



ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Институт экспериментальной медицины

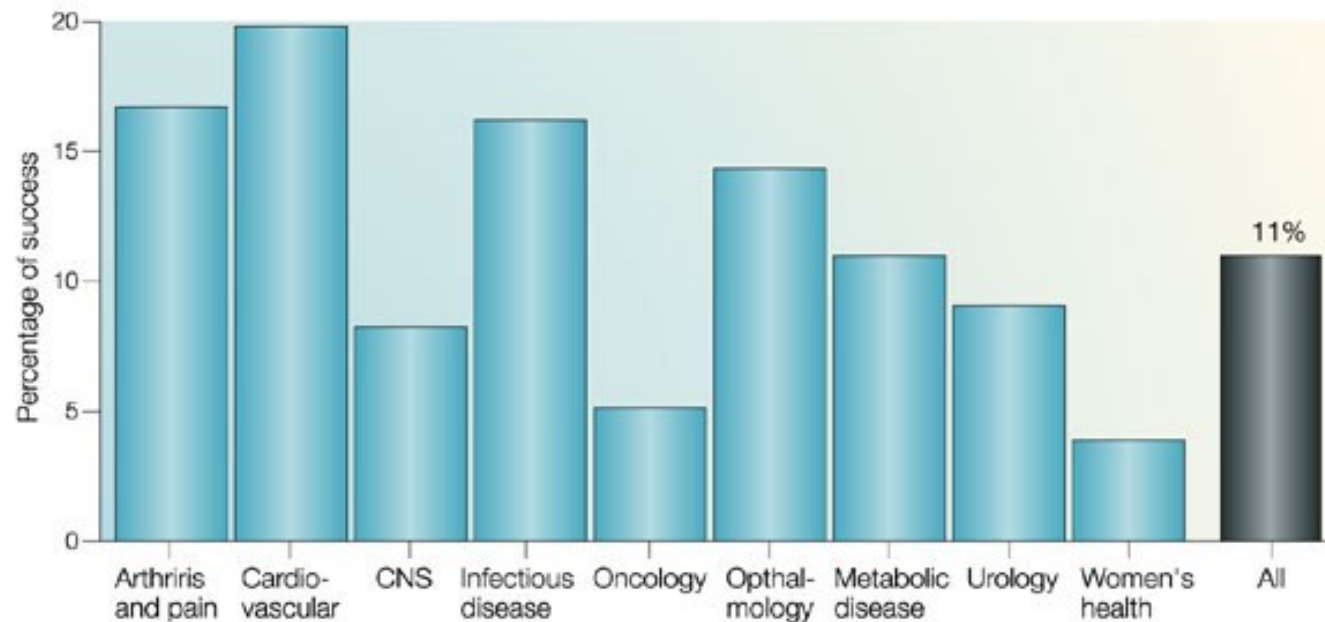


Референсные значения в первичной документации, сопровождающей доклинические исследования

Торопова Яна Геннадьевна
Санкт-Петербург, 2022



2004

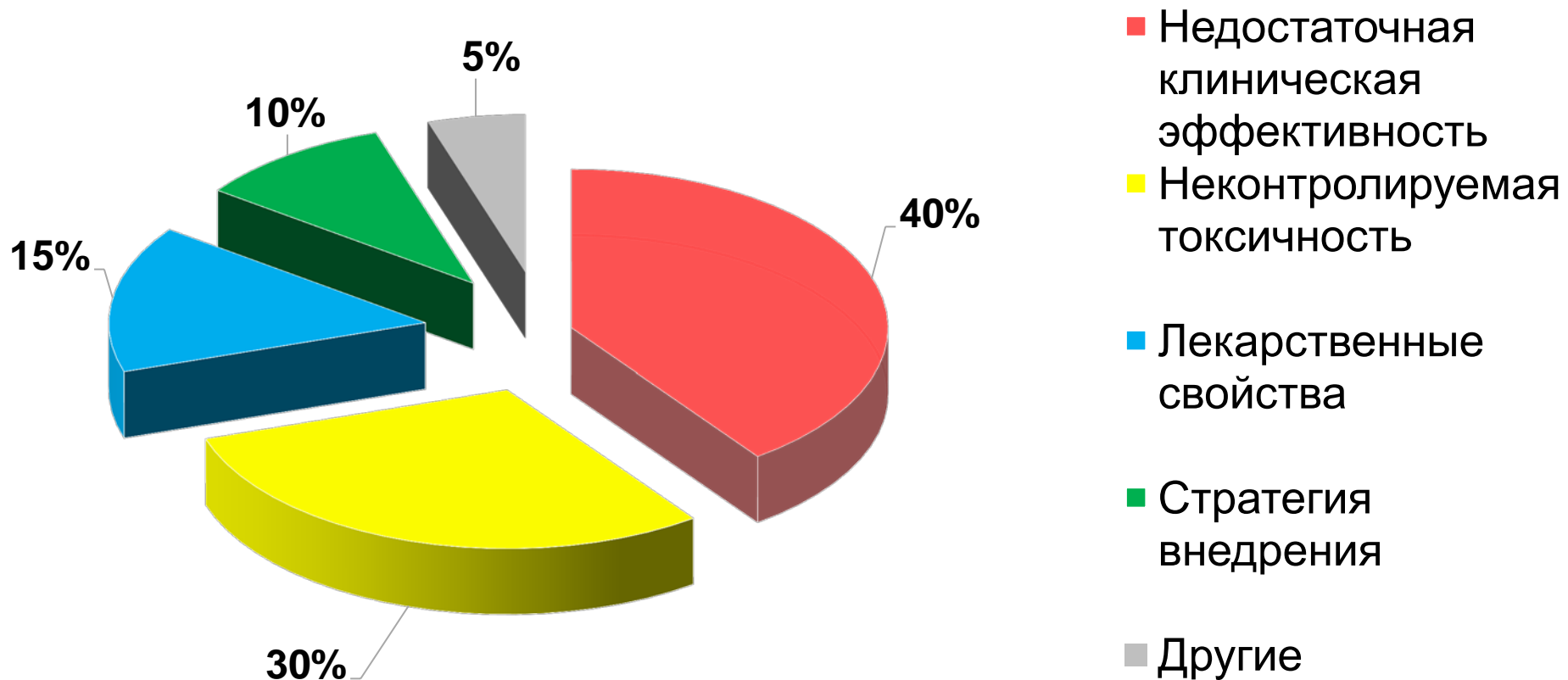


Kola, Nature Reviews Drug Discovery, 2004

2022

Девять из десяти препаратов-кандидатов после того, как они вошли в клинические исследования, потерпят неудачу во время клинических испытаний

Структура причин неудач препаратов



Стратегии снижения неудач

```
graph TD; A[Стратегии снижения неудач] --> B[Исследовательские]; A --> C[Организационные]
```

Исследовательские

- Подтверждение мишени (с использованием генетических, геномных и протеомных исследований на клеточных линиях, тканях, доклинических моделях)
- Виртуальный скрининг на взаимодействие с целевой мишенью
- Скрининг на взаимодействие с нецелевыми мишенями
- Токсикогеномика

Организационные

- Дорожные карты продвижения новых соединений
- Многопрофильность проектной группы
- Представление данных (своевременность, прозрачность)

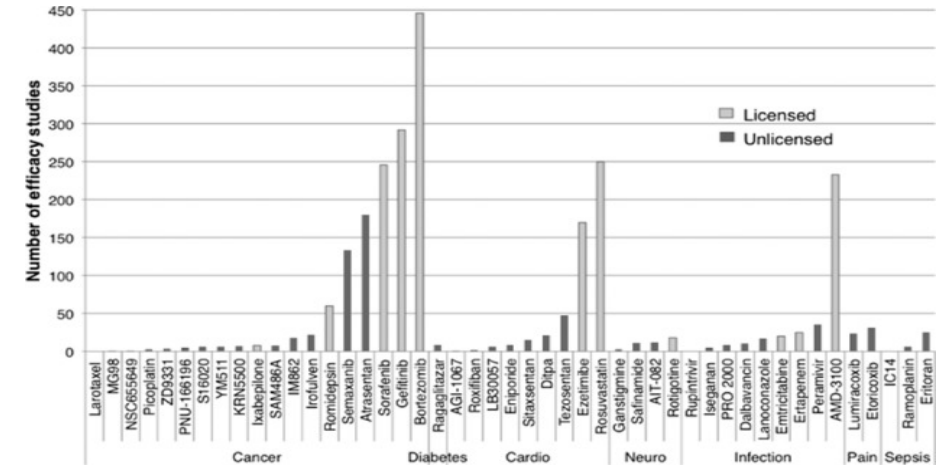


Специфические особенности представлений данных исследований эффективности

➤ Многие результаты доклинических исследований не публикуются, либо публикуются спустя много лет - недоступность доклинических данных для новых разработок

➤ Объем представленных результатов исследований эффективности зависит от того, насколько далеко продвинулся препарат в клинической разработке

➤ Низкая прозрачность



Federico, C A et al., 2014

➤ «Неположительные» (отрицательные и нейтральные) результаты практически не представлены

➤ Отсутствует анализ причин получения «неположительных» результатов (исключение систематических ошибок. Публикация таких результатов – сдерживающий фактор для разработки)




Специфические особенности исследований эффективности

- Низкая внутренняя валидность (наличие систематических ошибок):
 - дизайн исследования,
 - выполнение
 - анализ данных

- Низкая внешняя валидность (низкая воспроизводимость). 70% - не могут воспроизвести опубликованные результаты, 50% – свои собственные [Baker M, 2016]:
 - выборочная отчетность
 - низкая прозрачность
 - плохое документирование

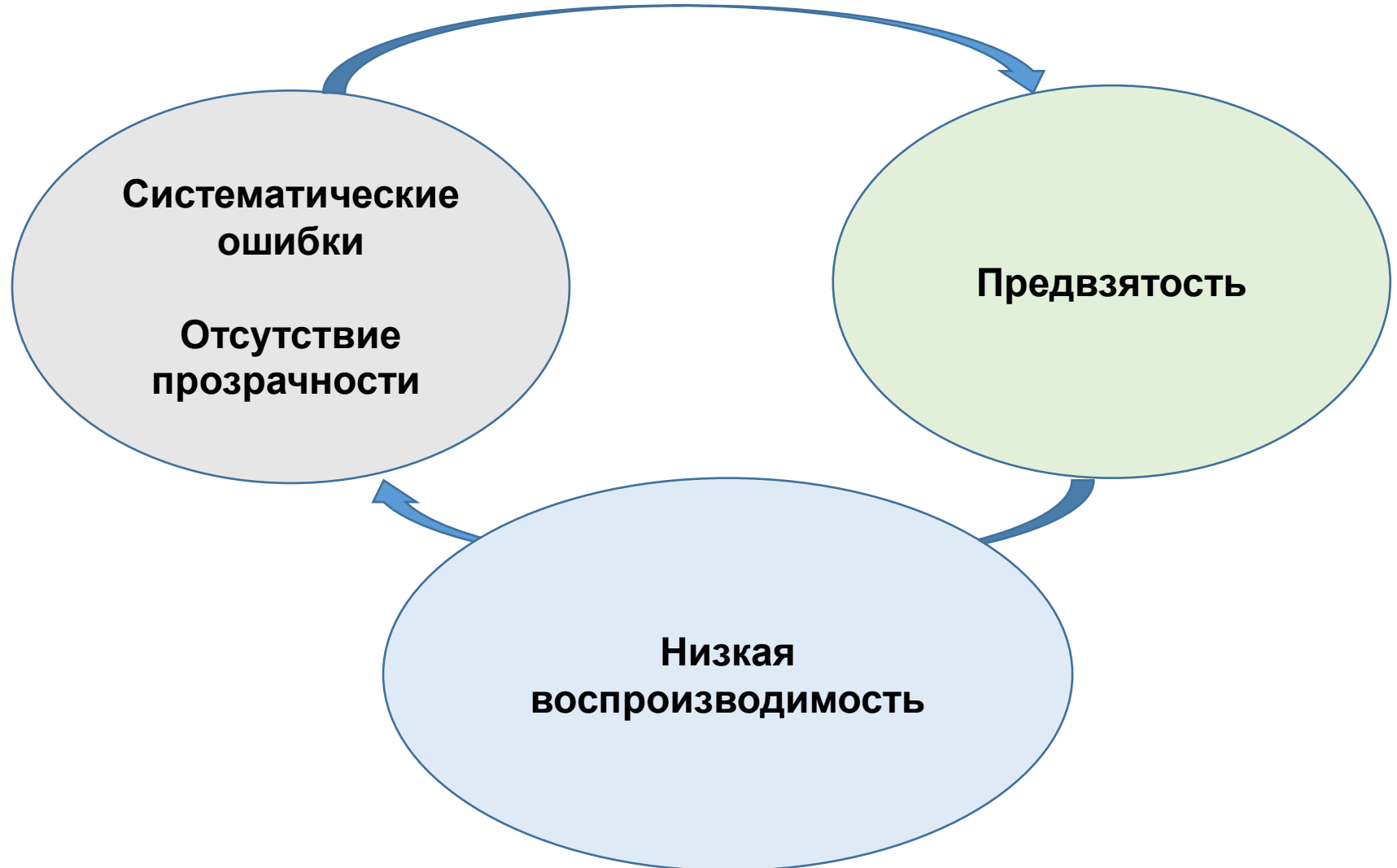


Рабочая группа Консорциума Preclinical Pain Research Consortium for Investigating Safety and Efficacy (PPRECISE):

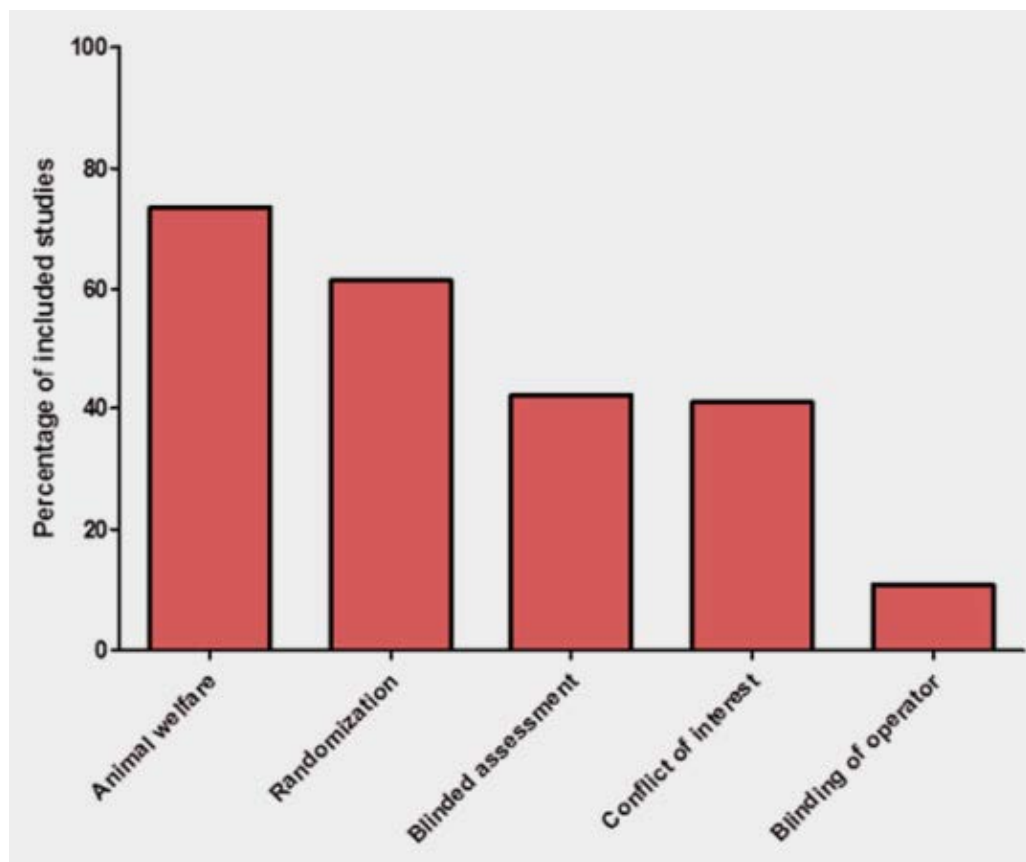
- Разработка и отчет о доклинических исследованиях (с позиции спонсоров, регулирующих органов)
 - Отчет о доклинических исследованиях (редакционная позиция)
 - Области «надлежащей лабораторной практики»: разработка, проведение и отчетность о доклинических исследованиях (внешняя и внутренняя валидность)
- 
- Предвзятость (смягчение, не публикование неположительных данных, избирательное представление данных)
 - Низкая воспроизводимость
 - Низкая прозрачность отчетов



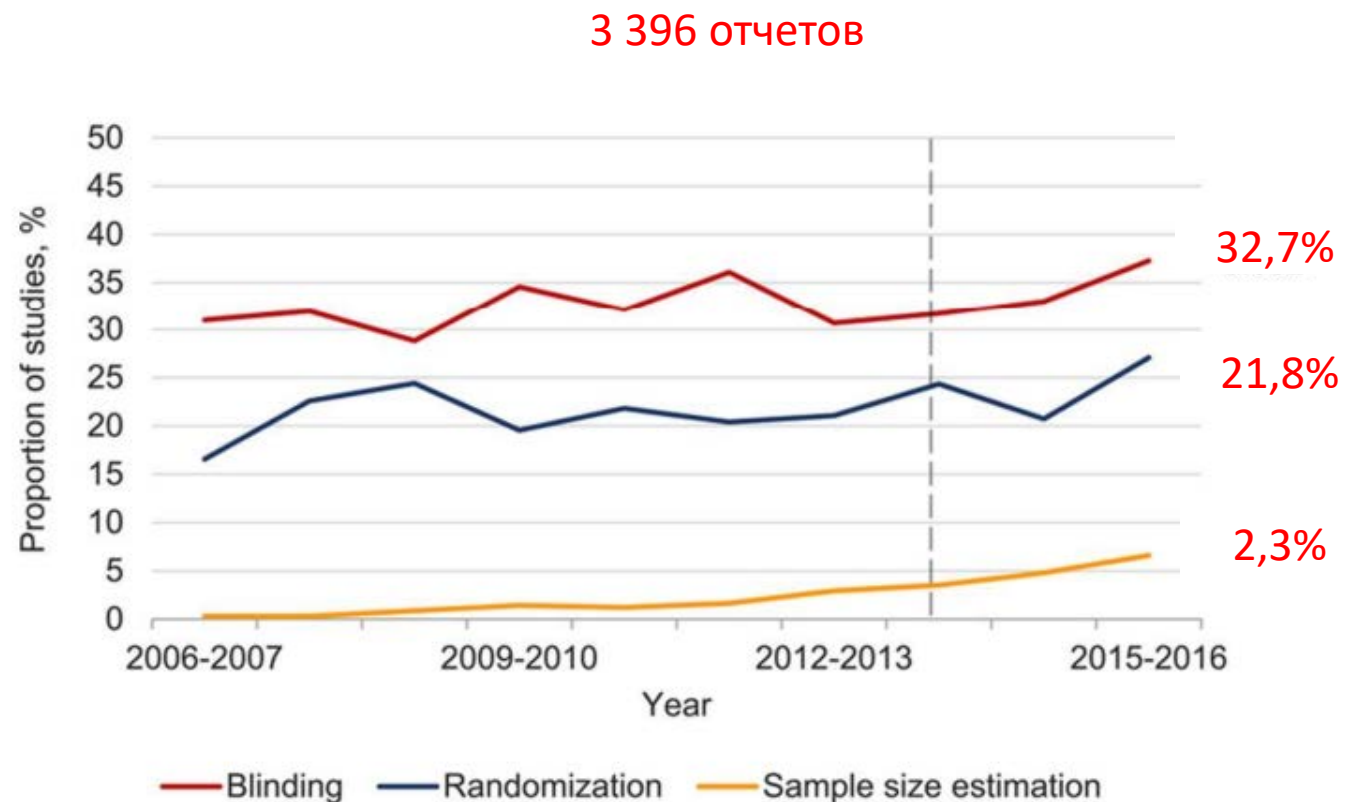
Порочный круг неудач



Кардиопротективная терапия. Динамика методологических недостатков



(модели крупных животных)



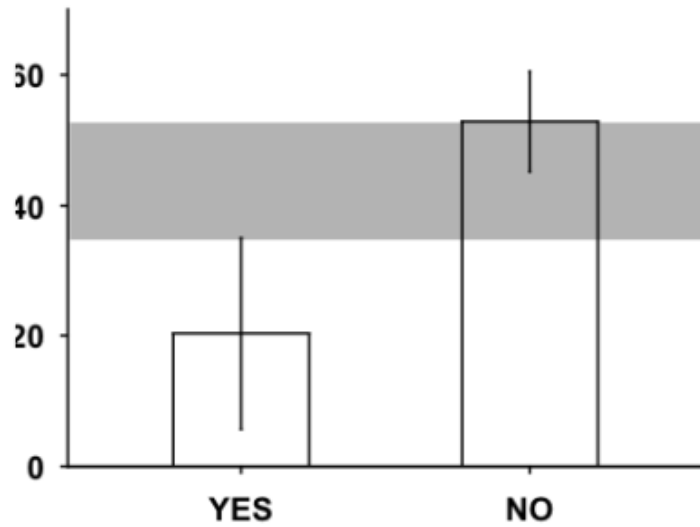
(модели мелких и крупных животных)



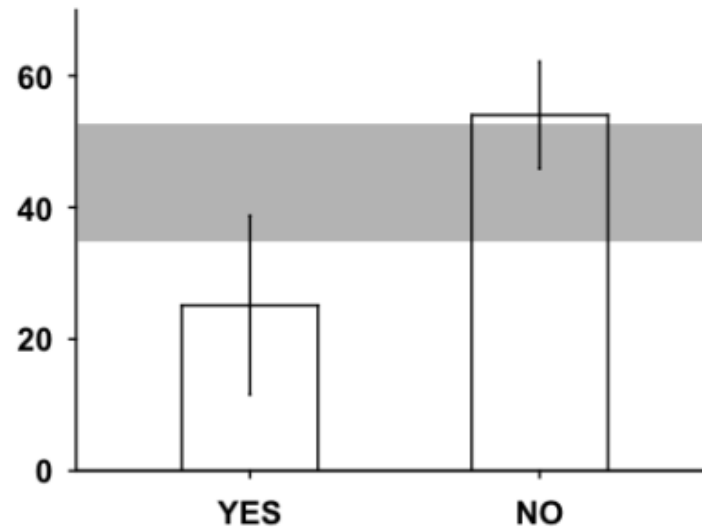
Нейропротективное воздействие никотинамида. Влияние дизайна исследования на величину эффекта



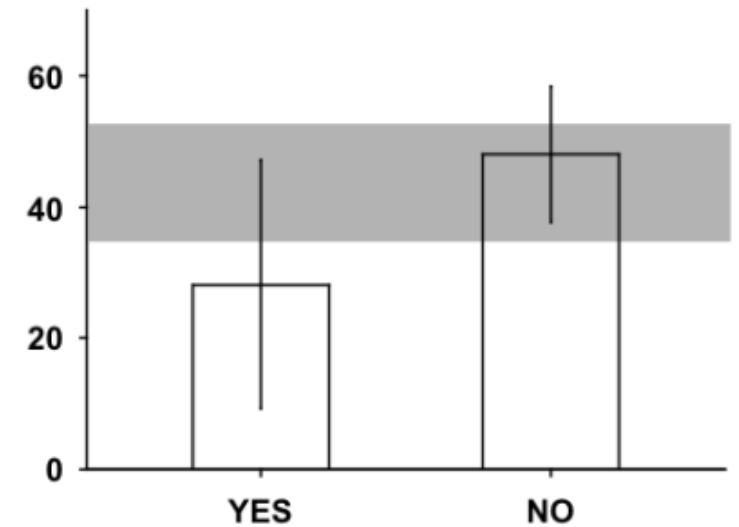
Эффективность



Рандомизация



Ослепление при проведении эксперимента



Ослепление при оценке результатов

Обзор качества отчетности по финансируемым государством исследованиям на животных в Великобритании и США [Kilkenny et al., 2009]

Анализ широкого спектра исследований (271, с 2003-2005гг) на различных видах животных:

Рандомизация – 12%, из которых 9% - подробное описание

Ослепление – 14%

Гипотеза, характеристики животных – 59%

Количество животных в разделе «материалы и методы» – 4%

Обоснование размера выборки – 0%

Подробное описание методов статистического анализа – 70%



ARRIVE

Animal Research:
Reporting In Vivo Experiments

Референсы в первичной документации

Title

1. Accurate & concise description

Abstract

2. Background, objectives, methods, key findings and conclusions

Introduction

3. Background
4. Objectives

Methods

5. Ethical statement
6. Study design (blinding/randomisation)
7. Experimental procedures (How? When? Where? Why?)
8. Experimental animals (species, sex, weight)
9. Housing and husbandry
10. Sample size
11. Allocation experimental groups
12. Experimental outcomes
13. Statistical methods

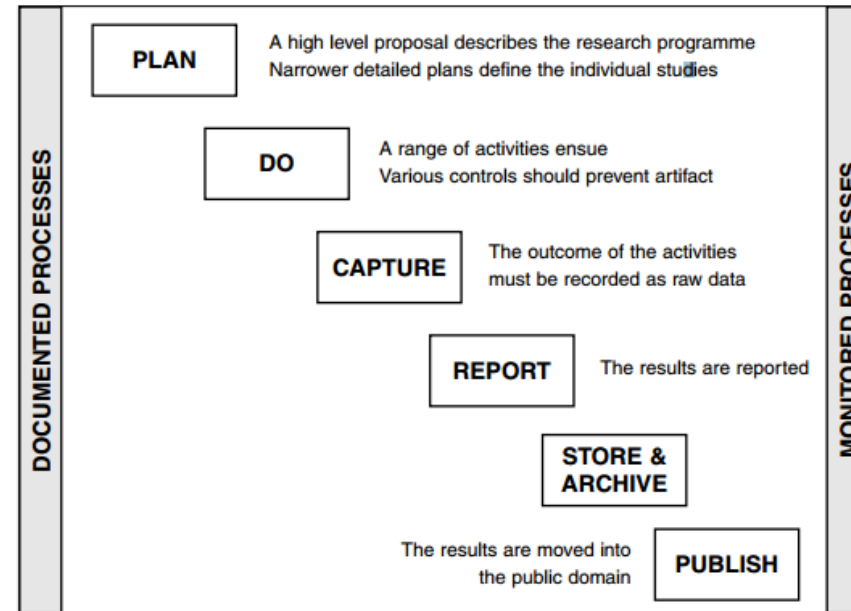
Results

14. Baseline Data
15. Numbers Analysed
16. Outcomes & estimation
17. Adverse events

Discussion

18. Interpretation & implications
19. Generalisability and translation
20. Funding

Quality practices in basic biomedical research:



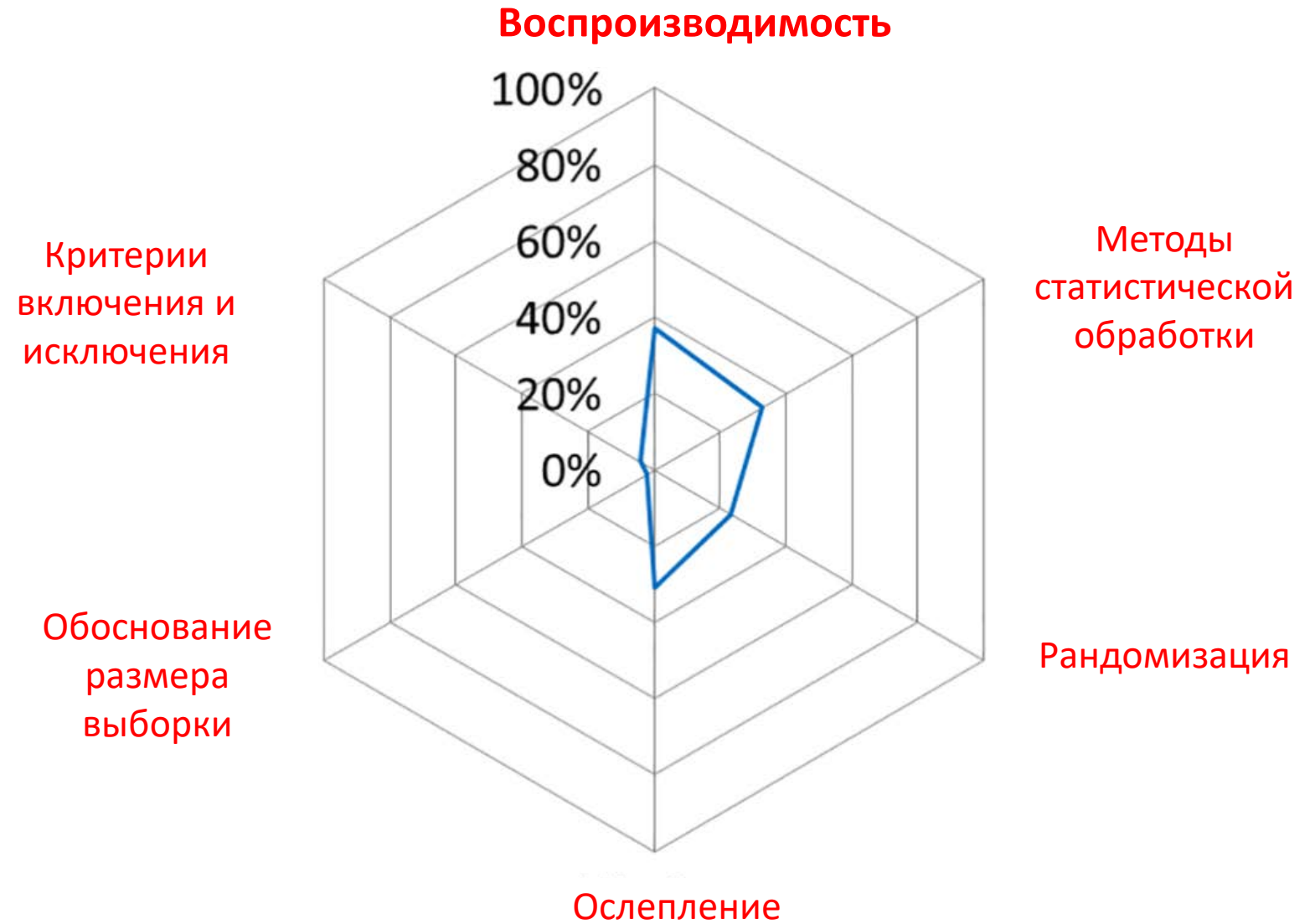
- Контроль переменных, оказывающих влияние на результаты исследования
- Особое внимание к адекватности контроля (контрольные группы)
- Тщательная регистрация данных
- Подбор статистических методов обработки, определение достаточности собранной информации

Контрольный
документации

список

при

формировании





ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Институт экспериментальной медицины



Благодарю за внимание!