

УДК 614.275+615.065-072+616.095

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.3

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ НЕКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ© Таубэ А.А.^{1,2}, Романов Б.К.¹¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2²Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Россия, 197376, Санкт-Петербург, профессора Попова ул., 14, лит. А*Резюме*

Цель. Провести анализ методологического подхода к принятию решения экспертом при оценке результатов ДИ в составе регистрационного досье нового лекарственного средства и обосновании клинических исследований.

Методика. Был проведен структурно-функциональный и контент-анализ нормативных документов, рекомендаций основных российских, международных и зарубежных регуляторных организаций, а также научных статей, результатов оригинальных исследований и профессиональных сайтов. Предложена методологическая основа алгоритма для эксперта регуляторного органа.

Результаты. Проанализирована роль животных моделей в получении прогностических критериев для оценки возникновения нежелательных реакций у человека. Структурированы неклинические биомаркеры и выделены перспективные для совершенствования проведения неклинических исследований для обоснования проведения клинических исследований. Предложен алгоритм для создания системы поддержки принятия решения экспертом регуляторного органа.

Заключение. Актуальным является поиск объективных критериев для трансформации неклинических данных в клинические. Современные научные достижения позволяют сверять результаты неклинических исследований с результатами клинических исследований. В последние годы стала возможной деятельность по созданию и анализу базы данных о соответствии маркеров у животных для людей. Создание базы данных позволит оценивать прогностические способности животной модели для обеспечения безопасности людей. Недостаточно изучены нежелательные реакции животных, связанные с иммуногенностью лекарственных средств. В тоже время возможность сравнивать относительную иммуногенность у приматов и у людей низкая. Данное направление является актуальным и перспективным для исследований. Научная интерпретация нежелательных явлений и их влияние на общий риск применения лекарственных препаратов по сравнению с пользой в контексте клинических показаний должны быть адекватно описаны и учтены в нормативных документах. В основу создания системы поддержки принятия решения экспертом для обоснования проведения клинического исследования можно положить алгоритм, основанный на базе данных прогностических критериев результатов неклинических исследований.

Ключевые слова: экспертиза, неклинические исследования, неклиническая безопасность, биомаркер, регуляторный орган

EXPERT EVALUATION OF PROGNOSTIC CRITERIA FOR NON-CLINICAL TRIALS WHEN REGISTERING MEDICINAL PRODUCTS FOR MEDICAL USETaube A.A.^{1,2}, Romanov B. K.¹¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8, b. 2, Petrovsky Blvd., 127051, Moscow, Russia²Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14, lit. A, st. Professor Popov, 197376, Saint-Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. The aim of the work is to analyze the methodological approach to making a decision by an expert when assessing the results of CI as part of the registration dossier of a new drug and justifying clinical trials.

Methods. A content analysis of regulatory documents, recommendations of the main Russian, international and foreign regulatory organizations, as well as scientific articles, the results of original research and professional sites was carried out. As a result of the structural and functional analysis, the methodological basis of the algorithm for the expert of the regulatory body is proposed.

Results. The role of animal models in obtaining prognostic criteria for assessing the occurrence of adverse reactions in humans is analyzed. Non-clinical biomarkers are structured and promising for improving the conduct of non-clinical studies are identified to justify the conduct of clinical studies. An algorithm is proposed for creating a decision support system for an expert of a regulatory body.

Conclusion. The search for objective criteria for the transformation of non-clinical data into clinical data is urgent. Modern scientific advances make it possible to compare the results of non-clinical studies with the results of clinical studies. In recent years, it has become possible to develop and analyze a database on the correspondence of markers in animals to humans. The creation of the database will allow evaluating the predictive abilities of the animal model to ensure the safety of people. The adverse reactions of animals associated with the immunogenicity of drugs have not been sufficiently studied. At the same time, the ability to compare the relative immunogenicity in primates and humans is low. This direction is relevant and promising for research. The scientific interpretation of adverse events and their impact on the overall risk of drug use versus benefit in the context of clinical indications should be adequately described and addressed in regulatory documents. An algorithm based on a database of predictive criteria for the results of non-clinical trials can be used as the basis for creating an expert decision support system to justify the conduct of clinical trials.

Keywords: expertise, nonclinical studies, nonclinical safety, biomarkers, regulatory organization

Введение

Для разрабатываемых новых лекарственных средств (ЛС) для медицинского применения неклинические (доклинические) исследования (ДИ) являются первым этапом их дальнейшего обращения, на основании экспертизы результатов которых регуляторный орган дает разрешение на проведение дальнейших клинических исследований (КИ). Ни один из выпускаемых на рынок новых лекарственных препаратов (ЛП) не может быть выпущен без испытаний *in vivo*. Ни один анализ *in vitro* в настоящее время не может в достаточной мере обеспечить получение полных доказательных данных о метаболических и функциональных возможностях целостного организма, необходимых для выработки научно обоснованных экспертных и регуляторных решений. Например, исследования *in vitro* не могут дать ответ о распределении ксенобиотиков в тканях, степени связывания белков, видоспецифических мишенях и других фармакокинетических и фармакодинамических процессах в организме человека. Поэтому комплементарность методов *in vitro* для человеческого организма пока ограничена отдельными показателями в нормативной документации и регистрационных досье.

После успешных испытаний *in vitro* проводятся ДИ на животных. Использование животных в качестве моделей началось в начале 1800 годов, то есть гораздо позже, чем исследования на пациентах. Первыми испытуемыми были канарейки, на которых исследовалось действие оксида углерода [8].

Согласно отчету «Фармацевтические исследования и производители Америки» (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) «Biopharmaceutical Research & Development: The Process behind new Medicines». ЛП требуется в среднем не менее 10 лет, чтобы пройти путь от синтеза молекулы до государственной регистрации при средней стоимости разработки 2,6 миллиарда долларов. При этом вероятность того, что ЛП, поступающий на КИ, в конечном итоге будет одобрен, составляет менее 12 процентов. Этот «переход» биологически активной молекулы из фундаментальной науки в ранние фазы КИ является одной из центральных проблем разработки ЛП [16]. Несовершенство прогностических показателей приводит к тому, что отказы от потенциального ЛС в КИ могут превышать 90% уже после того, как ЛП тестируется *in vivo* [17].

Выбор дизайна исследования, релевантных моделей и перечня необходимых испытаний для перехода с ДИ на КИ является важным вопросом при проведении испытаний на животных [6,10]. Данные, полученные при исследовании животных, важны для оценки безопасности новых ЛП, особенно в протоколе 1-й фазы КИ, когда еще отсутствуют доказательные данные о безопасной дозе для людей [2].

Цель работы – проведение анализа методологического подхода к принятию решения экспертом при оценке результатов ДИ в составе регистрационного досье (РД) нового ЛП и обосновании КИ.

Роль эксперта регуляторного органа, принимающего решение о возможности проведения 1-й фазы КИ, состоит в том, чтобы оценить – могут ли результаты, полученные в ходе ДИ служить предикторами безопасности для людей.

Методика

Были использованы информационно аналитические и логические методы при изучении нормативных документов, рекомендаций основных российских, международных и зарубежных регуляторных организаций, а также структурно-функциональный и контент-анализ научных статей, результатов оригинальных исследований и профессиональных сайтов. В результате анализа предложена методологическая основа создания алгоритма для поддержки принятия решения экспертом регуляторного органа.

Результаты исследования и их обсуждение

Раннее выявление нежелательных реакций на ЛП. Системы фармаконадзора организаций-разработчиков и держателей регистрационных удостоверений ЛП должны обеспечить непрерывное выявление проблем с безопасностью и оценку динамики отношения пользы и рисков на всех этапах обращения ЛС. Традиционно, случаи нежелательных явлений (НЯ) начинают выявляться при проведении ДИ и КИ и далее на протяжении всего жизненного цикла ЛС. При этом, как можно более раннее выявление и оценка рисков развития НЯ до вывода ЛП на рынок на стадии ДИ позволяет своевременно отклонить бесперспективные молекулы-кандидаты и не выводить их на стадию КИ. Также возможно своевременно модифицировать молекулу для предупреждения или уменьшения частоты или тяжести НЯ, а также сократить количество непредвиденных нежелательных реакций (НР) при дальнейшем широком клиническом применении ЛП. В связи с этим оценку и прогнозирование возникновения НР у людей целесообразно проводить на стадии ДИ.

При оценке данных модуля 2 и 4 в регистрационном досье (РД) в соответствии с Решением ЕАК №78, эксперты регуляторного органа и экспертной организации должны получить исчерпывающие доказательства обоснования возможности начала КИ нового ЛС. Таким образом, встает вопрос о стандартизации прогностических критериев при оценке экспертом релевантности проведенных ДИ в РД.

Оптимизация процесса ранней разработки ЛП позволяет сократить временные и финансовые затраты, а также увеличить прогностическую точность получаемых результатов.

Исследования *in vivo*. Исследования на животных, как минимум, ставят перед исследователем следующие вопросы [3, 8]: какие виды животных использовать; какой дизайн исследования следует применить; насколько предложенный дизайн сможет предсказать эффекты у человека; можно ли заменить испытания на животных моделями *in vitro* или уменьшить количество животных; точность полученных на животных-предикторов для человеческого организма; регуляторные аспекты: каким образом представлять отчеты о результатах ДИ.

Основными видами животных при проведении ДИ являются: мыши, крысы, кролики, кошки, собаки, морские свинки, мини-свиньи, нечеловекообразные обезьяны. В результате эволюции каждый вид приспособился к определенным условиям и приобрел специфичный метаболизм, так крысы, в отличие от человека, синтезируют аскорбиновую кислоту, у них отсутствует желчный пузырь и др. Метаболизм человека и животных может сильно различаться, также довольно сложно точно экстраполировать результаты в соотношении между весом животного, человека и дозой ЛС. При разработке дизайна и подготовке к проведению исследования следует помнить о возможных различиях в требованиях каждого регуляторного органа к оформлению и соблюдению нормативных документов, а также этических принципов проведения испытаний на животных.

Другим важным вопросом является выбор прогностических критериев (биомаркеров) по которым реакции других видов можно экстраполировать на человеческий организм. Принципы детоксикации ксенобиотиков в организме животных и человека могут отличаться.

Трансформация неклинических данных в клинические. Неклинические модели являются эффективными прогностическими критериями для человека, но имеют ограничения в оценке рисков для человека. Основной причиной является отсутствие полных и тщательно отобранных реестров корреляции неклинических и клинических данных. За историю проведения испытаний на

животных накоплен большой опыт зависимости действий на разные виды животных химических и биологических молекул различных фармакологических классов. Ряд исследователей [14] достигли успехов в создании баз данных, демонстрирующих связь между фармакологическими эффектами на животных и людях.

Проводятся исследования по сбору данных из нормативных документах об исследованиях в области установления соответствия или согласованности между НР, зарегистрированными у различных видов животных и людей. Так, было изучено [7] более 3000 одобренных ЛП за 70 лет и более 1,6 млн. побочных эффектов на них. На основании исследований были выявлены более и менее прогностические виды животных, подтверждена положительная прогностическая способность многих животных моделей. Также было показано, что отсутствие НР у животных может предсказывать отсутствие неблагоприятных событий у людей, определены параметры, по которым можно согласовывать данные неклинических видов с прогнозом для человека. В результате этих исследований начато создание базы данных для определения соответствия безопасности животных и человека. В другом исследовании [7] соответствие неклинических и клинических наблюдений за безопасностью было проанализировано на данных из 3290 утвержденных ЛП, для которых было зарегистрировано 1 637 449 побочных эффектов для животных в регулирующих документах за период более 70 лет. Исследовались НЯ у пяти видов: крысы, собаки, мыши, кролики и яванские макаки, которые рассматривались как диагностические модели для развития НР у человека. Диагностический потенциал вычислялся для каждой пары НР/вид. Было установлено, что перевод многих ключевых НЯ животных на человека является прогностическим, например, удлинение интервала QT и аритмии у собак [7].

Неклинические нежелательные реакции. Неклинические проявления НР могут быть разнообразными, в частности включать синдром высвобождения цитокинов, гиперчувствительность, опосредованную иммунными комплексами. Важно оценить какие из них могут служить прогностическими триггерами. Как показано на рис. 1 неклинические НР можно разделить на иммуноопосредованные и связанные с прямой токсичностью исследуемого ЛП. В свою очередь иммуноопосредованные НР делятся на возникающие после первого введения и после нескольких введений. Реакции, возникающие после первой дозы могут иметь различные механизмы. Это может быть активация иммунной системы, приводящая к синдрому высвобождения цитокинов и/или

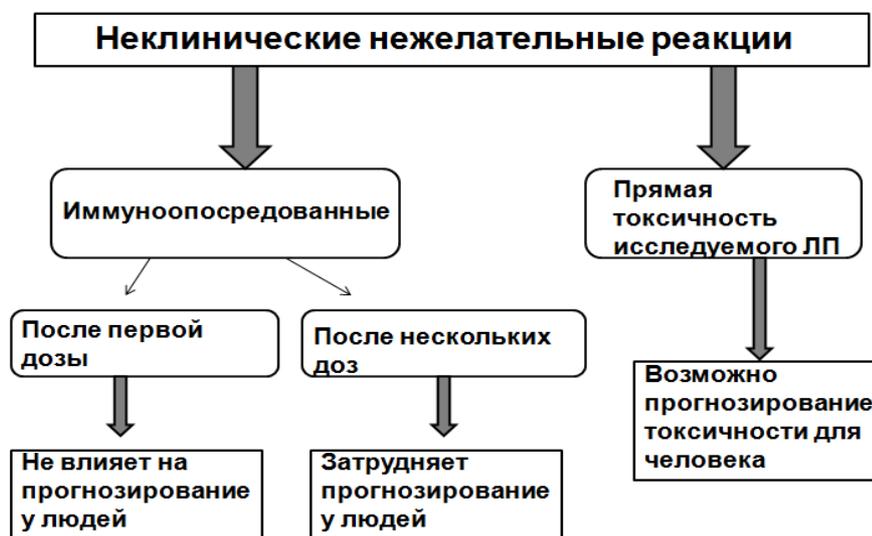


Рис. 1. Неклинические нежелательные реакции

Это может быть активация иммунной системы, приводящая к синдрому высвобождения цитокинов и/или активации комплемента с более тяжелой и неконтролируемой иммунной активацией [12], которая классифицируется FDA как «неблагоприятная иммуностимуляция» [15]. Иммунные реакции, связанные с синдромом высвобождения цитокинов или иммунным комплексом обычно не препятствуют переходу на КИ и утверждению на рынке [12]. Несколько продуктов, одобренных в США (с 2004 по 2016 гг.), имеют зарегистрированные иммуноопосредованные реакции у животных [12].

Однако инцидент с TeGenero [9], в котором исследователи, проводившие ДИ не придали значения иммуноопосредованным НР полученным в экспериментах на нечеловекообразных обезьянах, а после начала КИ у всех добровольцев I фазы КИ после первой инфузии наблюдались серьезные НР в результате возникновения иммуноопосредованной реакции – синдрома высвобождения цитокинов, показал, что прогностический потенциал таких НР нуждается в изучении.

Неклинические отсроченные реакции детерминированы выработкой антител на введенный ЛП (IgG или IgM), связывания их с ЛП с образованием иммунного комплекса. НР, опосредованные образованием иммунного комплекса у неклинических видов не считаются прогностическими по сравнению с таковыми у людей [12]. Количество вырабатываемых антител и образование иммунного комплекса у животных часто сильно варьируется внутри исследуемой группы, зависит от свойств исследуемой молекулы – иммуногенности [12]. Развитие отсроченных НР может иметь различные последствия, как для результатов исследований, так и для интерпретации данных для обоснования КИ [12].

Сложность анализа таких отсроченных НР состоит и в том, что они, как правило, возникают при длительных исследованиях, более 4 недель. Кроме того, иммунный ответ животных моделей, в том числе приматов в рамках ДИ не считается прогностическим для людей из-за видовых различий [13]. Токсикологические руководства [11] не разделяют доклинические НР прежде всего потому, что оценка того, что доклиническая НР является иммуноопосредованной, а не прямым токсическим эффектом исследуемого ЛП, остается сложной задачей и требует подхода, основанного на совокупности доказательств.

Исследования [15] материалов РД ЛП на основе моноклональных антител, зарегистрированных в Европейском Союзе, чтобы установить их относительную иммуногенность для приматов и людей, показали, что частота образования иммунных комплексов у приматов и пациентов была сопоставимой только в 59% случаев. Кроме того, тип ответа антитела к лекарственному средству был различным у приматов и людей в 59% случаев. Эти данные подтверждают, что иммуногенность не может рассматриваться в качестве прогностической при прогнозировании токсических эффектов у человека, а мешает оценке безопасности во время неклинической разработки лекарств и снижает качество данных при оценке безопасности и ограничивает прогностическую оценку для человека. Даже при наличии предикторов периферической крови, необходима статистика для окончательного определения механизма гистопатологических поражений у животных. Чтобы отличить прямые поражения, связанные с исследуемым препаратом, от иммуноопосредованных поражений, которые являются вторичными по отношению к введению исследуемого препарата, как правило, требуется иммуногистохимическая оценка.

Биомаркеры. Биомаркеры используются в программах разработки ЛС как у неклинических видов [1,3,4,6,8], так и у людей для оценки безопасности и эффективности новых соединений [1,2]. Биомаркеры могут быть информативными для определения того, являются ли реакции иммуноопосредованными или связаны с исследуемым ЛС, и существует ли потенциальный риск для людей [12].

Биомаркеры в сочетании с другими данными могут помочь исследователям и регулирующим органам дифференцировать иммуноопосредованную токсичность, которая может не иметь отношения к человеку, от прямой токсичности разрабатываемого ЛП, которая может с большей вероятностью отразиться на результатах для человека. Для сбора доказательств используют различные биомаркеры, которые можно разделить на гистологические и биомаркеры периферической крови (рис. 2).

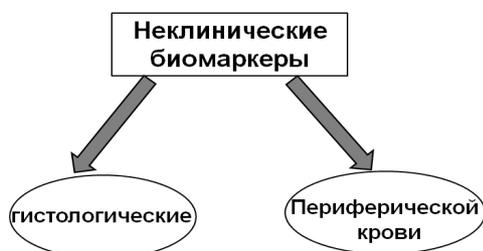


Рис. 2. Неклинические биомаркеры

Гистологические биомаркеры выявляются на основании гистологических исследований внутренних органов и тканей животных моделей, применяются на видах, у которых токсичность напрямую коррелирует с гистопатологией. При испытаниях на людях гистологическая оценка, как

правило, значительно менее доступна для исследований, а зачастую невозможна, поэтому используется клиническая оценка повреждения ткани. Биомаркеры токсичности периферической крови менее инвазивны для получения и легко позволяют осуществлять мониторинг в режиме реального времени в ходе всего исследования. Биомаркеры, характерные для нескольких видов, называются трансляционными и являются индикаторами прямого токсического действия исследуемого ЛС.

Для подтверждения прогностической ценности трансляционных биомаркеров используют клиническую валидацию [15]. В настоящее время именно такие биомаркеры применяются при разработке ЛП для обоснования начала КИ. Видоспецифичные биомаркеры, чаще всего являются реакциями иммунной системы и не учитываются при разработке ЛП, а зачастую и мешают получению объективных данных (иммуноопосредованные после первой дозы на рис. 1). Именно они подлежат более пристальному вниманию для оценки возможности получения прогностических критериев неклинических НР для прогнозирования НР человека.

На рис. 3 представлена схема возможного применения маркеров разных типов, полученных в исследованиях на животных для обоснования экспертом регуляторного органа начала КИ. Для создания алгоритма поддержки принятия решения экспертом необходимо последовательно изучить прогностический потенциал биомаркера. Изучение включает последовательные стадии: идентификация потенциального предиктора, его оценка и валидация, последующее применение в практике работы регуляторного органа.



Рис. 3. Использование биомаркера животного для обоснования КИ

Заключение

Начальная стадия проведения ДИ носит исследовательский характер и трудно поддается стандартизации. Эксперт нуждается в четких регуляторных алгоритмах, помогающих в принятии им решений для обоснования начала КИ. Крайне важно, чтобы биомаркеры безопасности являлись надежными предикторами для оценки принятия решений по безопасности для людей. Дизайн программы ДИ должен быть четко выстроен и научно аргументирован. Научно обоснован подход к выбору биомаркеров и анализу полученных данных. Только в таком случае можно делать выводы о безопасности исследуемого ЛП и соотношении польза – риск для человека.

Актуальным является поиск объективных критериев для трансформации неклинических данных в клинические. Современные научные достижения позволяют сверять результаты ДИ с получаемым в ходе КИ. В последние годы стала возможной деятельность по созданию и анализу базы данных о соответствии маркеров у животных для людей. НР, связанные с токсическим действием ЛП и патологические процессы, связанные с самим заболеванием, могут иметь сходные механизмы или затрагивать одни органы мишени, например, почечная или печеночная токсичность. Создание базы данных позволит оценивать прогностические способности животной модели для обеспечения безопасности людей. Среди неклинических НЯ малоизученными и потому наиболее перспективными являются иммуноопосредованные НЯ. Данное направление является актуальным и перспективным для исследований.

Любые ДИ фармакологии, фармакокинетики и токсичности, должны проводиться на научной основе, принимая во внимание надежность результатов исследований на животных при прогнозировании потенциальной безопасности при клиническом использовании и временную взаимосвязь у разных видов животных с человеком. Научная интерпретация НЯ и их влияние на общий риск применения ЛП по сравнению с пользой ЛП в контексте клинических показаний должны быть адекватно описаны и учтены в нормативных документах. В основу создания системы поддержки принятия решения экспертом для обоснования проведения КИ можно положить алгоритм, основанный на базе данных прогностических критериев результатов ДИ.

Литература (references)

1. Голобоков Г.С., Цветков В.В., Токин И.И. и др. Диагностические прогностические лабораторные критерии развития сепсиса при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11, №2. – С. 53-62. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-53-62> [Golobokov G.S., Cvetkov V.V., Tokin I.I. i dr. *Zhurnal infektologii*. Journal of Infectology. – 2019. – V.11, N2. – P. 53-62. (in Russian)]
2. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И. и др. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2017. – Т.62, №1. – С. 52-59. [Don E.S., Tarasov A.V., Jepshtejn O.I. i dr. *Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika*. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2017. – V.62, N1. – P. 52-59. (in Russian)]
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Т. 1. М: Гриф и К, 2012. – 944 с. [*Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines. V.1. – М: Grif i K, 2012. – 944 p. (in Russian)]
4. Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Гуськова Т.А. и др. Биологические маркеры и морфогенез острого почечного повреждения при отравлении крыс дихлорэтаном // Токсикологический вестник. – 2020. – Т.160, №1. – С. 20-26. [Sivak K.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Gus'kova T.A. i dr. *Toksikologicheskij vestnik*. Toxicological Review. 2020. – V.160, N1. – P. 20-26. (In Russian)] <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-1-20-26>
5. Сорокина А.В., Алексеева А.В., Еремина Н.В. и др. Опыт проведения клинико-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 2: биохимические и патоморфологические исследования) // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т.9, №4. – С.272-279. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-272-279> [Sorokina A.V., Alekseeva S.V., Eremina N.V. i dr. *Vedomosti nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija*. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2019. – V.9, N4. – P. 272-279. (in Russian)]
6. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В. и др. Ультраструктурные изменения аэрогематического барьера крыс при острой интоксикации продуктами пиролиза фторопласта // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т.169, №2. – С. 235-241. [Tolkach P.G., Basharin V.A., Chepur S.V. i dr. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – V.169, N2. – P.235-241. (in Russian)]
7. Clark M., Hartmann T.S. A big data approach to the concordance of the toxicity of pharmaceuticals in animals and humans // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2018. – V. 96. – P. 94-105.
8. Edward J. Calabrese Principles of Animal Extrapolation. – Boca Raton: CRC Press. – 2017. – 616 p.
9. Horvath C.J., N. Milton M.N. The TeGenero Incident and the Duff Report Conclusions: A Series of Unfortunate Events or an Avoidable Event? // *Toxicologic Pathology*. 2009. – V.37, N3. – P. 372-383.
10. Karbowski C., Goldstein R., Frank B. et al. Nonclinical Safety Assessment of AMG 553, an Investigational Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia // *Toxicological Sciences*. – 2020. – P.177, N1. – P. 94-107.
11. Kerlin R., Bolon B., Burkhardt J. et al. Scientific and Regulatory Policy Committee: Recommended ("Best") Practices for Determining, Communicating, and Using Adverse Effect Data from Nonclinical Studies // *Toxicologic Pathology*. – 2016. – V.44, N2. – P. 147-162.
12. Mease K.M., Kimzey A.L., Lansita J.A. Biomarkers for nonclinical infusion reactions in marketed biotherapeutics and considerations for study design // *Current Opinion in Toxicology*. – 2017. – N4. – P. 1-15.
13. Meer P.J., Kooijman M., Brinks V. et al. Immunogenicity of mAbs in non-human primates during nonclinical safety assessment // *mAbs*. – 2013. – V.5, N5. – P. 810-816.
14. Monticello T.M., Jones T.W., Dambach D.M. et al. Current nonclinical testing paradigm enables safe entry to First-In-Human clinical trials: The IQ consortium nonclinical to clinical translational database // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2017. – V.334. – P. 100-109.

15. Sauer J-M, Porter A.C. The regulatory acceptance of translational safety biomarkers // *Current Opinion in Toxicology*. – 2020. – V.23–24. – P. 80-86.
16. Yang X., Byrne Y.W.R , Schneider G. at al. Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery // *Chemical Reviews*. – 2019. – P.119, N18. – P. 10520-10594.
17. Zhavoronkov A. Artificial Intelligence for Drug Discovery, Biomarker Development, and Generation of Novel Chemistry // *Molecular Pharmaceutics*. – 2018. – P.15, N10. – P. 4311–4313.

Информация об авторах

Таубэ Александра Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник ЦКиП НИР ФГБОУ ВО «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. E-mail: taubeaa@expmed.ru

Романов Борис Константинович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора ЦКиП НИР ФГБОУ ВО «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. E-mail: Romanov@expmed.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.