

1

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

2

3

4

5

**РУКОВОДСТВО
по подбору дозы лекарственных препаратов**

6

7

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

8

1.1. Назначение сведений о зависимости «доза – эффект»

9

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

22

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

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

48 1.2. Использование сведений
49 о зависимости «доза – эффект» при выборе доз

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

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

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

95 5. При использовании сведений о зависимости «доза – эффект»
96 необходимо выявить (насколько это возможно) факторы, влекущие за
97 собой различия в фармакокинетике лекарственных препаратов между
98 различными субъектами, включая демографические факторы
99 (например, возраст, пол, раса), сопутствующие заболевания (например,
100 почечная или печеночная недостаточность), диета, сопутствующая
101 терапия или индивидуальные особенности (например, масса тела,
102 телосложение, применение иных лекарственных препаратов,
103 метаболические различия).

104 1.3. Использование данных
105 о зависимости «концентрация – эффект»

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

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

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

121 7. Проспективные рандомизированные исследования зависимости
122 «концентрация – эффект» играют ключевую роль при определении
123 терапевтического «окна», требующего мониторинга концентрации, а
124 также представляют ценность при высокой фармакокинетической
125 вариабельности между пациентами. В этом случае определение
126 зависимости «концентрация – эффект», возможно в рамках
127 проспективного исследования на меньшем числе субъектов, чем
128 требуется при определении зависимости «доза – эффект» в стандартном
129 исследовании «доза – эффект».

130 8. Следует отметить, что сбор данных о зависимости «доза –
131 эффект» не влечет за собой необходимого мониторинга

132 терапевтической концентрации лекарственного препарата в крови для
133 его правильного применения. Зависимость «концентрация – эффект»
134 поддается преобразованию в зависимость «доза – эффект». Если
135 зависимость между концентрацией и наблюдаемыми явлениями
136 (например, желательным эффектом или нежелательной реакцией)
137 установлена, подбор дозы можно проводить по ответу пациента без
138 дальнейшей необходимости мониторинга его концентрации в крови.
139 Данные о зависимости «концентрация – эффект» также позволяют
140 подобрать дозы (основываясь на диапазоне концентраций, которые
141 будут достигнуты при их применении), которые, вероятнее всего,
142 приведут к удовлетворительному ответу.

143 1.4. Проблемы дизайна исследований 144 по подбору дозы методом титрования

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

151 10. Во многих исследованиях проявляется тенденция к
152 самопроизвольному улучшению с течением времени, которая не всегда
153 распознается вследствие повышенного ответа на высокие дозы или
154 кумуляции лекарственного препарата. Все это позволяет выбирать в
155 качестве рекомендуемых – наивысшие дозы, использованные в
156 исследовании, которые при этом хорошо переносились. Согласно
157 анализу данных о регистрации лекарственных препаратов в прошлые
158 годы, такой подход зачастую приводил к выбору дозы, которая

159 превышала действительно необходимую дозу, приводя к повышенной
160 частоте возникновения нежелательных реакций (например, при высоких
161 дозах диуретиков, применявшихся при артериальной гипертензии).

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

175 1.5. Взаимодействие между зависимостью 176 «доза – эффект» и временем

177 12. Выбор индивидуальной дозы лекарственного препарата на
178 прием взаимосвязан с частотой применения этого лекарственного
179 препарата. Если интервал дозирования по сравнению с периодом
180 полувыведения лекарственного препарата в целом длиннее, то такой
181 интервал необходимо подбирать, руководствуясь
182 фармакодинамическими соображениями. Например, допускается
183 сравнивать длительный интервал дозирования с такой же дозой при
184 более дробном режиме, следя, если целесообразно, за сохранением
185 желательного фармакологического эффекта на протяжении всего

186 интервала и нежелательными реакциями, которые могут возникнуть при
187 максимальных концентрациях в крови. Внутри одного интервала
188 дозирования зависимость «доза – эффект» при максимальной
189 концентрации и по мере снижения концентрации может отличаться и
190 зависеть от выбранного интервала дозирования.

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

205 II. Получение сведений о зависимости «доза – эффект»

206 2.1. Оценка зависимости «доза – эффект» как составная часть 207 программы разработки лекарственного препарата

208 14. Оценка зависимости «доза – эффект» является неотъемлемым
209 компонентом программы разработки лекарственного препарата.
210 Изучение эффективности и безопасности в исследованиях,
211 направленных на оценку указанной зависимости, обязательно. Если
212 получение данных о зависимости «доза – эффект» включено в процесс

213 разработки, его, как правило, осуществляют без потери времени и с
214 минимальными дополнительными усилиями по сравнению с
215 программой разработки, не учитывающей получение таких данных.

216 2.2. Исследования при угрожающих жизни заболеваниях

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

220 16. При изучении таких состояний, как угрожающие жизни
221 инфекции или потенциально излечимые опухоли, при наличии
222 эффективного лечения – плацебо-контролируемые исследования с
223 параллельным дизайном «доза – эффект» и исследования с плацебо-
224 контролируемым подбором дозы (высокоэффективные дизайны,
225 используемые при изучении стенокардии, депрессии, артериальной
226 гипертензии и т. д.) будут неприемлемы. Если в указанных
227 клинических областях допускается значительная токсичность, для
228 быстрого достижения наибольшего желательного эффекта назначаются
229 относительно высокие дозы. Такой подход может привести к выбору
230 в качестве рекомендуемых доз – дозы, которые лишат часть
231 пациентов потенциальных желательных эффектов вследствие
232 возникновения токсичности, требующей отмены терапии. С другой
233 стороны, назначение низких, возможно, субэффективных доз или
234 подбор дозы до достижения желательного эффекта может быть
235 неприемлемым, поскольку в таких случаях может возникнуть первичная
236 неэффективность лечения, и возможность излечения будет безвозвратно
237 потеряна.

238 17. Во всех случаях угрожающих жизни заболеваний
239 разработчикам лекарств необходимо соотносить преимущества и

240 недостатки различных режимов и принимать решения о наилучшем
241 способе выбора дозы, интервала дозирования и схемы повышения дозы.
242 Даже при наличии у пациента угрожающих жизни заболеваний
243 высшая переносимая доза лекарственного препарата или доза,
244 оказывающая наибольшее влияние на суррогатный маркер заболевания,
245 не всегда будет оптимальной.

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

252 19. Изучение единственной дозы типично для крупных
253 интервенционных исследований (например, исследование у пациентов,
254 перенесших инфаркт миокарда), поскольку они требуют большого
255 размера выборки. При планировании интервенционного исследования
256 необходимо оценить потенциальные преимущества исследования
257 нескольких доз. В некоторых случаях с целью упрощения
258 исследования допускается снизить объем собираемых с каждого
259 пациента сведений, позволяя без значительного увеличения издержек
260 исследовать бóльшую популяцию пациентов, которым назначались
261 различные дозы.

262 2.3. Регуляторные аспекты неполных данных 263 о зависимости «доза – эффект»

264 20. Следует принимать во внимание, что даже тщательное
265 планирование исследований режима дозирования лекарственных
266 препаратов не всегда может быть реализовано на практике. Возможны

267 ситуации, когда в хорошо спланированном исследовании при оценке
268 результатов оказывается, что использовались дозы лекарственного
269 препарата, которые оказались слишком высокими, или настолько
270 незначительно отличающимися между собой, что они оказываются
271 эквивалентными (но при этом все-таки превосходят плацебо). В таком
272 случае сохраняется вероятность, что минимальная исследованная
273 доза все еще превосходит дозу, необходимую для проявления
274 лекарством своего максимального эффекта. Тем не менее, приемлемое
275 соотношение между обнаруженными желательными эффектами и
276 нежелательными реакциями для одной из изученных доз, может сделать
277 регистрацию приемлемой.

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

285 22. Аналогичным образом поступают в отношении планирования в
286 программах разработки лекарственного препарата изучения
287 зависимости «доза – эффект». Регистрация лекарственного препарата на
288 основании исследований одной единственной дозы или определенного
289 диапазона доз (но без получения надлежащих сведений о зависимости
290 «доза – эффект») может допускаться, только если польза от применения
291 такого нового лекарственного препарата для лечения или профилактики
292 серьезного заболевания очевидна.

293 2.4. Анализ всей базы данных на предмет
294 зависимости «доза – эффект»

295 23. В исследованиях, направленных на сбор данных о зависимости
296 «доза – эффект», необходимо тщательно изучить всю базу данных на
297 предмет таких сведений. При этом необходимо учитывать ограничения,
298 накладываемые определенными дизайнами исследований. Например, во
299 многих исследованиях доза титруется на повышение в целях
300 безопасности применения лекарственного препарата. Поскольку
301 большинство нежелательных реакций на лекарственный препарат
302 возникает рано и может купироваться по мере продолжения лечения,
303 может быть сделан ошибочный вывод о том, что повышенная частота
304 нежелательных реакций возникает при меньших дозах. Аналогично, в
305 исследованиях, в которых подбор дозы осуществляется до желаемого
306 ответа у пациентов, те из них, которые нечувствительны к
307 лекарственному препарату, скорее всего, будут получать более высокие
308 дозы; это будет приводить к формированию явной, но ошибочной,
309 кривой «доза – эффект», которая имеет перевернутый «U-образный»
310 вид. Несмотря на перечисленные выше риски формирования
311 неправильного вывода, необходимо проанализировать все имеющиеся
312 клинические данные на предмет дозозависимых влияний ковариаты,
313 используя метод многомерного анализа или иной подходящий метод,
314 даже если по результатам анализов преимущественно выдвигаются
315 гипотезы, а не однозначные выводы. Например, влияние обратной
316 зависимости массы тела или клиренса креатинина может отражать
317 закономерность, обусловленную зависимостью «доза – эффект». Если
318 осуществлялся фармакокинетический скрининг (получение небольшого
319 количества измерений равновесной концентрации в крови у
320 большинства пациентов II–III фаз исследования), или использовались

321 другие подходы для определения концентрации лекарственного
322 препарата в ходе исследований, можно выявить зависимость
323 желательных эффектов и нежелательных реакций от концентрации в
324 крови. Такая зависимость может служить убедительным
325 подтверждением зависимости ответа от концентрации или требовать
326 дальнейшего изучения.

327 III. Дизайны исследований 328 для оценки зависимости «доза – эффект»

329 3.1. Общие положения

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

342 25. Ценные данные о зависимости «доза – эффект» удается, как
343 правило, получить в исследованиях, специально направленных на
344 сравнение нескольких доз. В некоторых случаях информативно
345 сравнение результатов двух и более контролируемых исследований, в
346 которых изучались разные дозы (например, если сравниваемые группы
347 были сходными), однако даже в этом случае множество различий между

348 исследованиями, характерных для каждого из них, не позволяют
349 использовать указанный подход.

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

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

372 28. С практической точки зрения надежные данные о зависимости
373 «доза – эффект» проще получить, если эффект измеряется непрерывной
374 или категориальной переменной, относительно быстро определяется
375 после начала терапии и быстро исчезает после ее отмены (например,

376 артериальное давление, анальгезия, бронходилатация). В этом случае
377 можно воспользоваться разными дизайнами исследований, а ценные
378 сведения удастся получить по результатам относительно небольших,
379 простых исследований.

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

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

398 31. Исследование зависимости «доза – эффект» в параллельных
399 группах также позволяет не упустить эффективную дозу из-за
400 перевернутой U-образной (в форме зонтика или колокола) кривой «доза –
401 эффект», когда более высокие дозы менее эффективны, чем более
402 низкие. Например, такой эффект, возможен при изучении смешанных
403 агонистов-антагонистов.

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

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

417 3.2. Отдельные дизайны исследований

418 34. Для оценки зависимости «доза – эффект» существует ряд
419 дизайнов исследований. Эти же подходы допускается использовать для
420 определения зависимости «концентрация – эффект». Описанные
421 подходы доказали свою пригодность для получения достоверных
422 сведений о зависимости «доза – эффект», несмотря на то, что
423 приведенный здесь перечень подходов не является исчерпывающим.
424 Отдельные из перечисленных в настоящем Руководстве дизайнов
425 методологически проработаны лучше, чем другие, однако все они могут
426 приниматься во внимание при планировании исследований. Все эти
427 дизайны можно использовать в исследовании с устоявшимися
428 клиническими конечными точками или суррогатными конечными
429 точками.

430 3.2.1. Параллельный дизайн «доза – эффект»

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

441 36. Несмотря на то, что согласно методике в исследование
442 зависимости «доза – эффект» рекомендуется включать группу плацебо,
443 это не требуется во всех случаях: положительная величина наклона
444 кривой зависимости «доза – эффект» даже в отсутствие группы плацебо,
445 является подтверждением наличия эффекта лекарственного препарата.
446 Для измерения абсолютной величины эффекта лекарственного
447 препарата, как правило, требуется группа, принимающая плацебо (далее
448 – группа плацебо) или принимающая иной контроль с очень низким
449 влиянием на исследуемую конечную точку. Поскольку обнаруженное
450 различие между исследуемыми группами и группой плацебо
451 однозначно свидетельствует об эффективности, включение группы
452 плацебо может позволить выполнить анализ исследования, в котором
453 все применяемые дозы были слишком высокими и не позволили
454 выявить наклон кривой зависимости «доза – эффект» (при условии, что
455 все из таких высоких доз показали свое превосходство над плацебо).

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

464 38. По результатам параллельного исследования «доза – эффект»
465 получают групповую среднюю (популяционную среднюю)
466 индивидуальных зависимостей «доза – эффект», а не распределение или
467 форму индивидуальных кривых «доза – эффект».

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

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

481 41. Сравнение кривых зависимости «доза – эффект» исследуемого
482 лекарственного препарата и активного контроля, является более
483 надежным и информативным сравнительным исследованием

484 эффективности (безопасности), чем сравнение единичных доз двух
485 лекарственных препаратов.

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

490 43. Для различения отдельных вариантов (наблюдений) друг от друга
491 в парных сравнениях большой размер выборки не требуется, поскольку
492 все данные допускается использовать для получения сведений о
493 зависимости «доза – эффект» отдельных компонентов и их комбинаций,
494 т. е. поверхность зависимости «доза – эффект». В связи с этим
495 допустимо ограничиться умеренным размером выборки.

496 44. Дозы и комбинации, которые могут быть одобрены в рамках
497 регистрации не ограничиваются лишь изученными и могут включать
498 все дозы и комбинации, являющиеся промежуточными по отношению к
499 изученным дозам и комбинациям. Однако при выборе доз не во всех
500 случаях можно всецело полагаться на анализ поверхности зависимости
501 «доза – эффект». Если используемые в исследовании дозы ниже
502 установленных эффективных доз отдельного лекарственного препарата,
503 то при использовании доз из нижней границы диапазона дозирования,
504 как правило, необходимо подтвердить, что такие дозы будут
505 превосходить по эффекту плацебо в парных сравнениях. Одним из
506 способов позволяющих подтвердить это в рамках факторного
507 исследования – это незначительно увеличить численность группы с
508 комбинацией низших доз и группу плацебо по сравнению с другими
509 группами; также можно провести отдельное исследование комбинации
510 низших доз. При использовании доз из верхней границы диапазона доз,

511 может потребоваться подтвердить вклад каждого компонента
512 лекарственного препарата в его совокупный эффект.

513 3.2.2. Перекрестный дизайн «доза – эффект»

514 45. Рандомизированное множественное перекрестное
515 исследование разных доз будет успешным, если эффект лекарственного
516 препарата проявляется быстро, а пациенты возвращаются в исходное
517 состояние сразу после прекращения терапии, при этом эффекты не
518 являются необратимыми (выздоровление, смерть), а заболевание имеет
519 достаточно стабильное течение. Такой дизайн имеет недостатки всех
520 перекрестных исследований: если в исследуемых группах много
521 выбываний, могут возникнуть аналитические сложности; а также часто
522 возникают проблемы эффекта переноса (более длительные периоды
523 лечения могут минимизировать указанную проблему), сопоставимости
524 исходных показателей по окончании первого периода и взаимодействии
525 «период – лекарственный препарат». Продолжительность исследования
526 можно сократить, используя подходы, согласно которым не все
527 пациенты получают каждую исследуемую дозу (например, дизайны со
528 сбалансированными неполными блоками).

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

3.2.3. Принудительный подбор доз

536

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

543 48. Если большинство пациентов успевают получить все дозы и
544 исследование включает группу плацебо, то исследование с
545 принудительным подбором доз позволяет провести ряд сравнений всей
546 рандомизированной группы, получавшей несколько доз, с группой
547 плацебо – аналогично параллельному исследованию с фиксированными
548 дозами. Основным недостатком такого дизайна является неспособность
549 различить эффект повышения дозы от эффекта увеличения
550 продолжительности терапии или кумулятивного эффекта
551 лекарственного препарата. Такой дизайн будет неудовлетворительным,
552 если эффект является отсроченным при условии, что каждая доза не
553 исследуется длительно. Даже если эффект наступает быстро (согласно
554 ретроспективным данным), такой дизайн дает мало сведений о
555 нежелательных реакциях, многие из которых зависят от времени.

556 49. Тенденция к самопроизвольному улучшению состояния
557 пациента без влияния лекарственного препарата, проявляющаяся
558 достаточно часто, распознается с помощью группы плацебо. Однако эта
559 проблема в целом характерна для данного дизайна исследований,
560 поскольку с течением времени более высокие дозы вызывают
561 нарастание эффекта все в меньшей и меньшей степени. Использование
562 такого дизайна способно в первом приближении дать надежные данные

563 как по популяционной средней зависимости «доза – эффект», так и по
564 распределению индивидуальных зависимостей «доза – эффект» при
565 условии, что кумуляция (зависимая от времени) эффекта
566 лекарственного препарата минимальна, а число выбываний невелико.

567 50. По сравнению с параллельным исследованием зависимости
568 «доза – эффект» такой дизайн требует меньшего числа пациентов и при
569 увеличении его продолжительности может использоваться для изучения
570 широкого диапазона доз, что позволяет рекомендовать его выбор при
571 планировании первого исследования. При использовании параллельной
572 группы плацебо такой дизайн способен четко подтвердить наличие
573 эффективности и быть особенно ценным при выборе доз для
574 параллельного исследования зависимости «доза – эффект».

575 3.2.4. Выборочный подбор доз 576 (плацебо-контролируемый подбор доз до конечной точки)

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

584 52. Первичный анализ таких исследований, например, сравнение
585 эффектов в подгруппах пациентов, подбор доз в которых осуществлялся
586 до различных величин, нередко дает ошибочную перевернутую U-
587 образную кривую, поскольку подбор до высоких доз продолжается
588 только у лиц, у которых эффект лекарственного препарата проявляется
589 слабо. Однако более сложные статистические аналитические подходы,

590 учитывающие эту проблему с помощью моделирования, а также оценки
591 популяционной и индивидуальных зависимостей «доза – эффект»,
592 позволяют получить надежные данные о зависимости «доза – эффект».

593 53. В настоящее время получено недостаточно убедительных
594 данных об изучении зависимости «доза – эффект» указанным способом.
595 Для учета спонтанных изменений, рабочих гипотез исследователя при
596 планировании эксперимента и т. д. в указанный дизайн необходимо
597 включать группу плацебо. Подобно другим дизайнам, в которых один и
598 тот же пациент получает разные дозы лекарственного препарата, по
599 сравнению с параллельным исследованием с фиксированными дозами,
600 этот дизайн также требует меньшего числа пациентов при той же
601 статистической мощности исследования и позволяет получить данные
602 как о популяционной средней, так и индивидуальных зависимостях
603 «доза – эффект».

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

612 IV. Общие методические указания 613 по дизайнам исследования

614 55. Данные о зависимости «доза – эффект» желательны почти для
615 всех новых химических соединений, выпускаемых на рынок. Эти
616 данные необходимо получать по результатам продуманных, научно

617 обоснованных исследований, при этом надежные данные можно
618 получить с помощью различных дизайнов. В исследованиях
619 необходимо предусмотреть соответствующий контроль, использовать
620 приемлемые подходы минимизации систематических ошибок. Помимо
621 проведения прицельных исследований «доза – эффект», необходимо
622 изучить всю имеющуюся базу данных на предмет данных о зависимости
623 «доза – эффект».

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

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

637 б) установления приемлемых мер по подбору дозы (под контролем
638 эффекта) и интервала их осуществления с надлежащим учетом
639 характеристик пациента. Такие меры должны основываться либо на
640 форме типичных индивидуальных кривых «доза – эффект» (как для
641 желательных эффектов и нежелательных реакций) – при наличии
642 индивидуальных данных о зависимости «доза – эффект», а в их
643 отсутствие – на форме популяционной (групповой) средней зависимости
644 «доза – эффект» и времени, необходимом для обнаружения изменений

645 таких эффектов. Следует отметить, что методология получения
646 популяционной (групповой) средней зависимости «доза – эффект» в
647 настоящее время разработана лучше методологии определения
648 индивидуальных зависимостей «доза – эффект».

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

653 57. Исследования по установлению диапазона доз или зависимости
654 «концентрация – эффект» целесообразно проводить на ранних этапах
655 разработки, а также на поздних этапах разработки во избежание
656 неудачных исследований III фазы или получения базы данных, которая
657 преимущественно состоит из данных о неэффективных или чрезмерно
658 высоких дозах. В зависимости от этапов разработки лекарственного
659 препарата конечные точки исследований могут различаться. Например,
660 при изучении лекарственного препарата для лечения сердечной
661 недостаточности сначала допускается использовать
662 фармакодинамическую конечную точку (например, сердечный выброс,
663 давление заклинивания), затем – промежуточную конечную точку
664 (например, переносимость физической нагрузки, симптоматику), а
665 смертность или необратимая инвалидность могут служить
666 окончательной оценкой (выживаемость, новый инфаркт миокарда).
667 Вполне закономерно, что зависимость «доза – эффект» для указанных
668 конечных точек будет различной. Выбор конечных точек, который
669 необходимо будет изучить с целью получения регистрации, будет
670 зависеть от конкретной ситуации.

671 58. Широко используемым, успешным и приемлемым дизайном
672 (но не единственным, направленным на получение данных о

673 популяционной средней зависимости «доза – эффект») является
674 параллельное рандомизированное исследование «доза – эффект» с
675 тремя или более дозами, одна из которых может быть нулевой
676 (плацебо). По результатам такого исследования, если дозы подобраны
677 правильно, можно установить отношение между дозой лекарственного
678 препарата (или его концентрацией) и клинически желательными
679 эффектами или нежелательными реакциями.

680 59. Необходимо изучить несколько доз (не менее двух), не считая
681 плацебо, однако, рекомендуется проводить исследование по
682 возможности большего числа доз. Сравнение одной дозы с плацебо
683 позволяет протестировать нулевую гипотезу об отсутствии различий
684 между лекарственным препаратом и плацебо, такое исследование не
685 позволяет оценить зависимость «доза – эффект». Несмотря на
686 полученную линейную зависимость по результатам изучения двух доз
687 (не считая плацебо), такие сведения, в целом, недостаточно
688 информативны. В дизайнах исследований, как правило, необходимо
689 указывать, что их целью является установление функции зависимости
690 «доза – эффект», а не индивидуальные парные сравнения. Если
691 определенная точка на кривой (например, характеризующая
692 эффективность некоторой низкой дозы) вызывает сомнение, ее
693 необходимо изучить отдельно.

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

700 61. Уполномоченные органы и разработчики должны быть
701 открыты к новым подходам и концепции обоснованного и хорошо
702 документированного поискового анализа данных, находящихся в
703 существующих или будущих базах данных, на предмет данных о
704 зависимости «доза – эффект».

705 62. Уполномоченные органы также обязаны учитывать различные
706 статистические и фармакометрические методы, такие как:

707 а) байесовский и популяционный методы;

708 б) моделирование и фармакокинетическо-фармакодинамические
709 подходы.

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

714 63. По результатам апостериорного объяснительного анализа
715 данных относительно зависимости «доза – эффект», проведенного на
716 базах данных, составленных для достижения иных целей, могут быть
717 сформулированы новые гипотезы для дальнейшего исследования
718 зависимости «доза – эффект», но такой анализ только в редких случаях
719 позволяет провести всестороннюю окончательную оценку зависимости
720 «доза – эффект» для лекарственного препарата.

721 64. Множество аналитических методов, включая повышенную
722 частоту использования ретроспективного популяционного анализа и
723 новые дизайны (например, метод последовательных дизайнов) могут
724 способствовать установлению зависимости «доза – эффект». Например,
725 дизайны с фиксированными дозами допускается подвергнуть
726 повторному анализу, если все множество доз выразить в мг/кг или
727 скорректировать по функции почек, безжировой массе тела и т. д.

728 Аналогично, определение концентрации лекарственного препарата в
729 рамках исследования «доза – эффект» может позволить описать
730 зависимость «концентрация – эффект». Коррекция экспозиции
731 лекарственного препарата может быть осуществлена по результатам
732 надежных данных о приверженности пациента к применению
733 лекарственного препарата. Во всех указанных случаях, всегда
734 необходимо учитывать искажающие эффекты, т. е. наличие факторов,
735 одновременно искажающих пересчитанную дозу и эффект,
736 концентрацию в крови и эффект, или приверженность пациента к
737 лекарственному препарату и эффект этого лекарственного препарата и
738 т. д.

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

745 66. Решение о регистрации принимается на основании всех
746 имеющихся сведений о лекарственном препарате. Несмотря на
747 необходимость наличия данных о зависимости «доза – эффект», в
748 зависимости от вида и степени подтвержденной эффективности,
749 допускаются недочеты в представленной базе данных, если после
750 регистрации они будут устранены в рамках пострегистрационных
751 исследований. В отношении эффектов в особых популяциях, данных о
752 долгосрочном применении, потенциальных лекарственных
753 взаимодействиях, взаимодействиях «лекарство-заболевание»,
754 Необходимо представить информативные данные о зависимости «доза –
755 эффект», но в случае большой терапевтической пользы, срочной

756 необходимости или очень низкой частоте возникновения токсичности,
757 требование об их предоставлении может быть отложено.

758

759

760

761