

УТВЕРЖДЕНО
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

**РУКОВОДСТВО
по подбору дозы лекарственных препаратов**

I. Данные о зависимости «доза – эффект»
для обоснования регистрации лекарственных препаратов

1. Назначение сведений о зависимости «доза – эффект»

1. Для безопасного и эффективного применения лекарственного препарата у отдельных пациентов, необходимо знать зависимость между дозой, концентрацией лекарственного препарата в крови и клиническим эффектом (эффективностью и нежелательными реакциями). Эти сведения способствуют определению соответствующей начальной дозы, наилучшему способу ее коррекции у отдельного пациента и определению дозы, превышение которой не приведет к дополнительной пользе или приведет к неприемлемым нежелательным реакциям. Данные о зависимости «доза – концентрация», «концентрация – эффект» и (или) «доза – эффект» используются для составления рекомендаций по дозированию и применению в информации о лекарственном препарате. Кроме того, знание зависимости «доза – эффект» может служить рациональным подходом к глобальной разработке лекарственного препарата, позволяя

уполномоченным органам выносить решение о регистрации на основании общей базы данных.

2. Анализ регистрации лекарственных препаратов за прошлые годы показывает, что нередко лекарственные препараты регистрировались в дозах, которые позже признавались избыточными (т. е. в дозах, превышавших плато кривой «доза – эффект» по желаемому эффекту), являясь в некоторых случаях причиной нежелательных реакций (например, гипокалиемии и иных метаболических нарушений, обусловленных применением тиазидоподобных диуретиков при артериальной гипертензии). Случаи регистрации лекарственных препаратов с такими дозами сократились, когда фармацевтические производители начали пытаться определять наименьшую дозу, оказывающую явный положительный эффект, или максимальную дозу, превышение которой не приводит к дополнительной пользе, однако до настоящего времени отсутствовали национальные рекомендации государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) по планированию исследований для точного определения таких доз. Более того, согласно последним научным данным, концепции минимальной эффективной дозы и максимальной полезной дозы не полностью учитывают индивидуальные различия и не позволяют сравнить желательные эффекты и нежелательные реакции, возникающие при различных дозах. При любой дозе в разном соотношении возникают желательные эффекты и нежелательные реакции, при этом не всегда удается выявить оптимальную для всех пациентов дозу.

2. Использование сведений о зависимости «доза – эффект» при выборе доз

3. Наиболее ценным при выборе стартовой дозы является знание формы и расположения популяционной (групповой) средней кривой «доза – эффект» для желательных эффектов и нежелательных реакций. При выборе дозы необходимо руководствоваться указанными выше сведениями и решением об относительной важности желательных фармакологических (терапевтических) эффектов и нежелательных реакций. Например, если диапазоны доз желательных эффектов и нежелательных реакций лекарственного препарата достаточно отстоят друг от друга, или быстро прогрессирующее заболевание требует немедленного начала эффективной терапии, целесообразно назначать относительно высокие начальные дозы (расположенные на плато кривой «доза – эффект» эффективности или близко к нему). Вместе с тем, если диапазоны доз желательных эффектов и нежелательных реакций лекарственного препарата различаются несущественно, то применение высокой начальной дозы не рекомендуется. В таких случаях наилучшим вариантом является применение наиболее низкой дозы, вызывающей клинически значимый эффект у части пациентов, с последующим постепенным повышением дозы до хорошо переносимой. На выбор начальной дозы также может оказывать влияние потенциальная межиндивидуальная вариабельность фармакодинамических эффектов при определенной концентрации лекарственного препарата в крови или ожидаемые межиндивидуальные фармакокинетические различия, которые могут быть обусловлены нелинейной кинетикой, метаболическим полиморфизмом или высокой вероятностью возникновения фармакокинетических лекарственных взаимодействий. В таких случаях назначение более низкой начальной

дозы позволяет защитить пациентов, у которых концентрация лекарственного препарата в крови достигает высоких значений. Высока вероятность того, что руководствуясь различным пониманием отношения польза-риск, разные врачи и даже разные уполномоченные органы государств-членов на основании одних и тех же данных выберут разные начальные дозы, способы ее подбора и максимальные рекомендуемые дозы для указания в информации о лекарственном препарате. Достоверные данные о зависимости «доза – эффект» позволяют избежать таких ситуаций и позволяют принимать одинаковые решения о выборе режима дозирования лекарственного препарата.

4. При коррекции дозы у отдельного пациента по результатам полученного ответа на начальную дозу, наиболее ценными сведениями являются формы индивидуальных кривых «доза – эффект», которые, как правило, не тождественны популяционной (групповой) средней кривой «доза – эффект». В связи с этим дизайны исследований, позволяющие определить индивидуальные кривые «доза – эффект», могут служить источником ценных данных при подборе дозы, однако опыт использования таких дизайнов и анализа результатов таких исследований ограничен.

5. При использовании сведений о зависимости «доза – эффект» необходимо выявить (насколько это возможно) факторы, влекущие за собой различия в фармакокинетике лекарственных препаратов между различными субъектами, включая демографические факторы (например, возраст, пол, раса), сопутствующие заболевания (например, почечная или печеночная недостаточность), диета, сопутствующая терапия или индивидуальные особенности (например, масса тела,

телосложение, применение иных лекарственных препаратов, метаболические различия).

3. Использование данных о зависимости «концентрация – эффект»

6. Если безопасное и эффективное применение лекарственного препарата возможно только при наблюдении за его концентрацией в крови, то ценность сведений о зависимости «концентрация – эффект» очевидна. В остальных случаях определение зависимости «концентрация – эффект», как правило, не требуется, однако такие данные представляют ценность для определения величины клинических последствий:

а) обусловленных фармакокинетическими различиями, в частности, вследствие сопутствующих заболеваний (например, почечной недостаточности) или лекарственных взаимодействий, или

б) в целях оценки влияния измененной фармакокинетики, обусловленной новой лекарственной формой (например, лекарственные препараты с пролонгированным высвобождением) или новыми режимами дозирования без представления дополнительных клинических данных, если это допускается уполномоченным органом.

7. Проспективные рандомизированные исследования зависимости «концентрация – эффект» играют ключевую роль при определении терапевтического «окна», требующего мониторинга концентрации, а также представляют ценность при высокой фармакокинетической вариабельности между пациентами. В этом случае определение зависимости «концентрация – эффект», возможно в рамках проспективного исследования на меньшем числе субъектов, чем

требуется при определении зависимости «доза – эффект» в стандартном исследовании «доза – эффект».

8. Следует отметить, что сбор данных о зависимости «доза – эффект» не влечет за собой необходимого мониторинга терапевтической концентрации лекарственного препарата в крови для его правильного применения. Зависимость «концентрация – эффект» поддается преобразованию в зависимость «доза – эффект». Если зависимость между концентрацией и наблюдаемыми явлениями (например, желательным эффектом или нежелательной реакцией) установлена, подбор дозы можно проводить по ответу пациента без дальнейшей необходимости мониторинга его концентрации в крови. Данные о зависимости «концентрация – эффект» также позволяют подобрать дозы (основываясь на диапазоне концентраций, которые будут достигнуты при их применении), которые, вероятнее всего, приведут к удовлетворительному ответу.

4. Проблемы дизайна исследований по подбору дозы методом титрования

9. Дизайн исследования, используемый для подтверждения эффективности, основан на подборе дозы, позволяющей достичь определенной конечной точки эффективности или безопасности применения. Такие дизайны с целью подбора дозы в отсутствие подробного анализа, как правило, неинформативны для установления зависимости «доза – эффект».

10. Во многих исследованиях проявляется тенденция к самопроизвольному улучшению с течением времени, которая не всегда распознается вследствие повышенного ответа на высокие дозы или кумуляции лекарственного препарата. Все это позволяет выбирать

в качестве рекомендуемых – наивысшие дозы, использованные в исследовании, которые при этом хорошо переносились. Согласно анализу данных о регистрации лекарственных препаратов в прошлые годы, такой подход зачастую приводил к выбору дозы, которая превышала действительно необходимую дозу, приводя к повышенной частоте возникновения нежелательных реакций (например, при высоких дозах диуретиков, применявшихся при артериальной гипертензии).

11. В некоторых случаях, особенно при необходимости быстрого достижения эффекта, подход, основанный на подборе наивысшей переносимой дозы, является допустимым, и, как правило, требует минимального количества пациентов. Например, зидовудин был впервые зарегистрирован для лечения пациентов с СПИД по результатам исследований его применения в высоких дозах; впоследствии было показано, что более низкие дозы равно эффективны, но гораздо лучше переносятся. Ввиду экстренной необходимости введения первой эффективной терапии против ВИЧ отсутствие данных о зависимости «доза – эффект» было приемлемым (при условии последующего сбора дополнительных пострегистрационных данных), однако в менее срочных ситуациях проведение таких исследований обязательно.

5. Взаимодействие между зависимостью «доза – эффект» и временем

12. Выбор индивидуальной дозы лекарственного препарата на прием взаимосвязан с частотой применения этого лекарственного препарата. Если интервал дозирования по сравнению с периодом полувыведения лекарственного препарата в целом длиннее, то такой интервал необходимо подбирать, руководствуясь

фармакодинамическими соображениями. Например, допускается сравнивать длительный интервал дозирования с такой же дозой при более дробном режиме, следя, если целесообразно, за сохранением желательного фармакологического эффекта на протяжении всего интервала и нежелательными реакциями, которые могут возникнуть при максимальных концентрациях в крови. Внутри одного интервала дозирования зависимость «доза – эффект» при максимальной концентрации и по мере снижения концентрации может отличаться и зависеть от выбранного интервала дозирования.

13. В исследованиях зависимости «доза – эффект» также необходимо учитывать время. Продолжительность исследования определенной дозы должна быть достаточной, чтобы полностью проявились эффекты лекарственного препарата, независимо от того, обусловлены ли отсроченные эффекты фармакокинетическими или фармакодинамическими факторами. На зависимость «доза – эффект» может оказывать влияние время применения лекарственного препарата (утром или вечером). Зависимость «доза – эффект» на ранних этапах лечения может не совпадать с зависимостью «доза – эффект» в ходе последующей поддерживающей терапии. Эффект также может зависеть от кумулятивной дозы (а не от суточной дозы), продолжительности экспозиции (например, тахифилаксия, привыкание, гистерезис) или зависеть от времени приема лекарственного препарата по отношению к времени приема пищи.

II. Получение сведений о зависимости «доза – эффект»

1. Оценка зависимости «доза – эффект» как составная часть программы разработки лекарственного препарата

14. Оценка зависимости «доза – эффект» является неотъемлемым компонентом программы разработки лекарственного препарата. Изучение эффективности и безопасности в исследованиях, направленных на оценку указанной зависимости, обязательно. Если получение данных о зависимости «доза – эффект» включено в процесс разработки, его, как правило, осуществляют без потери времени и с минимальными дополнительными усилиями по сравнению с программой разработки, не учитывающей получение таких данных.

2. Исследования при угрожающих жизни заболеваниях

15. В определенных клинических областях разработаны различные диагностические и терапевтические подходы, которые влияют на стандартно проводимые виды исследований.

16. При изучении таких состояний, как угрожающие жизни инфекции или потенциально излечимые опухоли, при наличии эффективного лечения – плацебо-контролируемые исследования с параллельным дизайном «доза – эффект» и исследования с плацебо-контролируемым подбором дозы (высокоэффективные дизайны, используемые при изучении стенокардии, депрессии, артериальной гипертензии и т. д.) будут неприемлемы. Если в указанных клинических областях допускается значительная токсичность, для быстрого достижения наибольшего желательного эффекта назначаются относительно высокие дозы. Такой подход может привести к выбору в качестве рекомендуемых доз – дозы, которые лишат часть пациентов потенциальных желательных эффектов вследствие возникновения токсичности, требующей отмены терапии. С другой стороны, назначение низких, возможно, субэффективных доз или подбор дозы до достижения желательного эффекта может быть

неприемлемым, поскольку в таких случаях может возникнуть первичная неэффективность лечения, и возможность излечения будет безвозвратно потеряна.

17. Во всех случаях угрожающих жизни заболеваний разработчикам лекарств необходимо соотносить преимущества и недостатки различных режимов и принимать решения о наилучшем способе выбора дозы, интервала дозирования и схемы повышения дозы. Даже при наличии у пациента угрожающих жизни заболеваний высшая переносимая доза лекарственного препарата или доза, оказывающая наибольшее влияние на суррогатный маркер заболевания, не всегда будет оптимальной.

18. При изучении единственной дозы данные о концентрации лекарственного препарата в крови, которые практически во всех случаях подвержены значительной индивидуальной вариабельности вследствие фармакокинетических различий, ретроспективно могут в некоторой степени характеризовать зависимость «концентрация – эффект».

19. Изучение единственной дозы типично для крупных интервенционных исследований (например, исследование у пациентов, перенесших инфаркт миокарда), поскольку они требуют большого размера выборки. При планировании интервенционного исследования необходимо оценить потенциальные преимущества исследования нескольких доз. При представлении разработчиком лекарственного препарата соответствующего обоснования с целью упрощения исследования допускается снизить объем собираемых с каждого пациента сведений, позволяя без значительного увеличения издержек исследовать большую популяцию пациентов, которым назначались различные дозы.

3. Регуляторные аспекты неполных данных о зависимости «доза – эффект»

20. Следует принимать во внимание, что даже тщательное планирование исследований режима дозирования лекарственных препаратов не всегда может быть реализовано на практике. Возможны ситуации, когда в хорошо спланированном исследовании при оценке результатов оказывается, что использовались дозы лекарственного препарата, которые оказались слишком высокими, или настолько незначительно отличающимися между собой, что они оказываются эквивалентными (но при этом все-таки превосходят плацебо). В таком случае сохраняется вероятность, что минимальная исследованная доза все еще превосходит дозу, необходимую для проявления лекарством своего максимального эффекта. Тем не менее, приемлемое соотношение между обнаруженными желательными эффектами и нежелательными реакциями для одной из изученных доз, может сделать регистрацию приемлемой.

21. Решение о регистрации, несмотря на отсутствие исследований по подбору надлежащего диапазона доз, может быть принято, только если лекарственный препарат имеет особую значимость для лечения заболевания. В остальных случаях, при наличии исследований, в которых частично определен надлежащий диапазон доз, дальнейший подбор доз может осуществляться в пострегистрационный период.

22. Аналогичным образом поступают в отношении планирования в программах разработки лекарственного препарата изучения зависимости «доза – эффект». Регистрация лекарственного препарата на основании исследований одной единственной дозы или определенного диапазона доз (но без получения надлежащих сведений о зависимости

«доза – эффект») может допускаться, только если польза от применения такого нового лекарственного препарата для лечения или профилактики серьезного заболевания очевидна.

4. Анализ всей базы данных на предмет зависимости «доза – эффект»

23. В исследованиях, направленных на сбор данных о зависимости «доза – эффект», необходимо тщательно изучить всю базу данных на предмет таких сведений. При этом необходимо учитывать ограничения, накладываемые определенными дизайнами исследований. Например, во многих исследованиях доза титруется на повышение в целях безопасности применения лекарственного препарата. Поскольку большинство нежелательных реакций на лекарственный препарат возникает рано и может купироваться по мере продолжения лечения, может быть сделан ошибочный вывод о том, что повышенная частота нежелательных реакций возникает при меньших дозах. Аналогично, в исследованиях, в которых подбор дозы осуществляется до желаемого ответа у пациентов, те из них, которые нечувствительны к лекарственному препарату, скорее всего, будут получать более высокие дозы; это будет приводить к формированию явной, но ошибочной, кривой «доза – эффект», которая имеет перевернутый «U-образный» вид. Несмотря на перечисленные выше риски формирования неправильного вывода, необходимо проанализировать все имеющиеся клинические данные на предмет дозозависимых влияний ковариаты, используя метод многомерного анализа или иной подходящий метод, даже если по результатам анализов преимущественно выдвигаются гипотезы, а не однозначные выводы. Например, влияние обратной зависимости массы тела или клиренса

креатинина может отражать закономерность, обусловленную зависимостью «доза – эффект». Если осуществлялся фармакокинетический скрининг (получение небольшого количества измерений равновесной концентрации в крови у большинства пациентов II–III фаз исследования), или использовались другие подходы для определения концентрации лекарственного препарата в ходе исследований, можно выявить зависимость желательных эффектов и нежелательных реакций от концентрации в крови. Такая зависимость может служить убедительным подтверждением зависимости ответа от концентрации или требовать дальнейшего изучения.

III. Дизайны исследований для оценки зависимости «доза – эффект»

1. Общие положения

24. Выбор дизайна и популяции исследования в исследованиях зависимости «доза – эффект» определяется фазой разработки, изучаемыми показаниями к применению и тяжестью заболевания в целевой группе пациентов. Например, отсутствие необходимой терапии при угрожающих жизни или серьезных патологических состояниях с необратимыми исходами, может из этических соображений препятствовать проведению исследований в дозах, ниже максимально переносимых. Однородная популяция, как правило, позволяет достичь целей исследований, если каждую дозу получает небольшая группа пациентов. С другой стороны, бóльшие по численности и разнообразные популяции позволяют выявить потенциально важные ковариатные эффекты.

25. Ценные данные о зависимости «доза – эффект» удается, как правило, получить в исследованиях, специально направленных на

сравнение нескольких доз. В некоторых случаях информативно сравнение результатов двух и более контролируемых исследований, в которых изучались разные дозы (например, если сравниваемые группы были сходными), однако даже в этом случае множество различий между исследованиями, характерных для каждого из них, не позволяют использовать указанный подход.

26. В некоторых случаях также удается получить ретроспективные данные о зависимости «концентрация – эффект» по результатам данных о концентрациях, полученных из исследований, в которых изучалась одна единственная доза. Несмотря на то, что результаты этих анализов потенциально искажаются тяжестью заболевания или другими факторами пациентов, сведения могут оказаться полезными и использоваться в будущих исследованиях. Проведение исследований «доза – эффект» на ранних этапах клинической разработки способно уменьшить число неудачных исследований III фазы, ускоряя, таким образом, процесс разработки лекарственного препарата и экономя ресурсы.

27. Использование фармакокинетических данных позволяет подобрать дозы, которые обеспечивают необходимый диапазон значений зависимости «доза – эффект» и снижают или устраняют наложение разных получаемых концентраций в исследованиях зависимости «доза – эффект». Для лекарственных препаратов с высокой фармакокинетической вариабельностью рекомендуется использовать больший диапазон доз. Напротив, группы, получающие различные дозы, допускается индивидуализировать, осуществляя коррекцию по фармакокинетическим ковариатам (например, коррекцию по массе тела, безжировой массе тела или функции почек), или провести исследование с контролем концентраций.

28. С практической точки зрения надежные данные о зависимости «доза – эффект» проще получить, если эффект измеряется непрерывной или категориальной переменной, относительно быстро определяется после начала терапии и быстро исчезает после ее отмены (например, артериальное давление, анальгезия, бронходилатация). В этом случае можно воспользоваться разными дизайнами исследований, а ценные сведения удастся получить по результатам относительно небольших, простых исследований.

29. Плацебо-контролируемые дизайны с индивидуальным подбором дозы характерны для многих исследований лекарственных препаратов на раннем этапе разработки. Надлежащим образом проведенные и проанализированные исследования (количественный анализ, моделирующий и оценивающий популяционную и индивидуальную зависимости «доза – эффект») могут быть основанием для проведения более определенных параллельных исследований зависимости «доза – эффект» с фиксированной дозой или позволяют сделать вывод о зависимости «доза – эффект» сами по себе без дополнительных исследований.

30. Напротив, если конечная точка исследования или нежелательная реакция является отсроченной, устойчивой или необратимой (например, профилактика инсульта или инфаркта миокарда, профилактика бронхиальной астмы, лечение артрита с поздним началом терапевтического эффекта, выживаемость при раке, лечение депрессии), подбор и одновременная оценка эффекта, как правило, невозможны, в связи с чем, обычно требуется проведение параллельного исследования зависимости «доза – эффект».

31. Исследование зависимости «доза – эффект» в параллельных группах также позволяет не упустить эффективную дозу из-за

перевернутой U-образной (в форме зонтика или колокола) кривой «доза – эффект», когда более высокие дозы менее эффективны, чем более низкие. Например, такой эффект, возможен при изучении смешанных агонистов-антагонистов.

32. С целью обеспечения сопоставимости сравниваемых групп и минимизации потенциальных систематических ошибок со стороны пациента, исследователя и аналитика исследования, направленные на оценку зависимости «доза – эффект» или «концентрация – эффект», подлежат надлежащему контролю с рандомизацией и ослеплением (за исключением случаев, когда ослепление не требуется или невозможно). В сравниваемые группы необходимо включить достаточное число субъектов.

33. Для выявления клинически значимых различий необходимо изучить широкий диапазон доз, который реально достигается на практике и является безопасным для пациента. Это особенно важно, если фармакологические или приемлемые суррогатные конечные точки, которые служили бы основой выбора начальных доз, отсутствуют.

2. Отдельные дизайны исследований

34. Для оценки зависимости «доза – эффект» существует ряд дизайнов исследований. Эти же подходы допускается использовать для определения зависимости «концентрация – эффект». Описанные подходы доказали свою пригодность для получения достоверных сведений о зависимости «доза – эффект», несмотря на то, что приведенный здесь перечень подходов не является исчерпывающим. Отдельные из перечисленных в настоящем Руководстве дизайнов методологически проработаны лучше, чем другие, однако все они могут приниматься во внимание при планировании исследований. Все эти

дизайны можно использовать в исследовании с устоявшимися клиническими конечными точками или суррогатными конечными точками.

Параллельный дизайн «доза – эффект»

35. Рандомизация на несколько групп, применяющих фиксированные дозы (рандомизированное параллельное исследование зависимости «доза – эффект») является простым и широко применяемым методом. В рамках данного дизайна фиксированная доза – это окончательная или поддерживающая доза. Фиксированную дозу допускается назначить пациентам немедленно или путем постепенного подбора (по схеме принудительного подбора), если такой подход представляется более безопасным. В обоих случаях окончательную дозу необходимо применять в течение достаточного срока, чтобы позволить сравнить зависимость «доза – эффект».

36. Несмотря на то, что согласно методике в исследование зависимости «доза – эффект» рекомендуется включать группу плацебо, это не требуется во всех случаях: положительная величина наклона кривой зависимости «доза – эффект» даже в отсутствие группы плацебо, является подтверждением наличия эффекта лекарственного препарата. Для измерения абсолютной величины эффекта лекарственного препарата, как правило, требуется группа, принимающая плацебо (далее – группа плацебо) или принимающая иной контроль с очень низким влиянием на исследуемую конечную точку. Поскольку обнаруженное различие между исследуемыми группами и группой плацебо однозначно свидетельствует об эффективности, включение группы плацебо может позволить выполнить анализ исследования, в котором все применяемые дозы были слишком высокими и не позволили

выявить наклон кривой зависимости «доза – эффект» (при условии, что все такие высокие дозы показали свое превосходство над плацебо).

37. Способность обнаружить статистически значимое различие в парных сравнениях между дозами необязательна, если, используя все имеющиеся данные обо всех дозах, выявляется статистически значимая тенденция (восходящий наклон). Тем не менее, необходимо подтвердить, что наименьшая (наименьшие) исследованная (исследованные) доза (дозы), рекомендованная (рекомендованные) к применению, обладает (обладают) статистически и клинически значимым эффектом.

38. По результатам параллельного исследования «доза – эффект» получают групповую среднюю (популяционную среднюю) индивидуальные зависимости «доза – эффект», а не распределение или форму индивидуальных кривых «доза – эффект».

39. В конце параллельного исследования «доза – эффект» нередко обнаруживается, что все дозы были или слишком высокими (находились на плато кривой «доза – эффект»), или недостаточными. В данном случае следует при утверждении программы исследований запланировать промежуточный анализ (или использовать один из видов многоэтапных дизайнов) который способен выявить такую проблему и позволить подобрать необходимый диапазон доз.

40. В данном виде исследований, как и в случае стандартных плацебо-контролируемых исследований, целесообразно включить одну или более доз активного контроля. Включение как групп плацебо, так и групп активного контроля позволяет оценить аналитическую чувствительность, распознать неэффективный лекарственный препарат и «неэффективное» (безрезультатное) исследование.

41. Сравнение кривых зависимости «доза – эффект» исследуемого лекарственного препарата и активного контроля в рамках сравнительного исследования эффективности (безопасности), превосходит по надежности и информативности сравнение единичных доз двух лекарственных препаратов.

42. Факторное исследование является особым видом параллельного исследования зависимости «доза – эффект», проведение которого целесообразно для оценки комбинированной терапии. Оно особенно полезно, если оба компонента лекарственного препарата предназначены для получения одинакового воздействия (клинического эффекта) (например, комбинация диуретика и другого антигипертензивного средства в лекарственном препарате, предназначенном для снижения артериального давления) или если одно действующее вещество лекарственного препарата направлено на ослабление нежелательных реакций другого действующего вещества этого лекарственного препарата. Указанные исследования могут подтверждать эффективность комбинации и отдельных компонентов такой комбинации (вклад каждого компонента), а также, позволить получить сведения об эффективности и безопасности применения каждого из компонентов лекарственного препарата по отдельности и в комбинации.

43. При проведении факторного исследования используют параллельный дизайн с фиксированными дозами, в котором изучается диапазон доз отдельных лекарственных препаратов и некоторые (или все возможные) их комбинации.

44. Для различения отдельных вариантов (наблюдений) друг от друга в парных сравнениях большой размер выборки не требуется, поскольку

все данные допускается использовать для получения сведений. В связи с этим допустимо ограничиться умеренным размером выборки.

45. Дозы и комбинации, которые одобряются уполномоченными органами (экспертными организациями) в рамках регистрации лекарственного препарата не ограничиваются исключительно изученными дозами и комбинациями и могут при представлении соответствующего обоснования включать все дозы и комбинации, являющиеся промежуточными по отношению к изученным дозам и комбинациям. Однако при выборе доз не следует полагаться исключительно на анализ поверхности отклика для зависимости «доза – эффект». Если используемые в исследовании дозы ниже установленных эффективных доз отдельного лекарственного препарата, то при использовании доз из нижней границы диапазона дозирования, как правило, необходимо подтвердить, что такие дозы будут превосходить по эффекту плацебо в парных сравнениях. Один из способов, позволяющих подтвердить это в рамках факторного исследования, состоит в незначительном увеличении численности группы с комбинацией низших доз и группы плацебо по сравнению с другими группами; также можно провести отдельное исследование комбинации низших доз. При использовании доз из верхней границы диапазона доз, может потребоваться подтвердить вклад каждого компонента лекарственного препарата в его совокупный эффект.

Перекрестный дизайн «доза – эффект»

46. Рандомизированное множественное перекрестное исследование разных доз будет успешным, если эффект лекарственного препарата проявляется быстро, а пациенты возвращаются в исходное состояние сразу после прекращения терапии, при этом эффекты не

являются необратимыми (выздоровление, смерть), а заболевание имеет достаточно стабильное течение. Такой дизайн имеет недостатки всех перекрестных исследований: если в исследуемых группах много выбываний, могут возникнуть аналитические сложности; а также часто возникают проблемы эффекта переноса (более длительные периоды лечения могут минимизировать указанную проблему), сопоставимости исходных показателей по окончании первого периода и взаимодействии «период – лекарственный препарат». Продолжительность исследования можно сократить, используя подходы, согласно которым не все пациенты получают каждую исследуемую дозу (например, дизайны с сбалансированными неполными блоками).

47. Преимуществом дизайна является то, что каждый субъект получает несколько разных доз, что позволяет оценить распределение индивидуальных кривых «доза – эффект», а также среднюю популяционную кривую, для чего, по сравнению с параллельным дизайном, требуется меньшее число пациентов. К тому же, в противоположность дизайнам по подбору доз, доза и время не искажаются, а эффекты переноса лучше подвергаются контролю.

Принудительный подбор доз

48. В исследовании с принудительным подбором доз всем пациентам последовательно назначают возрастающие дозы. Исследование с принудительным подбором доз по своей методике и ограничениям похоже на рандомизированное множественное перекрестное исследование зависимости «доза – эффект» за исключением того, что дозы назначаются упорядоченно, а не случайно.

49. Если большинство пациентов успевают получить все дозы и исследование включает группу плацебо, то исследование

с принудительным подбором доз позволяет провести ряд сравнений всей рандомизированной группы, получавшей несколько доз, с группой плацебо – аналогично параллельному исследованию с фиксированными дозами. Основным недостатком такого дизайна является неспособность различить эффект повышения дозы от эффекта увеличения продолжительности терапии или кумулятивного эффекта лекарственного препарата. Такой дизайн будет неудовлетворительным, если эффект является отсроченным при условии, что каждая доза не исследуется длительно. Даже если эффект наступает быстро (согласно ретроспективным данным), такой дизайн дает мало сведений о нежелательных реакциях, многие из которых зависят от времени.

50. Тенденция к самопроизвольному улучшению состояния пациента без влияния лекарственного препарата, проявляющаяся достаточно часто, распознается с помощью группы плацебо. Однако эта проблема в целом характерна для данного дизайна исследований, поскольку с течением времени более высокие дозы вызывают нарастание эффекта все в меньшей и меньшей степени. Использование такого дизайна способно в первом приближении дать надежные данные как по популяционной средней зависимости «доза – эффект», так и по распределению индивидуальных зависимостей «доза – эффект» при условии, что кумуляция (зависимая от времени) эффекта лекарственного препарата минимальна, а число выбываний невелико.

51. По сравнению с параллельным исследованием зависимости «доза – эффект» такой дизайн требует меньшего числа пациентов и при увеличении его продолжительности может использоваться для изучения широкого диапазона доз, что позволяет рекомендовать его выбор при планировании первого исследования. При использовании параллельной группы плацебо такой дизайн способен четко подтвердить наличие

эффективности и быть приемлемым при выборе доз для параллельного исследования зависимости «доза – эффект».

Выборочный подбор доз
(плацебо-контролируемый подбор доз до конечной точки)

52. При дизайне с выборочным подбором доз такой подбор доз осуществляется до тех пор, пока не будут достигнуты хорошо описанные благоприятные или неблагоприятные эффекты, определенные правилами дозирования, указанными в протоколе. Этот подход наиболее применим, если эффект проявляется достаточно быстро и не является необратимым явлением (например, инсульт или летальный исход).

53. Первичный анализ таких исследований, например, сравнение эффектов в подгруппах пациентов, подбор доз в которых осуществлялся до различных величин, нередко дает ошибочную перевернутую U – образную кривую, поскольку подбор до высоких доз продолжается только у лиц, у которых эффект лекарственного препарата проявляется слабо. Однако более сложные статистические аналитические подходы, учитывающие эту проблему с помощью моделирования, а также оценки популяционной и индивидуальных зависимостей «доза – эффект», позволяют получить надежные данные о зависимости «доза – эффект».

54. В настоящее время получено недостаточно убедительных данных об изучении зависимости «доза – эффект» указанным способом. Для учета спонтанных изменений, рабочих гипотез исследователя при планировании эксперимента и т. д. в указанный дизайн необходимо включать группу плацебо. Подобно другим дизайнам, в которых один и тот же пациент получает разные дозы лекарственного препарата, по сравнению с параллельным исследованием с фиксированными дозами,

этот дизайн также требует меньшего числа пациентов при той же статистической мощности исследования и позволяет получить данные как о популяционной средней, так и индивидуальных зависимостях «доза – эффект».

55. Этот дизайн подвержен риску искажения эффектов времени и дозы, с помощью него особенно сложно определить зависимость «доза – эффект» нежелательных реакций. Подобно дизайну с принудительным подбором доз его используют для изучения широкого диапазона доз, а при включении группы плацебо, он позволяет четко подтвердить наличие эффективности. Указанный дизайн, представляет ценность в качестве раннего исследования для выявления доз, которые будут впоследствии изучаться в параллельном исследовании.

IV. Общие методические указания по дизайнам исследования

56. Данные о зависимости «доза – эффект» следует представлять для всех новых химических соединений, выпускаемых на рынок. Эти данные необходимо получать по результатам продуманных, научно обоснованных исследований, при этом надежные данные можно получить с помощью различных дизайнов. В исследованиях необходимо предусмотреть соответствующий контроль, использовать приемлемые подходы минимизации систематических ошибок. Помимо проведения прицельных исследований «доза – эффект», необходимо изучить всю имеющуюся базу данных на предмет данных о зависимости «доза – эффект».

57. Спонсор исследований обязан использовать полученные по результатам соответствующих исследований и анализов всей имеющейся базы данных сведения в следующих целях:

а) установления обоснованной стартовой дозы, в идеале скорректированной (или твердой уверенности в отсутствии необходимости коррекции) по физическим параметрам пациента, полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, одновременно применяемым лекарственным препаратам, отражающей всесторонние знания о фармакокинетической и фармакодинамической вариабельности. В зависимости от обстоятельств (заболевание, токсичность лекарства) стартовая доза может находиться в диапазоне от низкой дозы с некоторым благоприятным эффектом до дозы, проявляющей (почти) полный эффект;

б) установления приемлемых мер по подбору дозы (под контролем эффекта) и интервала их осуществления с надлежащим учетом характеристик пациента. Такие меры должны основываться либо на форме типичных индивидуальных кривых «доза – эффект» (как для желательных эффектов и нежелательных реакций) – при наличии индивидуальных данных о зависимости «доза – эффект», а в их отсутствие – на форме популяционной (групповой) средней зависимости «доза – эффект» и времени, необходимом для обнаружения изменений таких эффектов. Следует отметить, что методология получения популяционной (групповой) средней зависимости «доза – эффект» в настоящее время разработана лучше методологии определения индивидуальных зависимостей «доза – эффект».

в) установления дозы или желательного эффекта (нежелательной реакции), по достижении которого дальнейший подбор дозы необходимо прекратить вследствие отсутствия пользы от повышения дозы или неприемлемого повышения частоты нежелательных реакций.

58. Исследования по установлению диапазона доз или зависимости «концентрация – эффект» целесообразно проводить на ранних этапах

разработки, а также на поздних этапах разработки во избежание неудачных исследований III фазы или получения базы данных, которая преимущественно состоит из данных о неэффективных или чрезмерно высоких дозах. В зависимости от этапов разработки лекарственного препарата конечные точки исследований могут различаться. Например, при изучении лекарственного препарата для лечения сердечной недостаточности сначала допускается использовать фармакодинамическую конечную точку (например, сердечный выброс, давление заклинивания), затем – промежуточную конечную точку (например, переносимость физической нагрузки, симптоматику), а смертность или необратимая инвалидность могут служить окончательной оценкой (выживаемость, новый инфаркт миокарда). В этом случае зависимость «доза – эффект» для указанных конечных точек будет различной. Выбор конечных точек, который необходимо будет изучить с целью получения регистрации, будет зависеть от конкретной ситуации.

59. Широко используемым, успешным и приемлемым дизайном (но не единственным, направленным на получение данных о популяционной средней зависимости «доза – эффект») является параллельное рандомизированное исследование «доза – эффект» с тремя или более дозами, одна из которых может быть нулевой (плацебо). По результатам такого исследования, если дозы подобраны правильно, можно установить отношение между дозой лекарственного препарата (или его концентрацией) и клинически желательными эффектами или нежелательными реакциями.

60. Необходимо изучить несколько доз (не менее двух), не считая плацебо, однако следует проводить исследование по возможности большего числа доз. Сравнение одной дозы с плацебо

позволяет протестировать нулевую гипотезу об отсутствии различий между лекарственным препаратом и плацебо, такое исследование не позволяет оценить зависимость «доза – эффект». Несмотря на полученную линейную зависимость по результатам изучения двух доз (не считая плацебо), такие сведения, в целом, недостаточно информативны. В дизайнах исследований, как правило, необходимо указывать, что их целью является установление функции зависимости «доза – эффект», а не индивидуальные парные сравнения. Если определенная точка на кривой (например, характеризующая эффективность некоторой низкой дозы) вызывает сомнение, ее необходимо изучить отдельно.

61. Данные о зависимости «доза – эффект» могут представлять сведения о желательных эффектах и нежелательных реакциях, которые позволяют одобрить определенный диапазон доз, для которого польза превышает риск. Хорошо контролируемое исследование зависимости «доза – эффект», также способно стать первичным доказательством наличия у лекарственного препарата эффективности.

62. Уполномоченные органы и разработчики должны быть принимать во внимание появление новых подходов и концепций обоснованного и хорошо документированного поискового анализа данных, в целях использования их для поиска данных о зависимости «доза – эффект», которые могут находиться в уже существующих или вновь создаваемых базах данных.

63. Уполномоченные органы также обязаны принимать к рассмотрению результаты полученные различными статистическими и фармакометрическими методами, такими как:

а) байесовский и популяционный методы;

б) моделирование и фармакокинетическо-фармакодинамические подходы.

Однако такие подходы не должны отменять требования о представлении данных о зависимости «доза – эффект» по результатам проспективного, рандомизированного клинического исследования с изучением нескольких доз.

64. По результатам апостериорного объяснительного анализа данных о зависимости «доза – эффект», проведенного на базах данных, составленных для достижения иных целей, могут быть сформулированы новые гипотезы для дальнейшего исследования зависимости «доза – эффект», но такой анализ только в редких случаях позволяет провести всестороннюю окончательную оценку зависимости «доза – эффект» для лекарственного препарата.

65. Множество аналитических методов, включая повышенную частоту использования ретроспективного популяционного анализа и новые дизайны (например, метод последовательных дизайнов) могут способствовать установлению зависимости «доза – эффект». Например, дизайны с фиксированными дозами допускается подвергнуть повторному анализу, если все множество доз выразить в мг/кг или скорректировать по функции почек, безжировой массе тела и т. д. Аналогично, определение концентрации лекарственного препарата в рамках исследования «доза – эффект» может позволить описать зависимость «концентрация – эффект». Коррекция экспозиции лекарственного препарата может быть осуществлена по результатам надежных данных о приверженности пациента к применению лекарственного препарата. Во всех указанных случаях всегда необходимо учитывать искажающие эффекты, т. е. наличие факторов, одновременно искажающих пересчитанную дозу и эффект,

концентрацию в крови и эффект, или приверженность пациента к лекарственному препарату и эффект этого лекарственного препарата и т. д.

66. Данные о зависимости «доза – эффект» необходимо проанализировать на предмет различий в подгруппах, разбитых по демографическим характеристикам, таким как возраст, пол или раса. Для этого необходимо знать о наличии фармакокинетических различий между указанными группами, например, вследствие метаболических различий, различий в телосложении или конституции и т. д.

67. Решение о регистрации принимается на основании всех имеющихся сведений о лекарственном препарате. Несмотря на необходимость наличия данных о зависимости «доза – эффект», в зависимости от вида и степени подтвержденной эффективности, допускаются недочеты в представленной базе данных, если после регистрации они будут устранены в рамках пострегистрационных исследований. В отношении эффектов в особых популяциях, данных о долгосрочном применении, потенциальных лекарственных взаимодействиях, взаимодействиях «лекарство-заболевание», необходимо представить информативные данные о зависимости «доза – эффект», но в случае большой терапевтической пользы, срочной необходимости или очень низкой частоте возникновения токсичности, требование об их предоставлении может быть отложено.
