



Инновационный подход к качеству нерегулируемых доклинических исследований

А.Ю. Беспалов

Первый Санкт-Петербургский государственный
Медицинский университет имени академика И.П.Павлова

Партнерство по оценке и аккредитации научной практики
(Гейдельберг, Германия)

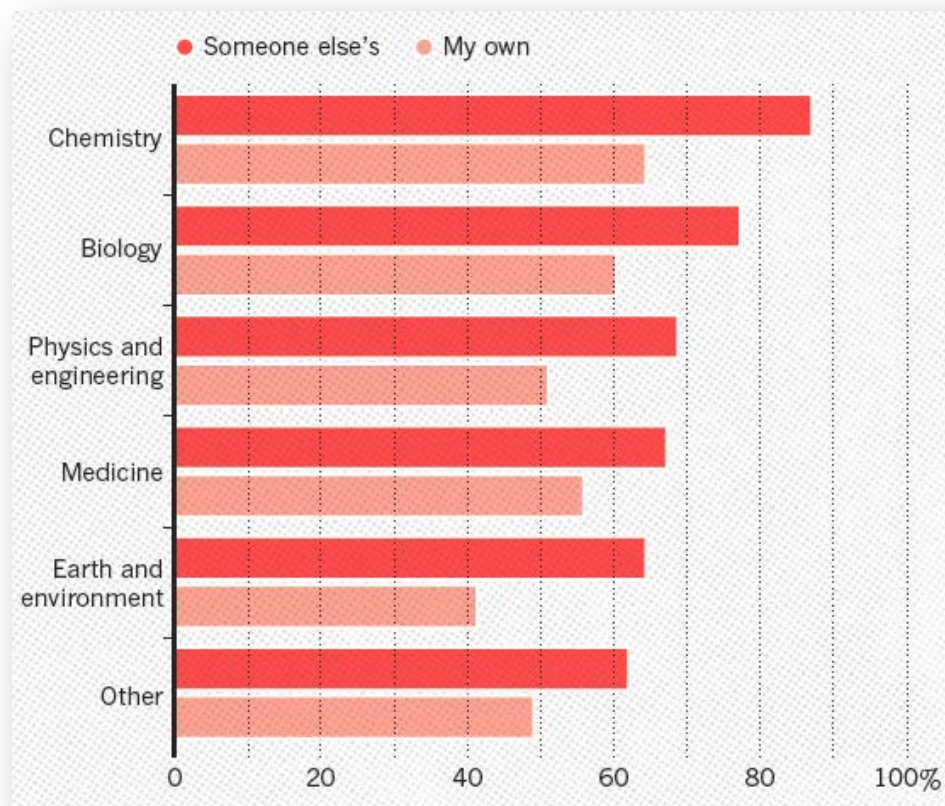


«GLP - PLANET»
Санкт-Петербург, 5 июля 2021 года

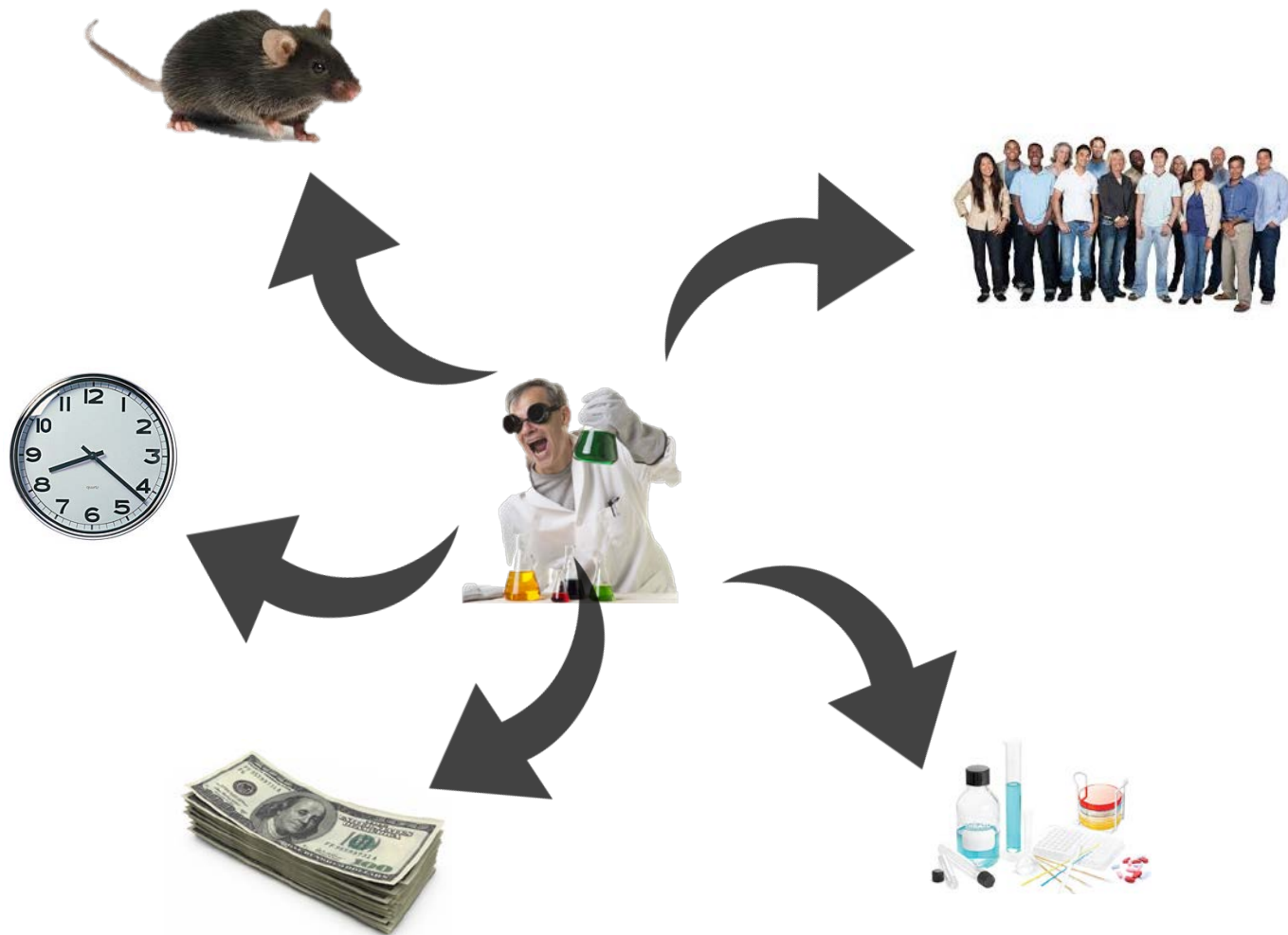


Воспроизводимость экспериментальных данных под вопросом

Более половины ученых, опрошенных журналом Nature, имеют опыт неудавшегося воспроизведения экспериментальных данных (N=1576)



Последствия плохой воспроизводимости экспериментальных данных



Preclinical efficacy studies in investigator brochures: Do they enable risk–benefit assessment?

Susanne Wieschowski¹, William Wei Lim Chin¹, Carole Federico², Sören Sievers¹, Jonathan Kimmelman², Daniel Strech^{1*}

1 Institute for Ethics, History, and Philosophy of Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany,

2 Studies of Translation, Ethics, and Medicine (STREAM), Biomedical Ethics Unit, McGill University, Montreal, Québec, Canada

PLOS Biology | <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004879> April 5, 2018

| | | N | % |
|--|--|-------------------|----|
| Validity items: PCES level | | Total = 708 PCESs | |
| Sample size ¹ | Is sample size reported? | 184 | 26 |
| | If yes, is sample size calculation reported? | 0 | 0 |
| Randomisation ¹ | Is randomization reported? | 26 | 4 |
| Baseline characterization | Is baseline characterization reported? | 127 | 18 |
| Blinded assessment ¹ | Is blinding for treatment allocation reported? | 0 | 0 |
| | Is blinding for outcome assessment reported? | 0 | 0 |
| Exclusion of data from analysis ¹ | Is exclusion of data reported? | 38 | 5 |
| Controls ¹ | Is the control group reported? | 329 | 46 |

КТО ВИНОВАТ?

Причины плохой воспроизводимости экспериментальных данных

- a) Избыточное влияние «научной» гипотезы на построение, выполнение, анализ и представление результатов экспериментальных исследований
- b) Некачественная практика применения методов статического анализа
- c) Некачественная практика обращения с данными (хранение, доступ, мета-информация)

Что делать?

Система управления качеством научных исследований

- Не должна обременять научный процесс и научных работников

«Необременительный» контроль может быть очень эффективным

Рандомизация и ослепление повышают
вероятность «отрицательных» результатов
в три раза

| | Randomization | | Blinding | |
|-------------|------------------|-----|------------------|-----|
| | Yes | No | Yes | No |
| Neutral | 22 | 16 | 9 | 29 |
| Positive | 72 | 180 | 22 | 230 |
| % neutral | 23% | 8% | 29% | 11% |
| OR (95% CI) | 3.43 (1.71-6.91) | | 3.24 (1.36-7.72) | |

Sena et al (2007) Trends Neurosci 30: 433

Система управления качеством научных исследований

- Не должна обременять научный процесс и научных работников
- Подразумевает то, что мы все и так хорошо знаем из области доказательной медицины:
 - Обоснованный размер выборки, рандомизация, ослепление, заранее оговоренные конечные точки и методы анализа и т.д.

Система управления качеством научных исследований

- Не должна обременять научный процесс и научных работников
- Подразумевает то, что мы все и так хорошо знаем из области доказательной медицины:
 - Обоснованный размер выборки, рандомизация, ослепление, заранее оговоренные конечные точки и методы анализа и т.д.
- Применима в областях биомедицинской науки, в которых:
 - существенная материальная ценность создается из «идеи»
 - должна стимулироваться и поддерживаться культура свободной инновационной деятельности
 - традиционные системы контроля качества типа ISO или GLP не могут и не должны применяться

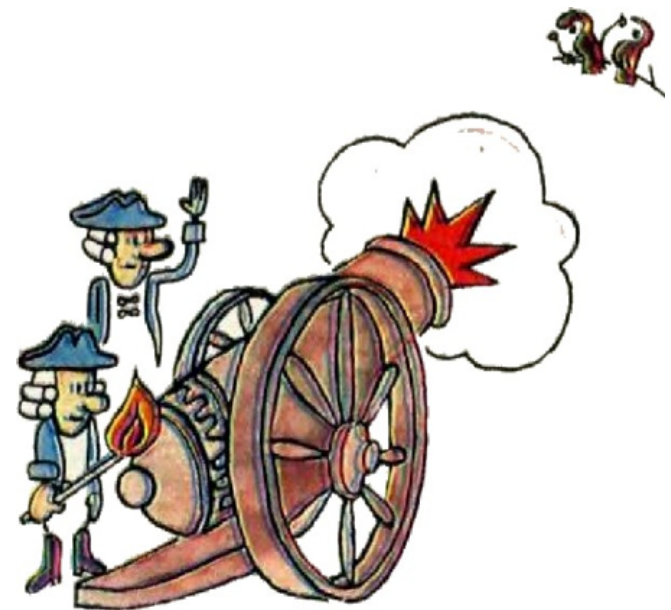
Почему не GLP?

- GLP преследует иные цели

*“a quality system concerned with the **organisational process** and the conditions under which non-clinical health and environmental safety studies are planned, performed, monitored, recorded, archived and reported” ([OECD](#))*

- Применение GLP на ранних этапах разработки новых лекарственных средств требует огромных ресурсов

Из 20 крупнейших фармацевтических компаний ни одна не использует GLP для поддержки качества в биологических или фармакологических исследованиях



Разработка системы качества EQIPD

1 октября 2017

30 сентября 2020

29 партнеров, 8 стран

110+ партнерских организаций,
14 стран

Пилот в области
нейропсихофармакологии и
токсикологии

Все области нерегулируемых
биомедицинских исследований

European
Quality in Preclinical Data

Enhancing
Quality in Preclinical Data

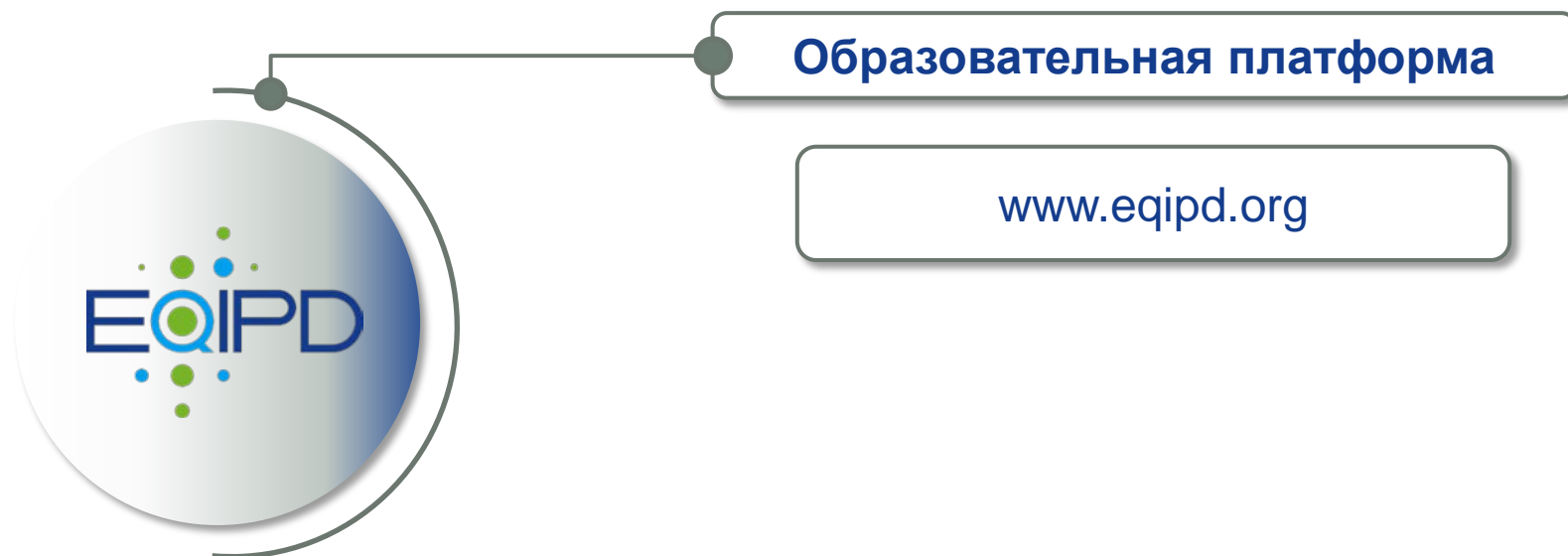
Как работает система качества EQIPD? (пример)

- EQIPD настоятельно рекомендует применять рандомизацию во всех исследованиях
 - но оставляет за исследователями право окончательного решения
- EQIPD дает определение конечного ожидаемого результата
 - но оставляет за исследователями выбор конкретных методов
- Система EQIPD обеспечивает доступ к информации о том, какое решение было принято, кем и какие конкретные процедуры были выполнены

Одна концепция, много производных



Одна концепция, много производных



Одна концепция, много производных



Прикладные исследования

Внедрено на платформах
Science Exchange и Scientist.com

EQIPD QUALITY SYSTEM

Service Provider Assessment

for: PLEASE ADD YOUR NAME AND/OR NAME OF YOUR RESEARCH UNIT

please send completed form to: info@eqipd.info

Одна концепция, много производных



Expectations for Good Research Practice in industry-academia collaboration

Background

The practices outlined in this document have been developed by a task force of academic and industry

Контрактные исследования

- facilitate decision-making,
- minimize bias and errors in the collection, reporting or representation of such information, and
- create reliable scientific and supporting evidence in resulting patents and other types of intellectual property as well as publications.

The experimental record and its thorough description is the ultimate source of information and documentation regarding the experiment. Therefore, the contents of the experimental record must be accurate and thorough enough to be fully traceable to permit the reproduction of the work conducted. The experimental record is the official data record for each experiment and the most important primary source of data. It is expected that the practices outlined in this document will be applied to experimental planning, record-keeping procedures and reporting, to the fullest extent possible. Both partners shall discuss any ambiguities or conflicts regarding these practices or proposals for further refinements prior to the start of the experiments to ensure alignment and understanding.

Glossary

Must vs should

Must indicates actions that EQIPD considers as imperative and mandatory expectations.

Should indicates a strong recommendation; however, EQIPD recognizes that individual circumstances might justify an alternative strategy; a rationale for not following this strong recommendation should be presented.

Experimental Record

A research diary entry for an experiment recording all data and pertinent details of an experiment such that a peer could repeat the experiment. Each experimental record should include:

- hypothesis,
- materials,
- methods,
- analysis,
- results,
- conclusion, and/or
- reference to data files (including metadata) supporting these sections,

All of the above should be thoroughly documented, recorded in a timely manner, and accurately described.

Upon completion of an experimental record, it should be signed and reviewed as defined below within an acceptable time frame (often **30** days or less).

Одна концепция, много производных



Expectations for Good Research Practice in research supported by academic core facilities

Background

Recommendations outlined in this document has been developed by a task force of members and stakeholders of the [EQIPD consortium](#), the largest private-public partnership completely dedicated to improving data quality in preclinical research.

These recommendations are intended to improve the robustness, reliability, traceability and integrity of the data obtained from the research activities supported by academic core facilities. They aim to:

- improve communication between core facilities and their users of the services and infrastructure provided by the core facilities,
- minimize bias and errors in the collection, reporting or representation of such information, and
- create reliable scientific and supporting evidence in resulting publications, presentations, reports, patents and other types of research output.

The experimental record and its thorough description is the ultimate source of information and documentation regarding the experiment. Therefore, the contents of the experimental record must be accurate and thorough

Поддержка ресурсных центров

Recognizing the diversity of environments and settings in which core facilities operate, the current recommendations can be used in two modes - "Training service" and "EQIPD service".

It is expected that core facilities and their users discuss both types of services, any ambiguities or conflicts regarding the recommended practices, and ensure alignment and understanding prior to the start of the experiments.

Training Service

- Core Facility provides information about research practices recommended by EQIPD (items listed below) to the users.
- It is up to the Core Facility to decide how this information is shared with the users (e.g., made part of a training program, shared as a written summary in paper or electronic form).
- Unless requested by the users or otherwise enabled by the locally applicable rules and regulations, Core Facility does not assume any further role in supporting or monitoring the implementation of recommended practices.

EQIPD Service

- Core Facility implements those EQIPD recommendations that do not depend on the users and that enable support of EQIPD-compliant research.

Одна концепция, много производных



„Википедия“

<https://eqipd-toolbox.paasp.net/wiki/Toolbox>

Перспективы использования платформы EQIPD

- **Для контрактной исследовательской организации:**
 - Повышение конкурентоспособности («знак качества»)
 - Возможность построения привлекательной модели ценообразования
- **Для фармацевтической или биотехнологической компании:**
 - Уверенность в полученных данных
 - Оптимизация процесса выбора партнеров для проведения НИР / НИОКР