



ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Правила GLP в доклинических исследованиях фармакологической эффективности. Быть или не быть?

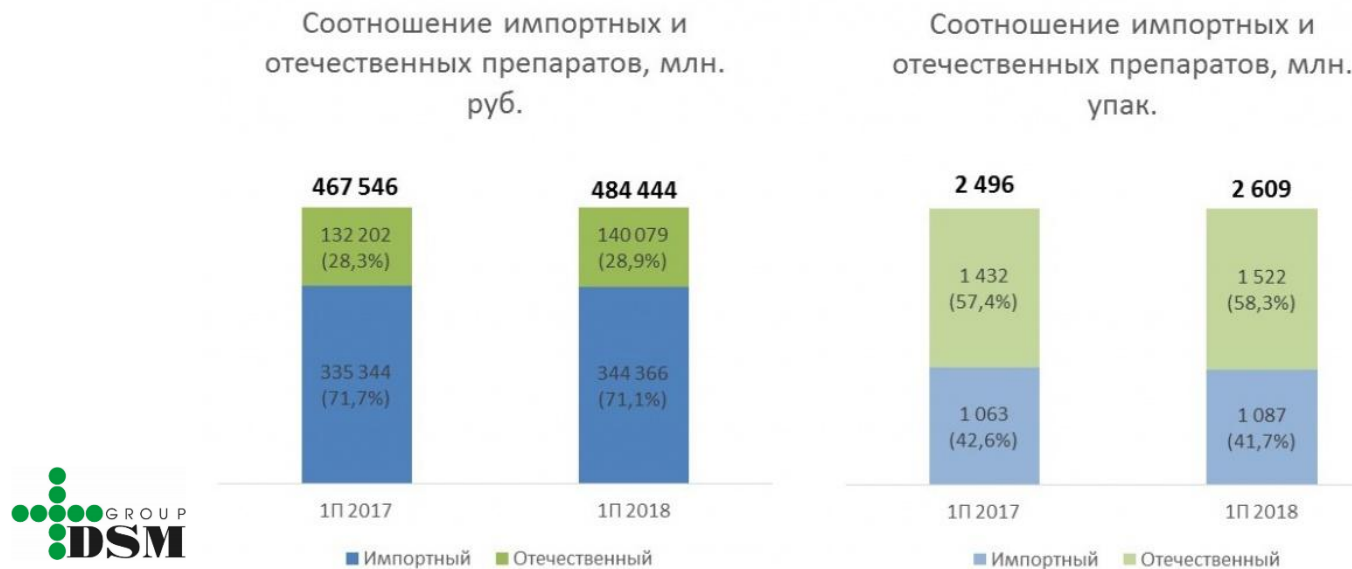
Руководитель группы доклинических исследований
Заведующий НИЛ биопротезирования и кардиопротекции
Института экспериментальной медицины
к.б.н., Торопова Я.Г.



Санкт-Петербург, 2019

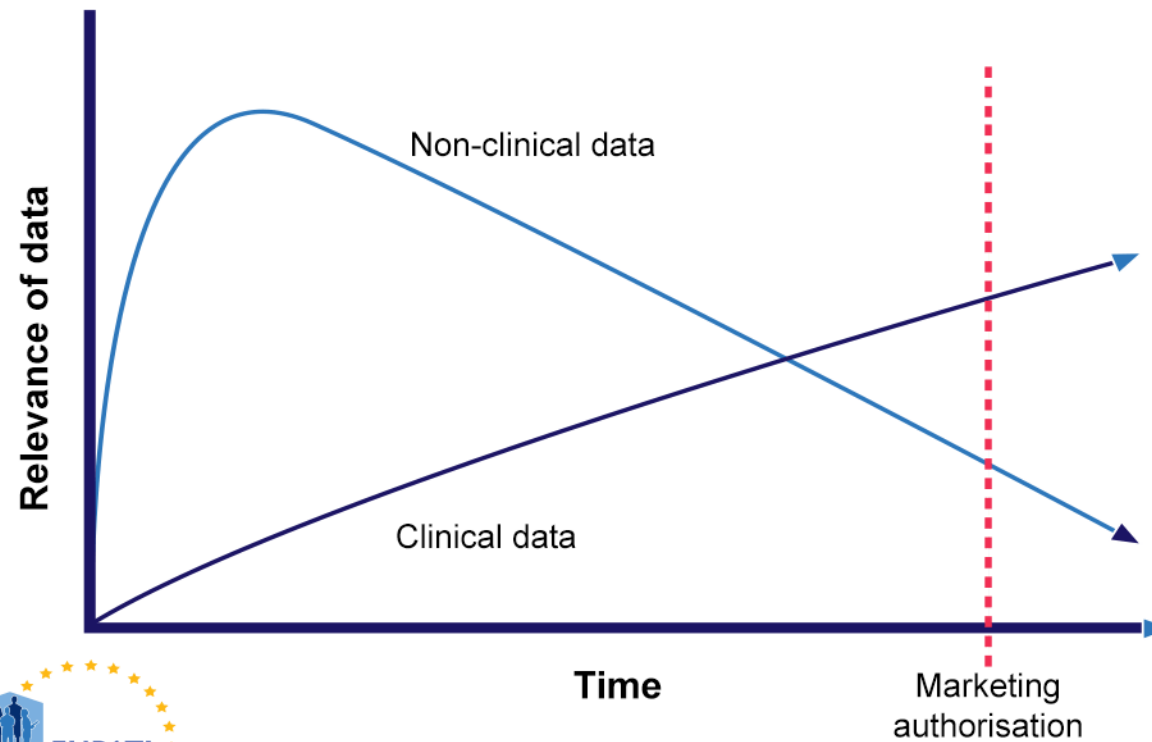
Аналитическая справка

- В 2017 году зарегистрировано 429 патентов в области медицины;
- Рост доли российских препаратов в структуре потребления лекарственных средств. В 2018 году 59% лекарств, реализуемых на рынке, были российского производства;



- В 2017 году Минздрав России выдал 358 разрешений на проведение клинических исследований;
- В 2018 году зарегистрировано шесть препаратов, которые замещают импортные и используются для лечения онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и ВИЧ-инфекции. Четыре из них являются впервые воспроизведенными;
- С начала 2019 года зарегистрированы два препарата для лечения орфанных заболеваний.

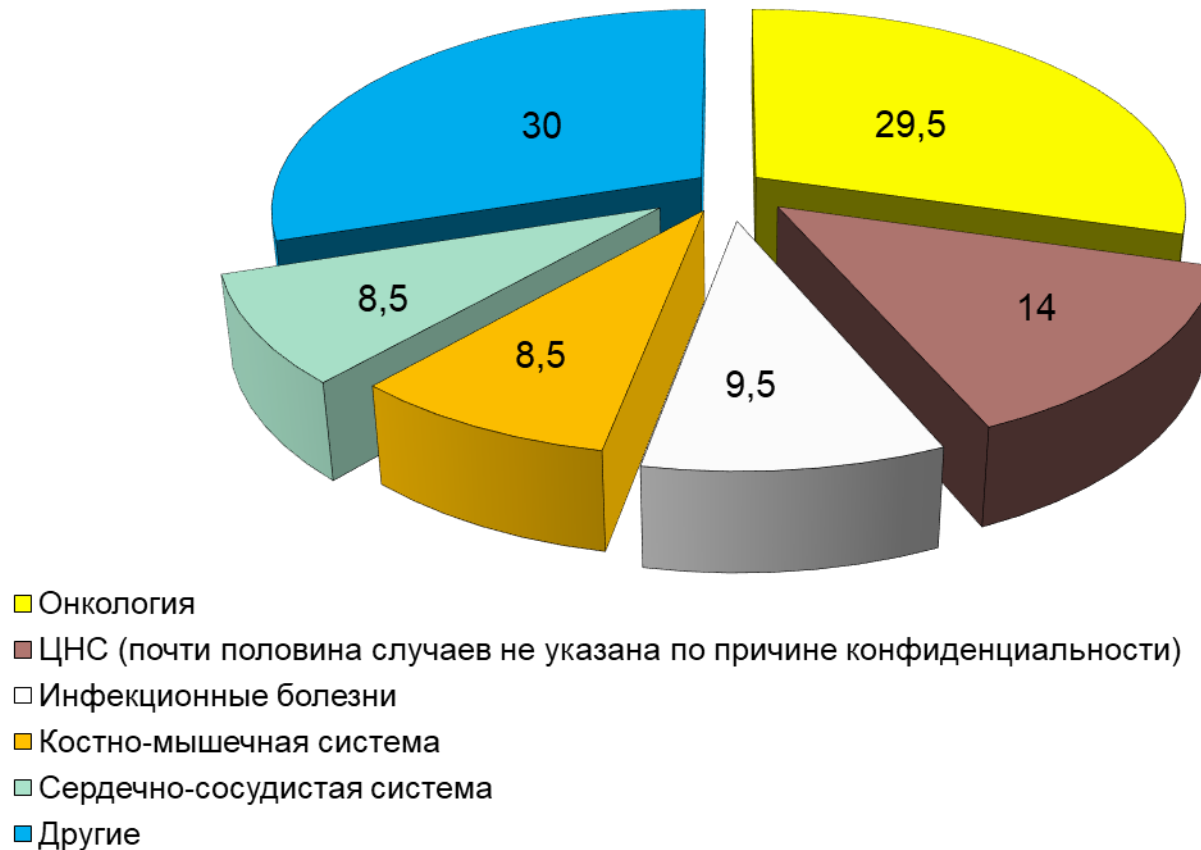
Relevance of non-clinical studies in medicines development



«От животных – людям»

Проблемы переноса данных:

Недостаточная эффективность в клинических исследованиях -
56% (2014, ACCP Annual Meeting)



Отличие человека
от животных

Качество
доклинических исследований
(достоверность, воспроизводимость,
представление)



Недостаточные знания о
заболевании
или состоянии

...

Краткая сравнительная характеристика доклинических исследований:

Доказательство безопасности GLP

- Отсутствие гипотезы
- Выполняются по стандартным протоколам
- Большой объем рутинной работы
- Регламентируются стандартом GLP
- **Качества исполнителей исследования:**
 - строгое следование инструкции
 - дисциплинированность
 - внимательность
 - аккуратность

Доказательство эффективности non-GLP

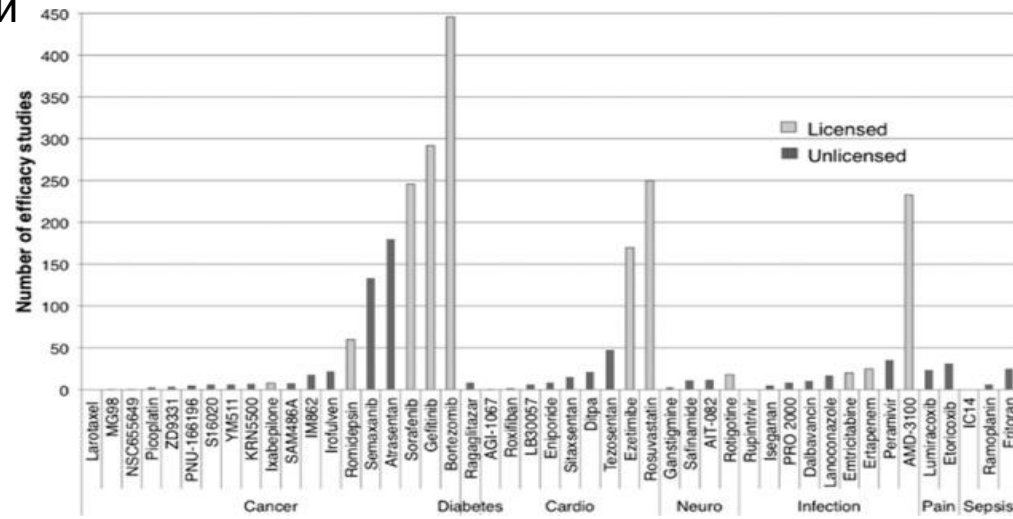
- Выдвижение гипотезы, ее подтверждение
- Протокол исследования разрабатывается индивидуально с учетом нормативных документов, а также данных литературы
- Требуется разработка моделей заболеваний
- **Качества исполнителей исследования:**
 - творческий и научный потенциал
 - широкий кругозор, эрудированность
 - гибкость при принятии решений

Специфические особенности исследований эффективности:

- Междисциплинарные взаимодействия на ранних этапах планирования исследования
- Выбор адекватной модели:
 - сходство исходных анатомофизиологических характеристик лабораторного животного и человека
 - сходный механизм развития (патогенез) заболевания
- Дизайн исследования:
 - подбор экспериментальных условий
 - критерии включения (исключения)
 - подбор конечных точек
 - определение критериев эффективности
- Использование объекта исследования различных стадий фармацевтической разработки. Исследования эффективности не прекращаются после того, как препарат перешел в клиническую разработку
- Использование широкого спектра методик (неинвазивные методы визуализации, телеметрический мониторинг и т.д.). Биомедицинские исследования становятся все более дорогостоящими и сложными
- Гибкость в объеме данных

Специфические особенности исследований эффективности. Проблемы¹.

- 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 - этические проблемы, поскольку те же эксперименты могут быть повторены в других лабораториях
- Отсутствует анализ причин получения «неположительных» результатов (исключение систематических ошибок. Публикация таких результатов – сдерживающий фактор для разработки)

Специфические особенности исследований эффективности. Проблемы².

- 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

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

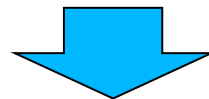
Ослепление – 14%

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)



Цель руководства:

повышение воспроизводимости, прозрачности,
повышение прогностической ценности

20 пунктов, описывающих минимальную информацию, рекомендованную к представлению:

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

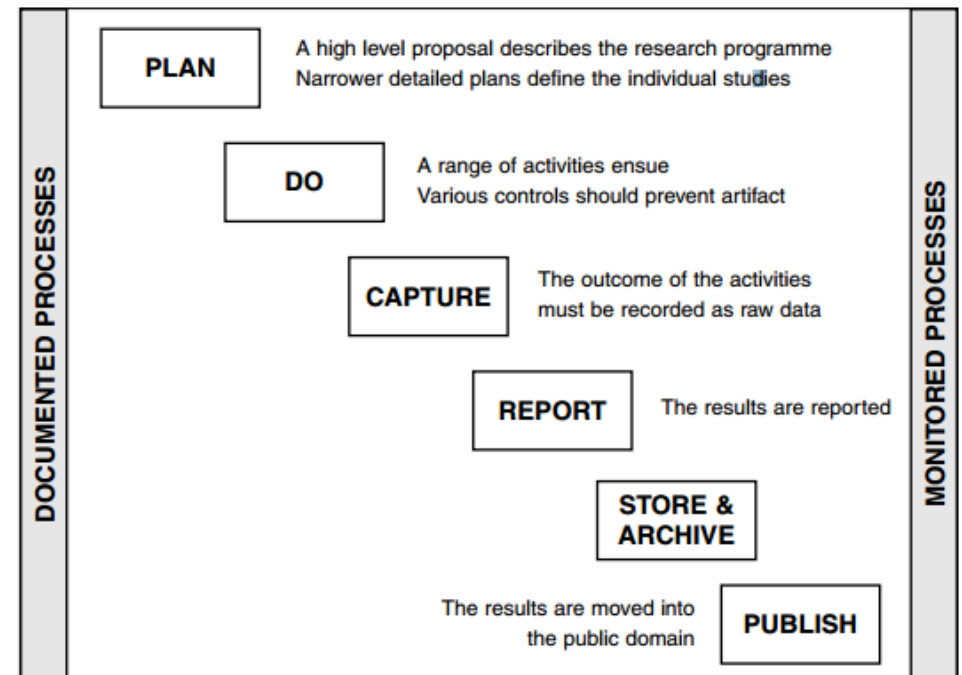
Discussion

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



Принципы доказательной медицины – ключ к повышению качества?

- Экспериментальные исследования в области новых препаратов должны быть построены по тем же принципам, что и клинические исследования – рандомизация, ослепление, многоцентровой характер, статистическое обоснование и пр.;
- Крупные научные учреждения проводят рандомизированные, слепые, статистически обоснованные экспериментальные исследования;
- Консорциум для доклинической оценки новых кардиопротективных воздействий (Consortium for Preclinical Assessment of Cardioprotective Therapies (**CAESAR**)) на различных видах животных (наркотизированные мыши, бодрствующие кролики и свиньи);
- Многоцентровой консорциум академических учреждений, предназначенный для оценки эффективности иммунотерапевтических методов для лечения аутоиммунного диабета у мышей NOD T1D;
- Доклиническое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование эффективности CD49d-антител в двух разных мышинных моделях инсульта;
- По состоянию на 2019 год: 12 исследований.

Анализ данного подхода:

➤ Сходства между исследованиями:

- источники финансирования (в основном правительственные)
- участвующие страны (9 исследований – все центры в США; 3 – международные с участием центров из США, Германии, Франции, Канады, Финляндии, Венгрии, Италии, Великобритании и Испании)
- используемые виды животных (93% - лабораторные грызуны)
- средний размер выборки составлял 135

➤ Основные результаты:

- несоответствие результатам, полученным в предыдущих одноцентровых исследованиях:
- в четырех исследованиях результаты подтвердили предыдущие результаты, полученные в одном центре; в шести исследованиях эффект не обнаружен; в двух - смешанный эффект.

➤ Выводы:

Плюсы:

- снижение систематической ошибки
- точная оценка эффектов вмешательства
- возможность привлечения центров для администрирования, обработки данных
- высокая полнота отчетности

Минусы:

- отсутствие четких стандартов/рекомендаций по отчетности
- сложности подтверждения этических норм (различающиеся в центрах правила одобрения)
- сложности в совместной разработке протоколов (различное финансирование центров)
- сложность организации

Good laboratory practices

- **GLP** - система обеспечения качества, имеющая отношение к процессам организации, планирования, порядку проведения и контролю исследований в области охраны здоровья человека и безопасности окружающей среды, а также оформления, архивирования и представления результатов этих исследований [ГОСТ 33044-2014];
- требования GLP в первую очередь реализуются для обеспечения качества и целостности данных и не связаны напрямую с научными аспектами. Гарантия того, что данные испытаний генерируются в контролируемых условиях;
- инструмент, который также позволяет улучшить исследования и качество данных, применяя строгие требования к документации, предоставляя возможность перестроить любую деятельность, возвращаясь к ее началу;
- всерьез рассматривается успешное распространение данной системы на фундаментальные и прикладные науки:
- включение GLP в исследования на животных увеличит потенциал фундаментальной трансляционной науки [*Wells, 2015; McCarty et al., 2012*] за счет повышения прозрачности, детального документирования, четкого распределения ответственности [*Buonsante et al., 2014*];
- отдельные авторы отмечают важность применения правил для обеспечения адекватного уровня именно научной значимости [*Verhagen et al., 2003*];
- долгосрочное хранение данных, стандартизация текущих экспериментальных протоколов, архивирование записей – ключ к воспроизводимости [*Nussbeck et al., 2014*].

Факторы, влияющие на качество доклинических исследований эффективности



Преимущества и недостатки применения GLP в сфере исследований эффективности

Преимущества	Недостатки
Повышение степени стандартизации и воспроизводимости результатов	Увеличение продолжительности и стоимости исследования
-	Усложнение научного процесса
-	Невозможен поиск оптимальных методов исследования (ранние фазы развития ЛС)
-	Смещение акцента на организацию документооборота, риск избыточной бюрократической работы
-	Кадровые проблемы

- Важно, чтобы исследования эффективности проводились с соблюдением высоких стандартов качества для обеспечения достоверности полученных данных;
- Применение правил GLP может способствовать повышению качества исследований эффективности за счет стандартизации;
- Применение в полной мере правил GLP в исследованиях эффективности невозможно и нецелесообразно;
- Для использования правил GLP в доклинических исследованиях эффективности необходимо адаптировать их концепцию.



preclinical@almazovcentre.ru