) «отрицательных событий/эффектов» (=СУММ(E5:E11)),

(F) «% положительных событий/эффектов» (=D12/\$C\$12),

(G) «% отрицательных событий/эффектов» (=E12/\$C\$12),

(H) «Коэффициент весомости доказательств (*WOE*)» (=LN(F12/G12)),

(I) «Информационная ценность (*IV*)» (=СУММ(I5:I11)),

(J) «Нормализованная плотность (*ND*)» (=СУММ(J5:J11)).

Таблица В.2.2 – Примеры итоговых таблиц расчета коэффициентов WoE и VI для оценки весомости доказательств и информационной ценности изменений показателей, характеризующих фармакологические эффекты препарата (в рамках оценки безопасности и ожидаемой эффективности)

Батарея тестов при изучении эффектов исследуемого ЛС на жизненно важные органы и функции организма [15, 16, 17]	количество животных	положительных событий/эффектов	отрицательных событий/эффектов	% положительных событий/эффектов	% отрицательных событий/эффектов	Коэффициент весомости и доказательств (WOE)	Информационная ценность (IV)
1	2	3	4	5	6	7	8
Центральная нервная система:							
двигательная активность	20	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
изменение поведения	20	9	1	21,4%	12,5%	0,5390	0,0481
обучение и память	20	13	3	31,0%	37,5%	-0,1919	0,0126
нейрохимия и др.	14	8	1	19,0%	12,5%	0,4212	0,0276
координация движений	20	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
сенсорные/моторные рефлексы	18	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
Другие оценки функционального состояния ЦНС							
Частная оценка WOE и IV	112	42	8	37,50%	7,14%	1,6582	0,1125
Сердечно-сосудистая система:							
АД	20	10	6	20,0%	20,7%	-0,0339	0,0002
ЧСС	20	9	6	18,0%	20,7%	-0,1393	0,0037
ЭКГ	20	13	3	26,0%	10,3%	0,9216	0,1443
сердечный выброс	14	6	3	12,0%	10,3%	0,1484	0,0025
сократимость желудочков	20	8	7	16,0%	24,1%	-0,4112	0,0335
Другие оценки функционального состояния ССС							
Частная оценка WOE и IV	112	50	29	44,64%	25,89%	0,5447	0,2157
Дыхательная система:							

Продолжение таблицы В.2.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Частота дыхания	20	10	6	18,9%	30,0%	-0,4637	0,0516
дыхательный объем	20	9	6	17,0%	30,0%	-0,5691	0,0741
насыщение гемоглобином	20	17	3	32,1%	15,0%	0,7600	0,1298
легочное АД	14	6	3	11,3%	15,0%	-0,2814	0,0104
газы крови	20	4	1	7,5%	5,0%	0,4117	0,0105
рН крови	18	7	1	13,2%	5,0%	0,9714	0,0797
Другие оценки функционального состояния ДС							
Частная оценка WOE и IV	112	53	20	47,32%	17,86%	0,9746	0,3561
Мочевыделительная система:							
объем мочи	20	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
удельная плотность	20	9	1	21,4%	12,5%	0,5390	0,0481
осмоляльность	20	13	3	31,0%	37,5%	-0,1919	0,0126
рН крови	14	8	1	19,0%	12,5%	0,4212	0,0276
белки	20	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
кетоны	18	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
цитология	14	8	1	19,0%	12,5%	0,4212	0,0276
мочевина	20	12	4	28,6%	50,0%	-0,5596	0,1199
креатинин	18	7	1	16,7%	12,5%	0,2877	0,0120
Другие оценки функционального состояния МС							
Частная оценка WOE и IV	164	69	14	42,07%	8,54%	1,5950	0,2720
Биохимические исследования крови:							
глюкоза	20	14	2	26,4%	10,0%	0,9714	0,1594
общий белок	20	15	1	28,3%	5,0%	1,7335	0,4039
АЛТ	20	10	3	18,9%	15,0%	0,2294	0,0089
АСТ	14	6	3	11,3%	15,0%	-0,2814	0,0104
креатинин	20	12	4	22,6%	20,0%	0,1241	0,0033
мочевина	18	11	1	20,8%	5,0%	1,4233	0,2242
Другие оценки биохимического состава крови							
Частная оценка WOE и IV	112	68	14	60,71%	12,50%	1,5805	0,8101

Продолжение таблицы В.2.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Гематологические исследования:							
гемоглобин	20	10	6	18,9%	30,0%	-0,4637	0,0516
эритроциты	20	9	6	17,0%	30,0%	-0,5691	0,0741
ретикулоциты	20	17	3	32,1%	15,0%	0,7600	0,1298
лейкоциты	14	6	3	11,3%	15,0%	-0,2814	0,0104
лейкограмма	20	4	1	7,5%	5,0%	0,4117	0,0105
Другие показатели крови	18	7	1	13,2%	5,0%	0,9714	0,0797
Частная оценка WOE и IV	112	53	20	47,32%	17,86%	0,9746	0,3561
Система гемостаза:							
фибриноген	20	12	1	22,6%	5,0%	1,5103	0,2664
протромбиновое время свертывания	20	12	3	22,6%	15,0%	0,4117	0,0315
активированное частичное тромбопластиновое время свертывания (АЧТВ)	20	15	1	28,3%	5,0%	1,7335	0,4039
Другие оценки системы гемостаза	18	7	1	13,2%	5,0%	0,9714	0,0797
Частная оценка WOE и IV	78	46	6	58,97%	7,69%	2,0369	0,7816
Пищеварительная система							
желудочная секреция	20	8	2	15,1%	10,0%	0,4117	0,0210
потенциал поражения ЖКТ	20	5	2	9,4%	10,0%	-0,0583	0,0003
длительность транзита <i>in vivo</i>	20	2	1	3,8%	5,0%	-0,2814	0,0035
pH желудка	14	6	3	11,3%	15,0%	-0,2814	0,0104
сократимость подвздошной кишки <i>in vitro</i>	20	4	1	7,5%	5,0%	0,4117	0,0105
задержка пищи в желудке	20	2	1	3,8%	5,0%	-0,2814	0,0035
Прочие системы органов (мышечная, иммунная, эндокринная)							
Частная оценка WOE и IV	114	27	10	23,68%	8,77%	0,9933	0,0490
Гистологическое исследование органов и систем (патоморфология):							
нервной (головной мозг)	20	12	4	28,6%	50,0%	-0,5596	0,1199
сердечно-сосудистой (сердце, внутриорганные кровеносные сосуды)	20	9	1	21,4%	12,5%	0,5390	0,0481
дыхательной (легкие, трахея)	20	13	3	31,0%	37,5%	-0,1919	0,0126

Продолжение таблицы В.2.2

1	2	3	4	5	6	7	8
пищеварительной (пищевод, желудок, тонкий и толстый отделы кишечника, печень, экзокринная часть поджелудочной железы)	14	5	1	11,9%	12,5%	-0,0488	0,0003
мочевыделительной (почки, мочевого пузыря)	20	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
эндокринной (надпочечники, щитовидная железа, паращитовидная железа, островки поджелудочной железы)	18	4	1	9,5%	12,5%	-0,2719	0,0081
репродуктивной (яичники, матка, семенники, придатки семенников)	14	8	1	19,0%	12,5%	0,4212	0,0276
органов кроветворения и иммуногенеза (тимус, селезенка, лимфатические узлы легких и кишечника)	20	12	4	28,6%	50,0%	-0,5596	0,1199
Прочие системы органов (мышечная, иммунная, эндокринная)	18	7	1	16,7%	12,5%	0,2877	0,0120
Частная оценка WOE и IV	164	74	17	45,12%	10,37%	1,4709	0,3566

Рисунки В.2.1-В.2.4 – Продолжение Примера интерпретации результатов анализа WoE и IV для оценки польза/риск:
 Частная оценка коэффициентов WoE и IV (по таблице 2.1.)

Примеры WoE и IV изменения биохимических показателей крови.

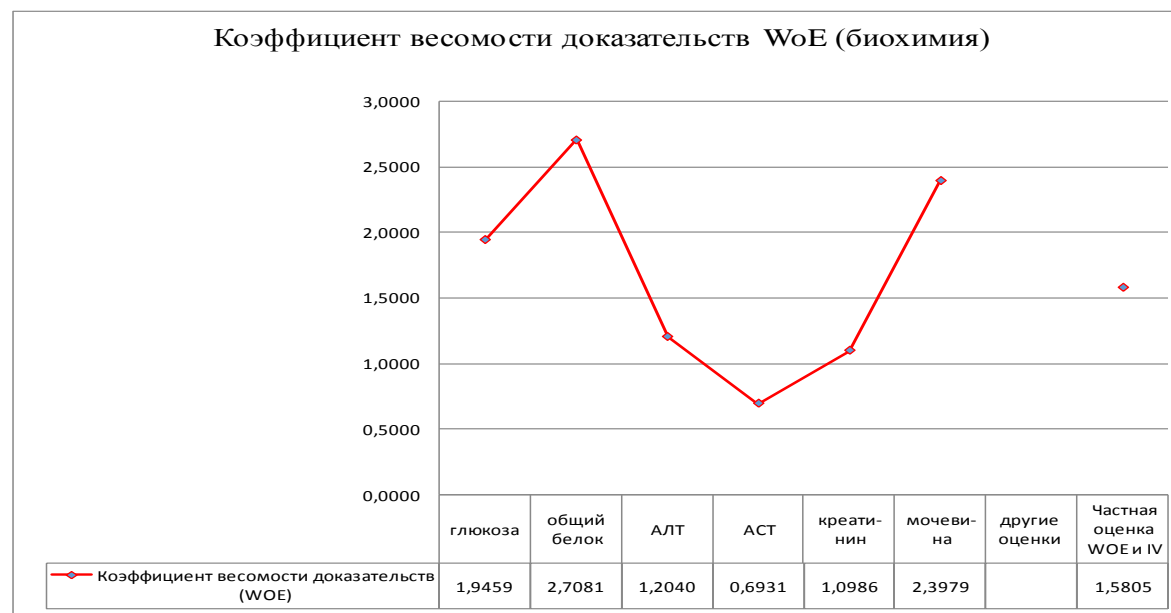


Рисунок В.2.1 – WoE значимости фармакологических эффектов препарата на основе анализа положительных и отрицательных изменений биохимических показателей крови



Рисунок В.2.2 – Частная оценка информационной ценности наблюдаемых фармакологических эффектов препарата на основе анализа изменений биохимических показателей крови

Примеры частной оценки WoE и IV изменения показателей системы гемостаза.

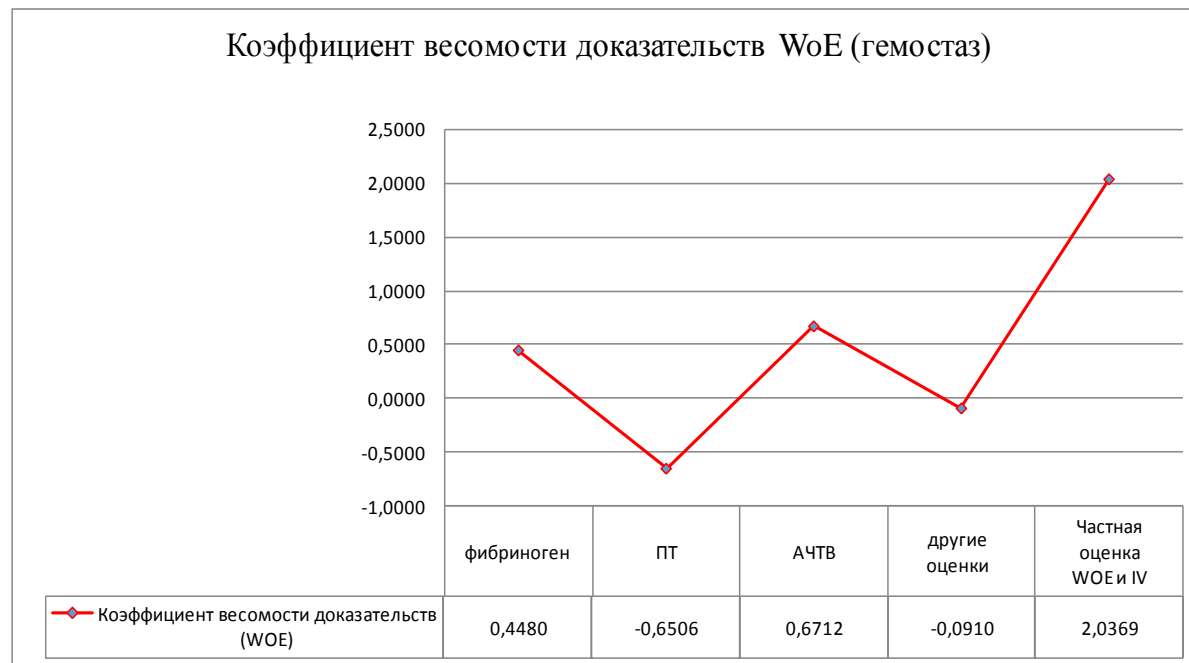


Рисунок В.2.3 – Частная оценка весомости доказательств значимости фармакологических эффектов препарата на основе анализа положительных и отрицательных изменений показателей гемостаза

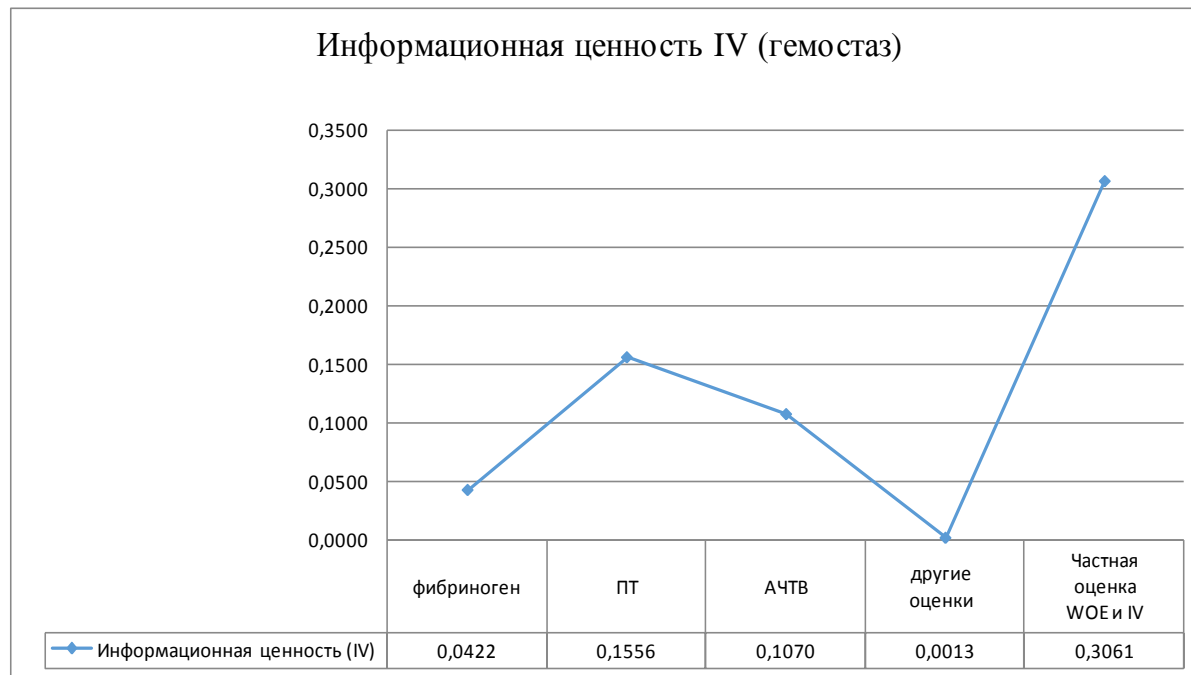


Рисунок В.2.4 – Частная оценка информационной ценности (IV) наблюдаемых фармакологических эффектов препарата на основе анализа изменения показателей гемостаза

