

## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Треледжи Елліпта																			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Відомі діючі речовини																			
2) проведені дослідження	✓ так                      ні                      якщо ні, обґрунтувати																			
2. Фармакологія:	<p>Короткий огляд компонентів комбінації FF/UMEC/VI представлено у таблиці нижче:</p> <p><b>Таблиця 1. Короткий огляд компонентів комбінації FF/UMEC/VI</b></p> <table border="1" data-bbox="391 846 1524 1198"> <thead> <tr> <th data-bbox="391 846 715 913">• Назва компоненту</th> <th data-bbox="715 846 933 913">• Аббревіатура</th> <th data-bbox="933 846 1161 913">• Код лабораторії</th> <th data-bbox="1161 846 1524 913">• Клас речовини</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 913 715 987">• Флютиказону фуроат</td> <td data-bbox="715 913 933 987">• FF</td> <td data-bbox="933 913 1161 987">• GW685698</td> <td data-bbox="1161 913 1524 987">• інгаляційний кортикостероїд</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 987 715 1093">• Умеклідініум</td> <td data-bbox="715 987 933 1093">• UMEC</td> <td data-bbox="933 987 1161 1093">• GSK573719</td> <td data-bbox="1161 987 1524 1093">• Антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії (LAMA)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1093 715 1198">• Вілантерол</td> <td data-bbox="715 1093 933 1198">• VI</td> <td data-bbox="933 1093 1161 1198">• GW642444</td> <td data-bbox="1161 1093 1524 1198">• Агоніст бета-2-адренорецепторів тривалої дії (LABA)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="391 1198 1524 1691">Повні стандартні серії доклінічних досліджень були проведені з використанням FF, UMEC та VI окремо. Короткий огляд результатів цих досліджень наведено у брошурах дослідника (БД) FF, UMEC та VI [номер документа «ГСК» gM2004/00283/15, номер документа «ГСК» RM2006/00835/16 та номер документа «ГСК» SM2003/00028/16 відповідно]. Крім того, було завершено дослідження токсичності комбінацій FF/VI, UMEC/VI та FF/UMEC (узагальнено у відповідних БД: номер документа «ГСК» RPS-CLIN-074485, номер документа «ГСК» RM2009/00437/11 та номер документа «ГСК» 2011N123107_04), а також комбінації FF/UMEC/VI у співвідношенні 4:5:1. Дані з цих досліджень узагальнено нижче. Фармакологічні властивості 3 монотерапій (FF, UMEC або VI) було досліджено в рамках індивідуальних програм розробки компонентів та детально описані у розділі 4.2 відповідних БД. Додаткове дослідження основної фармакодинамічної властивості було проведено з використанням комбінації FF/VI, а дослідження фармакодинамічної властивості безпеки для серцево-судинної системи – UMEC/VI. Додаткових досліджень фармакодинамічної властивості з використанням комбінації FF/UMEC або FF/UMEC/VI не проводили.</p> <p data-bbox="154 1691 391 2087">1) первинна фармакодинаміка</p> <p data-bbox="391 1691 1524 2087">Механізми дії FF, UMEC та VI суттєво відрізняються. FF є потужним кортикостероїдом швидкої дії з високою афінністю та селективністю до глюкокортикоїдних рецепторів (ГР) людини. FF призводить до надзвичайно швидкої та тривалої транслокації ГР до ядра та тривалого інгібування синтезу прозапальних цитокінів <i>in vitro</i>. У доклінічних моделях FF продемонстрував чітку дозозалежну протизапальну дію. UMEC є потужним панактивним антагоністом мускаринових рецепторів. Він демонструє повільну оборотність на підтипі мускаринового рецептора M3 людини <i>in vitro</i> та тривалу дію <i>in vivo</i> при введенні безпосередньо в легені у доклінічних моделях. VI є потужним та селективним агоністом бета-2-адренорецепторів. Він має подібну дію та більшу внутрішню активність щодо бета-2-адренорецепторів, ніж сальметерол, але меншу, ніж формотерол. VI має швидкий початок та тривалу дію на окремі препарати для лікування дихальних шляхів, а також тривалу дію як інгібітор бронхоспазму, індукованого гістаміном, у морських свинок, яким не вводили наркос.</p>				• Назва компоненту	• Аббревіатура	• Код лабораторії	• Клас речовини	• Флютиказону фуроат	• FF	• GW685698	• інгаляційний кортикостероїд	• Умеклідініум	• UMEC	• GSK573719	• Антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії (LAMA)	• Вілантерол	• VI	• GW642444	• Агоніст бета-2-адренорецепторів тривалої дії (LABA)
• Назва компоненту	• Аббревіатура	• Код лабораторії	• Клас речовини																	
• Флютиказону фуроат	• FF	• GW685698	• інгаляційний кортикостероїд																	
• Умеклідініум	• UMEC	• GSK573719	• Антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії (LAMA)																	
• Вілантерол	• VI	• GW642444	• Агоніст бета-2-адренорецепторів тривалої дії (LABA)																	

	Існують певні ознаки тахіфілаксії при повторному введенні VI окремо морським свинкам, яким не вводили наркоз.
2) вторинна фармакодинаміка	Не вказано
3) фармакологія безпеки	У дослідженнях фармакологічної безпеки не було виявлено клінічно значущих змін з боку серцево-судинної (СС), дихальної або центральної нервової системи (ЦНС) при введенні FF. При введенні UMES не спостерігалось клінічно значущих змін з боку дихальної системи або ЦНС. У дослідженні СС наслідків у собак зміни, характерні для зареєстрованих фізіологічних реакцій на парасимпатолітичні речовини, спостерігались після внутрішньовенного введення (тобто незначне зниження пульсового артеріального тиску, збільшення частоти серцевих скорочень та пов'язана з цим атріовентрикулярна блокада). При рівні, що не викликає видимих негативних ефектів (NOAEL), для цих змін максимальна концентрація (C <sub>max</sub> ) була у 329 разів вищою, ніж у учасників з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які отримували UMES у дозі 62,5 мкг/добу. При введенні VI не спостерігалось впливу на дихальну функцію, і хоча у щурів спостерігались незначні зміни з боку ЦНС лише при дуже високих концентраціях у плазмі крові, вони не вважаються клінічно значущими. Подібно до інших бета-агоністів, в/в VI призводив до багатьох ефектів у дослідженні СС наслідків у собак, включаючи тимчасове зниження артеріального тиску та тахікардію, а також зміни активності іонних каналів in vitro. Через спільні СС ефекти було проведено дослідження фармакологічної безпеки для СС системи з внутрішньовенним введенням UMES/VI у собак. Не спостерігалось збільшення частоти серцевих скорочень порівняно з окремими компонентами.
4) фармакодинамічні взаємодії	Не вказано
3. Фармакокінетика:	Серія досліджень всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) проводилась з використанням FF, UMES або VI окремо, а огляд цих досліджень представлено в окремих БД для FF, UMES та VI. Токсикокінетичні дослідження також проводились в рамках інгаляційних токсикологічних досліджень з подвійними комбінаціями FF/VI, UMES/VI та FF/UMES, що обговорювались у відповідних БД, а 13-тижневе інгаляційне дослідження на собаках було проведено з використанням потрібної комбінації FF/UMES/VI. Нижче наведено короткий огляд даних про ADME щодо введення 3 компонентів у потрібній комбінації (див. розділ «Токсикокінетика повторних доз»).
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
	<p>Системний вплив FF після інгаляційного введення був наслідком переважно всмоктування через легені, оскільки системний вплив будь-якої дози після введення у печінку був обмежений високим кліренсом та незначною пероральною біодоступністю в результаті активного пресистемного метаболізму. FF порівняно добре всмоктувався у всіх видів. Після інгаляційного введення системний вплив FF загалом збільшився пропорційно дозі, без суттєвих статевих відмінностей та ознак накопичення при повторному введенні. Тварини, яких використовували в базових дослідженнях токсичності, зазнавали подібного або більшого системного впливу, ніж впливу після інгаляційного введення людині. Таким чином, види тварин, яких використовували під час токсикологічної оцінки, мали значення для оцінки безпеки FF для застосування людиною. Об'єм розподілу FF був високим, що призвело до того, що FF (та пов'язаний із FF матеріал) широко та екстенсивно розподілявся в тканинах тварин. Зв'язування з білками плазми було дуже високим (&gt; 99 %). FF виводився переважно шляхом гідролізу S-фторметилкарботіоатної групи, що каталізується CYP3A4, до фармакологічно неактивних метаболітів. FF є субстратом людського транспортного білка Р-глікопротеїну, але не субстратом людського білка рецепторів раку молочної залози (BCRP) або транспортерів органічних аніонів OATP1B1 або OATP1B3. Потенціал інгібування та індукції FF при низьких інгаляційних дозах є незначним.</p> <p>Системний вплив UMES після інгаляційного введення тваринам опосередкований майже виключно всмоктуванням через легені, причому будь-яка введена доза несуттєво впливає на загальний системний вплив через дуже низьку пероральну біодоступність у всіх видів. Пероральна біодоступність UMES обмежується переважно низьким всмоктуванням при пероральному введенні, а також пресистемним кліренсом до метаболітів. UMES демонструє високий внутрішньовенний кліренс та об'єм розподілу та помірно зв'язується з білками</p>

	<p>плазми крові (89 % у плазмі крові людини). UMEC виводився шляхом виведення у незмінному вигляді та метаболізму, причому як вихідний лікарський засіб, так і метаболіти виводяться з калом та сечею. Основними шляхами метаболізму були окислення, іноді з подальшою кон'югацією, та O-деалкілування. Тварини, яких використовували у токсикологічних дослідженнях, зазнавали більшого системного впливу UMEC, ніж тварини після інгаляційного введення. Проведені дослідження продемонстрували, що види тварин, яких використовували під час токсикологічної оцінки, мали значення для оцінки безпеки UMEC для застосування людиною. UMEC є субстратом CYP2D6 <i>in vitro</i>. Однак на метаболізм припадає лише невелика частка загального виведення UMEC, що зменшує потенційний клінічний вплив поліморфізму, інгібування або індукції CYP2D6. UMEC також є субстратом <i>in vitro</i> для P-глікопротеїну та людських транспортерів органічних катіонів OCT1 та OCT2; UMEC є слабким субстратом для OAT3, де залежне від часу поглинання UMEC клітинами, що експресують OAT3, було лише в 2 рази більшим, ніж поглинання контрольними клітинами. UMEC не був субстратом для людських транспортерів OCTN1, OCTN2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, BCRP або екпортуючої помпи жовчних кислот. Індукційний та інгібуючий потенціал UMEC щодо метаболічних ферментів та мембранних транспортерів незначний при низьких інгаляційних дозах.</p> <p>Системний вплив VI після інгаляційного введення був результатом переважно всмоктування через легені, причому будь-яка введена доза мала більший загальний вплив на собак порівняно з щурами. VI добре всмоктувався у всіх досліджуваних видів. Однак пероральна біодоступність була низькою у щурів (&lt; 2 %), але вищою у собак (30 %) та обмежувалась переважно пресистемним метаболізмом до метаболітів з незначною фармакологічною активністю. Внутрішньовенний кліренс VI у крові був помірним у щурів, але низьким у собак (що відповідає вищій пероральній біодоступності у цього виду), тоді як об'єм розподілу був високим у щурів, але низьким у собак. VI помірно та добре зв'язується з білками плазми крові (від 92 % до 99 %). Після інгаляційного введення системний вплив VI загалом збільшився пропорційно дозі, без суттєвих статевих відмінностей та ознак накопичення при повторному введенні. Незалежно від видових відмінностей у фармакокінетиці, усі тварини, яких використовували у базових дослідженнях токсичності, зазнавали більшого (як правило, значно більшого) системного впливу VI, його протиіонів та 2 метаболітів, ніж тварини після клінічного інгаляційного введення. Проведені дослідження продемонстрували, що види тварин, яких використовували під час токсикологічної оцінки, мали значення для оцінки безпеки VI для застосування людиною. Основними шляхами метаболізму були O-, N- та C-деалкілування до метаболітів з меншою фармакологічною активністю, ніж VI. Ці шляхи каталізуються переважно CYP3A4. VI є субстратом P-глікопротеїну <i>in vitro</i>, але не субстратом для людських транспортерів OCT1, OCT3, OCTN1, OCTN2, OATP1B1, OATP1B3 або BCRP. Індукційний та інгібуючий потенціал VI незначний при низьких інгаляційних дозах.</p> <p><b>Токсикокінетика багатократних доз</b></p> <p>Були зібрані токсикокінетичні дані для FF, UMEC та VI в рамках потрібної комбінації та окремо шляхом інгаляційного введення собакам під час 13-тижневого дослідження (див. розділ «Інше» (13-тижневе дослідження токсичності комбінації FF, UMEC та VI)). Не спостерігалось стійкої тенденції, що б вказувала на те, що системний вплив (AUC[0-t] або C<sub>max</sub>) FF, UMEC та VI суттєво відрізняється при повторному введенні доз у комбінації або окремо. Це вказує на те, що FF, UMEC та VI не впливають на системний кліренс один одного.</p>
<p>б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p><b>Потенціал взаємодії досліджуваних речовин</b></p> <p>Фармакокінетичні взаємодії досліджуваних речовин спостерігаються, коли супутній лікарський засіб змінює фармакокінетичні властивості досліджуваної речовини (у цьому випадку FF, UMEC та VI).</p> <p>Основний шлях метаболізму UMEC опосередкований людським CYP2D6, тоді як основні шляхи метаболізму FF та VI опосередковані людським CYP3A4. Усі 3 речовини <i>in vitro</i> є субстратами для людського транспортного білка P-глікопротеїну. Було проведено клінічні дослідження супутнього введення UMEC та VI (у комбінації) з верапамілом (помірний інгібітор CYP3A4 та потужний інгібітор P-глікопротеїну), а також супутнього введення FF та VI (у комбінації) з кетоконазолом (потужний інгібітор CYP3A4 та потужний інгібітор P-глікопротеїну).</p>

	<p><b>Потенціал взаємодії ініціатора</b></p> <p>Взаємодії ініціатора – це порушення фармакокінетичних властивостей супутніх лікарських засобів, спричинене досліджуваною речовиною (у цьому випадку FF, UMEC або VI).</p> <p>FF, UMEC або VI не відповідають жодним із порогових значень, передбачених регуляторними керівництвами [керівництво ЄС CPMP/EWP/560/95/ред. 1 або проект керівництва FDA, 2012], що може вимагати подальших клінічних досліджень у зв'язку з інгібуванням CYP у печінці або шлунково-кишковому тракті. Потенціал інгібування та індукції FF, UMEC або VI при низьких інгаляційних дозах вважається незначним.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не вказано
4. Токсикологія	Деякі токсикологічні дослідження було проведено з використанням FF, UMEC та VI в рамках індивідуальних програм розробки компонентів, а дослідження токсичності комбінації було проведено з використанням комбінацій FF/VI, UMEC/VI та FF/UMEC; результати усіх досліджень детально описано у відповідних БД. Крім того, було проведено 13-тижневе дослідження інгаляційної токсичності комбінації у собак з використанням комбінації FF/UMEC/VI (див. розділ «Інше» (13-тижневе дослідження токсичності комбінації FF, UMEC та VI)).
1) токсичність у разі одноразового введення	
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	

б) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	<p><b>13-тижневе дослідження токсичності комбінації FF, UMEC та VI</b></p> <p>Комбінацію FF/UMEC/VI (25,9/32,3/6,46 або 59,1/73,4/14,7 мкг/кг/добу), FF окремо (64,0 мкг/кг/добу), VI окремо (14,4 мкг/кг/добу) або UMEC окремо (73,0 мкг/кг/добу) вводили собакам породи бігль (4/стать/група) один раз на добу (10 хв/добу) протягом 13 тижнів шляхом інгаляції через орофарингеальну трубку. Цільова доза кожного компонента була обрана на основі очікуваного клінічного співвідношення (4:5:1 для FF:UMEC:VI) та на основі максимальної переносимої дози FF, як визначено в попередніх дослідженнях інгаляційної токсичності у собак. Тваринам в контрольних групах вводили лактозу, змішану з 1 % (м/м) магнію стеарату.</p> <p>Спостерігались результати, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, що відповідає очікуваним класовим ефектам введення кортикостероїду (FF), LAMA (UMEC) або LABA (VI). Не відмічалось значного погіршення результатів для компонентів при введенні у комбінації низьких або високих доз у співвідношенні 4:5:1 (FF:UMEC:VI). Комбінація FF/UMEC/VI була пов'язана з мінімальним погіршенням кількох змін порівняно з досліджуваними лікарськими засобами окремо: сюди входило підвищення концентрації лужної фосфатази, калію, фосфору та кальцію та незначне збільшення частоти/тяжкості виснаження лімфоїдної тканини в трахеобронхіальних лімфатичних вузлах та мигдаликах. Незначні патологічні зміни, що спостерігались при введенні комбінації високих доз на відміну від будь-якого досліджуваного лікарського засобу окремо, включали підвищення кількості нейтрофілів та тромбоцитів, та зниження концентрації хлоридів.</p> <p>Введення FF окремо або у комбінації з UMEC/VI було пов'язане з відомими фармакологічними ефектами введення кортикостероїда; загалом, частота та тяжкість результатів при комбінації високих доз були подібними до результатів при введенні FF окремо. У лімфоїдних тканинах (тимусі, пейєрових бляшках, мигдаликах та мезентеріальних, нижньощелепних, трахеобронхіальних та підколінних лімфатичних вузлах) у більшості тварин, яким вводили комбінацію високих або низьких доз, або тварин, яким вводили FF окремо, спостерігалось незначне або серйозне виснаження лімфоїдної тканини. У тимусі виснаження характеризувалось збільшенням інволюції/атрофії тимуса, тоді як в інших тканинах – зменшенням кількості паракортикальних лімфоцитів та зменшенням кількості та розміру гермінативних центрів. Результати щодо тимуса мали макроскопічний зв'язок з меншою масою тимуса та меншим розміром тимуса при розтині, тоді як результати щодо підколінних лімфатичних вузлів були пов'язані з невеликими підколінними вузлами при розтині. Також спостерігалось незначне або помірне зменшення кількості гемопоетичних клітин у кістковому мозку груднини у самців та самиць при введенні комбінації високих або низьких доз або FF окремо; частота та тяжкість були загалом подібними в усіх групах. Незначне або виражене збільшення генералізованого розрідження гепатоцитів, що вказує на підвищене інтрацитоплазматичне накопичення глікогену, спостерігалось у більшості тварин, яким вводили комбінацію високих або низьких доз або FF окремо, та було пов'язане зі</p>

збільшенням маси та розміру печінки. Крім того, у тих самих групах у деяких тварин спостерігалось незначне або виражене збільшення кількості муцинів у просвіті та незначна епітеліальна вакуолізація в жовчному міхурі, що корелювало з позеленінням та аномальним вмістом у жовчному міхурі під час розтину. Незначна або виражена атрофія пучкової зони кори надниркових залоз спостерігалась у самців та самиць при введенні комбінації високих або низьких доз або FF окремо, що корелювало з меншою масою та малим розміром надниркових залоз під час розтину. Помірна атрофія придатків, що характеризується тим, що всі волосяні фолікули перебувають у фазі спокою, спостерігалась на шкірі всіх самців та більшості самиць, яким вводили комбінацію високих або низьких доз або FF окремо: тяжкість була однаковою у всіх тварин. Ці результати не були пов'язані з даними клінічного та макроскопічного аналізу. Незначна вогнищева атрофія міоволокон спостерігалась у скелетних м'язах одного самця, якому вводили комбінацію високих доз, та одного самця, якому вводили FF окремо. Незначна ерозія слизової оболонки, пов'язана з незначним гострим/підгострим запаленням, спостерігалась у стравоході однієї самиці, якій вводили комбінацію високих доз. Хоча зміна була обмежена однією твариною, подібні запальні зміни, що вражали стравохід, раніше спостерігались у собак після введення FF окремо, тому зв'язок із введенням FF не можна виключати. Незначне або помірне зменшення кількості лімфоцитів та еозинофілів спостерігалось у тварин, яким вводили комбінацію високих або низьких доз або FF окремо, причому введення комбінації або рівень дози мали мінімальний вплив на масштаб зміни. Мініально скорочений протромбіновий час спостерігався у тварин, яким вводили комбінацію високих доз та FF окремо. Зміна не була посилена супутнім введенням інших досліджуваних лікарських засобів. Інші незначні або помірні патологічні зміни, що можна пов'язати з введенням FF окремо або у комбінації, включали підвищення рівня тригліцеридів, холестерину, загального білка та альбуміну у сироватці крові та зниження концентрації креатиніну.

Введення VI окремо або у комбінації з FF/UMEC було пов'язано з незначним підвищенням частоти пульсу (порівняно з контрольною групою) одразу після введення самцям лише у день 1. Зміни частоти пульсу у цих тварин не посилювались після супутнього введення інших досліджуваних лікарських засобів. У мікроскопічному аналізі невелике збільшення тяжкості інволюції/атрофії тимуса спостерігалось у 2 самців, яким вводили VI окремо.

Введення UMEC окремо було пов'язано зі змінами, що відповідають відомим ефектам LAMA. Зменшення сльозовиділення, пов'язане з сухістю (слизових оболонок) очей, спостерігалось у тварин, яким вводили UMEC окремо, а найбільш виражений ефект спостерігався у день 5. Мінімальне зниження параметрів маси еритроцитів (гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів) на тижні 12 спостерігалось у самиць, яким вводили UMEC окремо.

Незначне підвищення рівня лужної фосфатази, пов'язане з VI та FF, що спостерігалось у самців та самиць, посилювалось при введенні комбінації високих доз лише у самців. При введенні комбінації високих доз спостерігались незначні зміни електролітів, включаючи зниження концентрації хлоридів та підвищення рівня калію, кальцію та фосфору. Подібні, але менш виражені зміни рівня калію, кальцію та/або фосфору також нестабільно спостерігались при введенні комбінації низьких доз та/або досліджуваних лікарських засобів окремо. Незначне підвищення концентрації азоту сечовини у крові (BUN) спостерігалось лише у самиць у всіх терапевтичних групах на тижні 4 та/або 12.

Таким чином, введення комбінації FF/UMEC/VI було пов'язане з незначним посиленням змін порівняно з досліджуваними лікарськими засобами окремо. Сюди входило підвищення рівня лужної фосфатази, калію, фосфору та кальцію та незначне збільшення частоти/тяжкості виснаження лімфоїдної тканини у трахеобронхіальних лімфатичних вузлах та мигдаликах. Незначні зміни, що спостерігались при введенні комбінації на відміну від досліджуваних лікарських засобів окремо, включали підвищення кількості нейтрофілів та тромбоцитів, та зниження концентрації хлоридів. Не спостерігалось суттєвих відмінностей у системному впливі FF, UMEC або VI при введенні у комбінації або окремо. Системний вплив у самців був стабільно вище, ніж у самиць після введення UMEC.

5. Висновки щодо Повні стандартні серії доклінічних досліджень, як описано у керівництві ICH M3(R2) (2010),

<p>доклінічного вивчення</p>	<p>було проведено на мишах, щурах, собаках та кроликах для підтримки інгаляційного та інтраназального введення FF (інтраназальний лікарський засіб реалізується в США під торговою назвою Вераміст, а в інших країнах під торговою назвою Аваміс або Алерміст, а інгаляційний лікарський засіб – у США та інших країнах, за винятком ЄС під торговою назвою Арнуїті Елліпта), а також для підтримки інгаляційного введення VI та УМЕС. Крім того, інгаляційне введення FF/VI було схвалено для лікування ХОЗЛ та астми у більш ніж 50 країнах світу (Брео Елліпта, Релвар Елліпта або Ревінті Елліпта, залежно від країни). Крім того, комбінацію УМЕС/VI схвалено в усьому світі для лікування ХОЗЛ (Аноро Елліпта, Лавентер Елліпта або Брексофір Елліпта, залежно від країни), а УМЕС (монотерапія) – для лікування ХОЗЛ (Інкрус Елліпта в США, ЄС та на інших ринках та Енкрус Елліпта в Японії). Було проведено серію досліджень токсичності інгаляційної комбінації FF/VI, УМЕС/VI, а також FF/УМЕС, що включають дослідження при повторному введенні тривалістю до 13 тижнів на дорослих та/або молодих щурах та/або собаках разом із дослідженням токсичної дії на розвиток ембріону та плоду у щурів з використанням FF/VI (окремо) та дослідженням фармакологічної безпеки для СС системи у собак з використанням УМЕС/VI (окремо). Поточні токсикологічні профілі FF, УМЕС, VI, FF/VI, УМЕС/VI та FF/УМЕС ретельно описуються у відповідних БД.</p> <p>Після порівняння фармакологічних та токсикологічних профілів у доклінічних дослідженнях з використанням FF, УМЕС, VI, FF/VI, УМЕС/VI та FF/УМЕС не було виявлено причин значної токсикологічної загрози потрібної комбінації FF/УМЕС/VI. Однак, оскільки ця комбінація раніше не була оцінена на доклінічних видах тварин, відповідно до [керівництва ICH M3(R2), 2010], було також проведено 13-тижневне дослідження інгаляційної токсичності у собак з використанням потрібної комбінації.</p> <p>Основні токсикологічні результати у щурів, собак та мишей після інгаляційного введення FF узагальнені у Таблиці 2 разом із відношенням впливу максимальної клінічної дози FF 200 мкг/добу (у пацієнтів з астмою). Основні токсикологічні результати у щурів, собак та мишей після інгаляційного введення УМЕС узагальнені у Таблиці 3 разом із відношенням впливу клінічної дози УМЕС 62,5 мкг/добу. Основні результати досліджень при повторному введенні у щурів, собак та мишей після інгаляційного введення VI узагальнені у Таблиці 4 разом із відношенням впливу клінічної дози VI 25 мкг/добу. Відповідно до окремих аналізів популяційної фармакокінетики, середньгеометричні системні впливи УМЕС та VI були вищими у учасників з ХОЗЛ, ніж у учасників з астмою. Таким чином, для порівняння впливу використовують кратність експозиції УМЕС та VI з використанням клінічного впливу ХОЗЛ. Оскільки найвища доза FF підвищена до 200 мкг/добу при астмі, кратність експозиції FF була розрахована з використанням FF 200 мкг/добу від учасників з астмою, які отримували комбінацію FF/УМЕС/VI у дозі 200/62,5/25 мкг/добу.</p> <p>У дослідженні потрібної комбінації спостерігались результати, пов'язані з досліджуваними лікарськими засобами, що відповідає очікуваним класовим ефектам кортикостероїдів, агоністів бета-2-адренорецепторів тривалої дії або антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії. Значних погіршень цих результатів та виникнення нових епізодів токсичності не спостерігалось при введенні комбінації FF, УМЕС та VI у співвідношенні 4:5:1. Спостерігалось незначне погіршення кількох змін у групах комбінації порівняно з ефектами монотерапії та незначне збільшення частоти/тяжкості виснаження лімфоїдної тканини в трахеобронхіальних лімфатичних вузлах та мигдаликах. Поодинокі незначні зміни спостерігались при комбінованому введенні, але не при введенні досліджуваних лікарських засобів окремо. Ці результати наведені у Таблиці 5 разом із кратністю депонованої дози та системного впливу на дані тварин порівняно з людьми при клінічних дозах 200, або 62,5 або 25 мкг/добу FF, УМЕС або VI відповідно.</p> <p>Інших областей можливого перекриття токсикологічних або фармакологічних профілів безпеки для кожного компонента потрібної комбінації не спостерігалось.</p> <p>Загалом, оскільки токсикологічні профілі FF, VI та УМЕС є окремими та різними, а у дослідженнях токсичності подвійної або потрібної комбінації не спостерігалось серйозних загострень або нових небажаних явищ, відсутні очевидні причини токсикологічної загрози введення потрібної комбінації FF/УМЕС/VI людям.</p>
------------------------------	--

**Висновок**

Дані доклінічних серій досліджень безпеки, проведених з використанням FF, UMEC або VI окремо, подвійних комбінацій FF/VI, UMEC/VI та FF/UMEC або потрібної комбінації FF/UMEC/VI, не продемонстрували результатів, що б перешкоджали клінічному введенню компонентів окремо або у комбінації в рамках контрольованих клінічних досліджень.

**Таблиця 2 Основні токсикологічні результати досліджень токсичності при повторних введеннях у щурів, мишей та собак після інгаляційного введення FF разом із відношенням експозиції**

Висновок	Щури			Собаки			Миші		
	Найнижча ефективна доза (мкг/кг/добу)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг/добу)	Кратність клінічної експозиції <sup>h</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг/добу)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг/добу)	Кратність клінічної експозиції <sup>h</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг/добу)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг/добу)	Кратність клінічної експозиції <sup>h</sup>

26-тижневе дослідження на щурах, 39-тижневе дослідження на собаках та 13-тижневе дослідження на мишах (за винятком тих випадків, де конкретно вказано інше)

Зменшений набір маси тіла	3 НС	< 3 НС <sup>R</sup>	< 1,0	13 30	< 13 13	< 2,3 2,3	7 НС	< 7 НС <sup>M</sup>	< 2 -
Збільшений набір маси тіла									
Лімфоцитопенія	3	< 3	< 1,0	13	< 13	< 2,3	7	< 7	< 2
Зменшення маси надниркових залоз/атрофія кори головного мозку	7a	< 7	< 1,0	13	< 13	< 2,3	НС	НС <sup>M</sup>	-
Знижений рівень кортизолу у плазмі крові	НВ	НВ	-	13	< 13	< 2,3	НС	НС <sup>M</sup>	-
Зниження кількості клітин у лімфоїдній тканині	3	< 3	< 1,0	13	< 13	< 2,3	7	< 7	< 2

Зниження кількості клітин/виражені адипоцити в кістковому мозку	8	3	1,0	13	< 13	< 2,3	НС	НС <sup>M</sup>	-
Збільшена маса печінки	НС	НС <sup>R</sup>	-	11b	< 11	< 1,5	19	7	2

Результати лише у дослідженнях комбінованої токсичності з використанням VI, але пов'язані з FF

Підвищення рівня глікогену в печінці	НС	НС <sup>R</sup>	-	6,92 <sup>e</sup>	< 6,92	< 0,3	НС	НС <sup>M</sup>	-
З боку молочної залози – підвищена секреторна активність	7,85 <sup>c</sup>	< 7,85	< 0,6	НС	НС <sup>D</sup>	-	НС	НС <sup>M</sup>	-
Запальні зміни з боку шлунка	НС	НС <sup>R</sup>	-	20,6 <sup>e</sup>	6,92 або 13	0,3 2,3	НС	НС <sup>M</sup>	-

**Основні токсикологічні результати досліджень токсичності при повторних введеннях у щурів, мишей та собак після інгаляційного введення FF разом із відношенням експозиції (продовження)**

Висновок	Щури			Собаки			Миші		
	Найнижча ефективна доза (мкг/кг/добу)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг/добу)	Кратність клінічної експозиції <sup>h</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг/добу)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг/добу)	Кратність клінічної експозиції <sup>h</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг/добу)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг/добу)	Кратність клінічної експозиції <sup>h</sup>

Блідість та атрофія скелетних м'язів	НС	НС <sup>R</sup>	-	56,1 <sup>e</sup>	20,6	2	НС	НС <sup>M</sup>	-
Макрота/або мікроскопічні зміни з боку зубів	7,85 <sup>d</sup>	< 7,85	< 0,6	57,5 <sup>g</sup>	18,6	5	НС <sup>f</sup>	НС <sup>M</sup>	-

**Основне рішення:** Дози – це оцінені введені дози (на основі 100 % фракції осадження), розраховані протягом усього періоду дослідження.

Системний вплив та відповідна кратність заснована на впливі вищої дози FF 200 мкг/добу (при введенні у комбінації з 62,5 мкг UMES та 25 мкг VI) на перебіг астми.

a. Спостерігалось в 1 з 3 4-тижневих досліджень, але не спостерігалось при найвищій дозі к 26-тижневому дослідженні (20,6 мкг/кг/добу).

b. На основі 13-тижневого дослідження, але не спостерігалось при введенні дози 13 мкг/кг/добу у 39-тижневому дослідженні.

c. Зміни спостерігались у щурів при дозах, що містили FF (але не VI окремо) у 4- та 13-тижневому дослідженні токсичності комбінації, але не спостерігались при найвищій дозі у 26-тижневому дослідженні з використанням FF окремо (20,6 мкг/кг/добу).

d. Зміни спостерігались після введення FF, з VI та без нього лише в 13-тижневому комбінованому дослідженні; макроскопічні ефекти не були вираженими у дослідженнях на щурах з введенням до 2 років, мікроскопічних ефектів у щурів, яким вводили дозу 20,6 мкг/кг/добу протягом 26 тижнів (ретроспективне дослідження), не спостерігалось.

e. Зміни спостерігались у собак після введення FF з VI та без нього у 13-тижневому дослідженні токсичності комбінації, але не спостерігались при дозі 59,6 мкг/кг/добу у 39-тижневому дослідженні.

f. У мишей, яким вводили дозу 76,9 мкг/кг/добу протягом 13 тижнів (ретроспективне дослідження), не спостерігалось результатів.

g. У 13-тижневому дослідженні токсичності комбінації спостерігались зміни у не статевозрілих собак після введення FF з VI або без нього; досліджень на дорослих собаках не проводилось.

h. Порівняння даних AUC у тварин при NOAEL з AUC(0-t) (0,504 нг.год/мл); після введення 200 мкг FF (у комбінації з 62,5 мкг UMES та 25 мкг VI) учасникам з астмою [дані популяційної фармакокінетики з клінічного дослідження 205715, номер документа «ГСК» 2018N393131.]

НС<sup>R</sup> = не спостерігалось при найвищій дозі у 13- або 26-тижневому дослідженні на щурах (24,3 або 20,6 мкг/кг/добу відповідно) з кратністю клінічної експозиції ≤ 1,4 при клінічній дозі 200 мкг/добу.

НС<sup>D</sup> = не спостерігалось при найвищій дозі у 39-тижневому дослідженні на собаках (59,6 мкг/кг/добу) з кратністю клінічної експозиції 9 при клінічній дозі 200 мкг/добу.

НС<sup>M</sup> = не спостерігалось при найвищій дозі у 13-тижневому дослідженні на мишах (76,9 мкг/кг/добу) з кратністю клінічної експозиції 9 при клінічній дозі 200 мкг/добу.

НВ = не виміряно. НС = не спостерігалось. МНД = максимальна недейсна доза.

Таблиця 3

**Основні токсикологічні результати у щурів, мишей та собак після інгаляційного введення UMES разом із відношенням експозиції**

Ефект	Щури			Собаки			Миші		
	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратність клінічної експозиції <sup>f</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратність клінічної експозиції <sup>f</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратність клінічної експозиції <sup>f</sup>
<b>2- або 4-тижневі дослідження інгаляційного введення:</b>									
З боку легень: Інтерстиціальне та гранульоматозне запалення з екзогенним матеріалом	НС	НС	Н/З	16,2 <sup>a</sup>	Максимальна недейсна доза НВ <sup>a</sup> НС <sup>b</sup> Тому МНД > 2254	> 686 <sup>b</sup>	НС	НС	Н/З
З боку жовчного	Н/З	Н/З	Н/З	1018 <sup>c</sup>	1002 <sup>g</sup>	188	НС	НС	Н/З

міхура: Дегенерація/ регенерація мівоволокна										
З боку верхніх дихальних шляхів – подразнення	243	26,1	Н/З	16,2	НС	Н/З	299	НС	Н/З	
Збільшена частота серцевих скорочень/ч астота пульсу	НП	НП	Н/З	208	16,2	НД	НП	НП	Н/З	
<b>13-тижневі дослідження інгаляційного введення:</b>										
З боку верхніх дихальних шляхів – подразнення	38	НС	Н/З	НС	1070 <sup>d</sup>	Н/З	92	НС	Н/З	
Збільшена частота серцевих скорочень/ч астота пульсу	НП	НП	Н/З	1070 <sup>d</sup>	187 <sup>d</sup>	45 <sup>d</sup>	НП	НП	Н/З	
<b>26-тижневе дослідження інгаляційного введення щурам та 39-тижневе дослідження інгаляційного введення собакам:</b>										
З боку дихальної системи – подразнення	87,1	НС	Н/З	421	109	Н/З	-	-	-	
Зміни з боку судин (серце та легені)	НС	НС	Н/З	421 <sup>e</sup>	109	28	-	-	-	
Збільшена частота серцевих скорочень/ч астота пульсу	НП	НП	Н/З	109	НС	Н/З	-	-	-	
<p><b>Основне рішення:</b> Дози виражаються як очікувані введені дози (на основі 100 % фракції осадження) вихідного компоненту для загального дослідження.</p> <p>a. 4-тижневе дослідження на собаках з використанням стандартного режиму годування (собаки отримували сухий корм).</p> <p>b. 4-тижневе дослідження на собаках з використанням зміненого режиму годування (собак годували вологим кормом та не годували до 3 годин після введення дози).</p> <p>c. На основі 14-денного дослідження на собаках не спостерігалось у подальших дослідженнях більшої тривалості з подібним системним впливом.</p> <p>d. У цьому дослідженні були отримані нижчі впливи; кратність клінічної експозиції щодо збільшення частоти серцевих скорочень/частоти пульсу представлена як Стах.</p> <p>e. Зміни з боку судин відповідають проявам латентного спонтанного захворювання, спричиненого лікуванням; через відсутність вихідних даних.</p> <p>f. Порівняння даних АUC у тварин при максимальній недійсній дозі з АUC(0-t) (0,405 нг.год/мл); після введення 62,5 мкг УМЕС (у комбінації з 100 мкг FF та 25 мкг VI) учасникам з ХОЗЛ (дослідження популяційної фармакокінетики 208059: дані з досліджень СТТ116853, 200812 та СТТ116855).</p> <p>g. NOAEL – найвища доза у 39-тижневому дослідженні</p> <p>- = відсутність еквівалентного дослідження. Н/З = не застосовується. Н/З = не застосовується (навіть чи пов'язано з системним впливом або депонованою легеневою дозою). НВ = не визначено. НС = не спостерігалось. НД = немає даних для цієї дози. НП – не повідомлялось.</p>										

Таблиця 4

**Основні токсикологічні результати у щурів, мишей та собак після інгаляційного введення VI разом із відношенням експозиції**

Ефект	Щури			Собаки			Миші		
	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратність клінічної експозиції <sup>b</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратність клінічної експозиції <sup>b</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратність клінічної експозиції <sup>b</sup>
<b>29-тижневе дослідження на щурах, 39-тижневе дослідження на собаках та 13-тижневе дослідження на мишах</b>									
Загальний стан здоров'я та клінічні ознаки	НС	НС <sup>R</sup>	-	НС	НС <sup>D</sup>	-	63 600 <sup>a</sup>	38 200	2210
З боку серця/серцево-судинної системи – тахікардія, фіброз папілярних м'язів	НС	НС <sup>R</sup>	-	62,5 510	9,55 62,5	33+ 91	НС	НС <sup>M</sup>	-
З боку верхніх дихальних шляхів/носової порожнини – подразнення, лімфоїдно-клітинна інфільтрація нюхового епітелію	10 253 НС	2674 НС <sup>R</sup>	Н/3 Н/3	9,55 62,5	< 9,55 9,55	Н/3 Н/3	1020 НС	58,6 НС <sup>M</sup>	Н/3 Н/3
Збільшений набір маси тіла	57,7	< 57,7	< 14	9,55	< 9,55	< 16	58,6	< 58,6	< 24
З боку печінки – зміна гепатоцелюлярного розрідження	НС	НС <sup>R</sup>	-	9,55	< 9,55	< 16	6420	1020 <sup>c</sup>	229
Збільшене споживання корму	57,7	< 57,7	< 14	НС	НС <sup>D</sup>	-	НС	НС <sup>M</sup>	-
З боку тимуса – інволюція/атрофія	НС	НС <sup>R</sup>		510	62,5	91	НС	НС <sup>M</sup>	-
З боку яєчника – кісти	537	57,7	14	НС	НС <sup>D</sup>	-	НС	НС <sup>M</sup>	-

яєчників та зменшення жовтих тїл										
З боку молочної залози – посиленй розвиток ацинозїв, аденомат атипїя	537	57,7	14	НС	НС <sup>Д</sup>	-	НС	НС <sup>М</sup>	-	
З боку матки – гіпертрофїя мїометрїя	НС	НС <sup>Р</sup>	-	НС	НС <sup>Д</sup>	-	1020	58,6	24	
<b>їншї результати, що не спостерїгались у базових тривалих дослідженнях або спостерїгались при нижчих дозах у короткострокових дослідженнях</b>										
З боку скелетних м'язїв – дегенерацїя/запалення мїоволокон	6,29	< 6,29	НР							
З боку тимуса – їнволюцїя/атрофїя				9,3	< 9,3	< 19				
<b>Основнї токсикологїчнї результати у щурїв, мишей та собак пїсля їнгаляцїйного введення VI разом їз вїдношенням експозицїї (продовження)</b>										
Ефект	Щури			Собаки			Мишї			
	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратнїсть клїнічної експозицїї <sup>б</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратнїсть клїнічної експозицїї <sup>б</sup>	Найнижча ефективна доза (мкг/кг)	Максимальна недейсна доза (мкг/кг)	Кратнїсть клїнічної експозицїї <sup>б</sup>	
З боку легень – вогнищевале невакровоотечевале	503	НВ <sup>д</sup>								
З боку серця: Мїокардїя				0,953 10,1	< 0,953 < 10,1	НР НР				

льни й фібр оз або міне раліз ація									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Основне рішення:** Дози – це оцінені введені дози (на основі 100 % фракції осадження), розраховані протягом усього періоду дослідження.

- Початкова висока доза, знижена до 38 200 мкг/кг/добу у день 8 дослідження.
- Порівняння даних AUC у тварин при максимальній недейсній дозі або при найнижчій ефективній дозі з AUC(0-t) (0,362 нг.год/мл); після введення 25 мкг VI (окремо або у комбінації зі 100 мкг FF та 62,5 мкг UMEC) учасникам з ХОЗЛ (за винятком тих випадків, де конкретно вказано інше): +Стах (0,0674 нг/мл): (дослідження популяційної фармакокінетики 208059: дані з клінічних досліджень СТТ116853, 200812 та СТТ116855 за участю пацієнтів з ХОЗЛ у комбінації з 100 мкг FF та 62,5 мкг UMEC).
- Одна тварина зазнала впливу дози 58,6 мкг/кг/добу.
- Не виявлено, оскільки під час дослідження використовувався лише 1 рівень дози  
 Н/З = не застосовується (навіть чи пов'язано з системним впливом або депонованою легеневою дозою).  
 НР = не розраховано (недостатньо даних при цій дозі).  
 НВ = не виявлено (у дослідженні використовувався лише один рівень дози).  
 НС<sup>R</sup> = не спостерігалось при найвищій дозі у 26-тижневому дослідженні на щурах (10 300 мкг/кг/добу) з кратністю клінічної експозиції (AUC) 1840.  
 НС<sup>D</sup> = не спостерігалось при найвищій дозі у 39-тижневому дослідженні на собаках (510 мкг/кг/добу) з кратністю клінічної експозиції (AUC) 865.  
 НС<sup>M</sup> = не спостерігалось при найвищій дозі у 13-тижневому дослідженні на мишах (38 200 мкг/кг/добу) з кратністю клінічної експозиції (AUC) 1620.

**Таблиця 5 Результати, що посилюються або були унікальними для комбінації FF, VI та UMEC у 13-тижневому токсикологічному дослідженні інгаляційного введення собакам разом із системним впливом та відношенням експозиції**

Група	Контрольній розчинник	Комбінація низьких доз <sup>a</sup>	Комбінація високих доз <sup>a</sup>	FF окремо	UMEC окремо	VI окремо
Оцінена інгаляційна доза (мкг/кг/добу)	0/0/0	26/32/6	59/73/15	64	73	14
Системний вплив <sup>e</sup> (AUC; нг.год/мл)	0/0/0	1,4/0,32/4,2	2,9/2,2/10,6	2,22	1,73	13,4
Системний вплив <sup>e</sup> (Стах; нг/мл)	0/0/0	0,28/0,66/3,8	0,53/1,9/9,2	0,385	2,19	8,28
Відношення експозиції для тварин та людей <sup>b,c,d,e</sup>	-	2,7/0,8/12	5,8/5,4/29 17	4,4	4,3	37
AUC	-	9,2/11/56	/32/136	13	37	123
Стах	-	3/12/6	7/27/14	7	27	13
ДЛД <sup>f</sup>						

Результати, що посилюються комбінацією

Лужна фосфатаза  
Калій  
Фосфор  
Кальцій

Незначні погіршення в результаті введення комбінації високих доз включали незначне підвищення рівня лужної фосфатази (лише у самців), калію, фосфору та кальцію порівняно з підвищеннями при комбінації низьких доз, FF окремо, VI окремо та/або UMEC окремо.

Виснаження лімфоїдної тканини у:  
трахеобронхіальних лімфатичних вузлах та мигдаликах

Незначне збільшення частоти та/або тяжкості виснаження лімфоїдної тканини у трахеобронхіальних лімфатичних вузлах та мигдаликах при введенні комбінації високих доз порівняно зі збільшенням у собак, яким вводили комбінацію низьких доз або FF окремо.

Результати, що є унікальними для комбінації

Кількість нейтрофілів  
Platelet count  
Концентрація хлоридів

Мінімально підвищена кількість нейтрофілів та тромбоцитів, та мінімально знижені концентрації хлоридів спостерігались у собак, яким вводили комбінацію високих доз на відміну від кожного досліджуваного лікарського засобу окремо.

**Основне рішення:**

- a = FF/UMEC/VI

- b.  $b$  = кратність експозиції FF на основі клінічної дози 200 мкг/добу (призначається учасникам з астмою у комбінації з 62,5 мкг UMES та 25 мкг VI), де AUC(0-24) та Стах становлять 0,504 нг.год/мл та 0,031 нг/мл відповідно [дані популяційної фармакокінетики з клінічного дослідження 205715; номер документа «ГСК» 2018N393131].
- c.  $c$  = кратність експозиції UMES на основі клінічної дози 62,5 мкг/добу з AUC(0-t) та Стах 0,405 нг.год/мл та 0,060 нг/мл відповідно (дослідження популяційної фармакокінетики 208059: дані з клінічних досліджень СТТ116853, 200812 та СТТ116855 за участю пацієнтів з ХОЗЛ у комбінації з 100 мкг FF та 25 мкг VI).
- d.  $d$  = кратність експозиції VI на основі клінічної дози 25 мкг/добу з AUC(0-24) та Стах 0,362 нг.год/мл та 0,0674 нг/мл відповідно (дослідження популяційної фармакокінетики 208059: дані з клінічних досліджень СТТ116853, 200812 та СТТ116855 за участю пацієнтів з ХОЗЛ у комбінації з 100 мкг FF та 62,5 мкг UMES).
- e.  $e$  = дані про системний вплив та прогнозоване відношення експозиції на основі середньої експозиції FF, VI або UMES у самців та самок у всіх точках збору даних у 13-тижневому дослідженні токсичності на собаках з використанням FF, VI та UMES у комбінації.
- f.  $f$  = розрахунок передбачає 25 % осадження у собак та 100 % осадження у людей, маса тіла собак 10 кг; маса легень собак 110 г та 1000 г у людини.
- AUC = площа під кривою; Стах = максимальна концентрація в плазмі крові; ДЛД = депонована легенева доза

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Швець Оксана Миколаївна  
(П.І.Б.)



Керівник відділу реєстрації ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс  
Україна»

{Порядок доповнено новим додатком 29 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

### Звіт про клінічне дослідження-1

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	<b>Треледжи Елліпта</b>
2. Заявник	ГлаксоСмітКляйн Експорт Лімітед, Велика Британія GlaxoSmithKline Export Limited, United Kingdom
3. Виробник	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс, Велика Британія Glaxo Operations UK Ltd trading as Glaxo Wellcome Operations, United Kingdom
4. Проведено дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, що був зареєстрований або буде зареєстрований	Лікарський засіб з повним досьом (автономне досьом)
5. Назва клінічного дослідження, код клінічного дослідження	24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази з паралельними групами та з подвійною імітацією (із додатковим лікуванням до 52 тижнів у підгрупі учасників), у якому порівнювали ефективність, безпеку та переносимість потрійної комбінації флютиказону фууроат/умеклідініум/вілантерол (FF/LMESC/M) з фіксованою дозою, що вводили один раз на добу вранці за допомогою порошкового інгалятора (PI), та комбінації будесонід/формотерол (ВВД/ФО) 400 мкг/12 мкг двічі на добу, що вводили за допомогою резервуарного інгалятора, у учасників із хронічним обструктивним захворюванням легень  СТТ116853
6. Фаза клінічного дослідження	IIIa
7. Період клінічного дослідження	23.01.2015-07.04.2016
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Загалом рандомізація та лікування проводились у 162 центрів в 15 країнах: 21 центр у Російській Федерації, 17 в Україні, 17 у Мексиці, 16 у Німеччині, 12 у Греції, 10 у Чехії, 10 у Румунії, 9 у Болгарії, 8 у Китаї, 8 в Естонії, 8 в Угорщині, 8 в Італії, 6 у Польщі, 6 у Республіці Корея, 6 у Словаччині
9. Запланована кількість учасників дослідження	заплановано: 1810 фактично: 1810
10. Об'єктивні та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Первинні цілі дослідження:  Зміна мінімального об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) від

<p>вихідного рівня на тижні 24</p>	<p>Зміна мінімального об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) від вихідного рівня на тижні 52</p>
<p>Зміна загального балу за респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ; SGRQ) від вихідного рівня у учасників з ХОЗЛ на тижні 24</p>	<p>Зміна загального балу за респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ; SGRQ) від вихідного рівня у учасників з ХОЗЛ на тижні 52</p>
<p>Вторинні цілі дослідження:</p>	<p>Фокальний показник динамічного індексу задихи (ДІЗ) на тижнях 24 та 52 Запитання про щоденну активність на тижнях 24 та 52</p>
<p>Середня річна кількість помірних та/або тяжких загострень ХОЗЛ протягом лікування до тижня 24 та до тижня 52</p>	<p>Оцінка зміни респіраторних симптомів від вихідного рівня за допомогою інструменту оцінки пацієнтами результатів загострень ХОЗЛ (ЕХАСТ-ПРО) на тижнях 24 та 52</p>
<p>Кількість учасників із будь-яким небажаним явищем (НЯ) протягом періоду лікування та серйозним небажаним явищем (СНЯ) протягом періоду лікування</p>	<p>Кількість учасників із будь-якими НЯ/СНЯ протягом додаткового періоду лікування</p>
<p>Кількість учасників із пневмонією протягом періоду лікування</p>	<p>Кількість учасників із пневмонією протягом додаткового періоду лікування</p>
<p>Кількість учасників із будь-якими серцево-судинними (СС) явищами</p>	<p>Кількість учасників із будь-якими серцево-судинними (СС) явищами</p>

<p>протягом періоду лікування (включаючи надшлункочкову аритмію та нефатальний інфаркт міокарда)</p> <p>Кількість учасників із будь-якими СС явищами протягом додаткового періоду лікування (включаючи надшлункочкову аритмію та нефатальний інфаркт міокарда)</p> <p>Зміна частоти серцевих скорочень від вихідного рівня на тижні 24</p> <p>Зміна частоти серцевих скорочень від вихідного рівня на тижні 52</p> <p>Зміна скоригованого інтервалу QT з корекцією за формулою Фрідрічіа (QTcF) та PR-інтервалу від вихідного рівня на тижні 24</p> <p>Зміна QTcF та PR-інтервалу від вихідного рівня на тижні 52</p> <p>Зміна інтервалу QT, скоригованого на частоту серцевих скорочень за формулою Базетта (QTcB), від вихідного рівня на тижні 24</p> <p>Зміна QTcB від вихідного рівня на тижні 52</p> <p>Зміна систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) від вихідного рівня на тижні 24</p> <p>Зміна систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) від вихідного рівня на тижні 52</p> <p>Кількість учасників із будь-якими патологічними результатами холтеровського моніторування електрокардіограми (ЕКГ) на тижні 24</p> <p>Зміна частоти пульсу від вихідного рівня на тижні 24</p> <p>Зміна частоти пульсу від вихідного рівня на тижні 52</p> <p>Зміна кількості базофілів, еозинофілів, моноцитів, нейтрофілів, лейкоцитів, лімфоцитів та тромбоцитів від вихідного рівня на тижні 24</p> <p>Зміна кількості базофілів, еозинофілів, моноцитів, нейтрофілів, лейкоцитів,</p>
--

лімфоцитів та тромбоцитів від вихідного рівня на тижні 52	Зміна кількості еритроцитів від вихідного рівня на тижні 24
Зміна кількості еритроцитів від вихідного рівня на тижні 52	Зміна рівня гемоглобіну від вихідного рівня на тижні 24
Зміна рівня гемоглобіну від вихідного рівня на тижні 24	Зміна рівня гемоглобіну від вихідного рівня на тижні 52
Зміна показника гематокриту від вихідного рівня на тижні 24	Зміна показника гематокриту від вихідного рівня на тижні 52
Зміна рівня альбуміну та білка від вихідного рівня на тижні 24	Зміна рівня альбуміну та білка від вихідного рівня на тижні 52
Зміна рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ) та креатинкінази від вихідного рівня на тижні 24	Зміна рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ) та креатинкінази від вихідного рівня на тижні 52
Зміна рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ та креатинкінази від вихідного рівня на тижні 52	Зміна рівня глюкози, кальцію, діоксиду вуглецю (СО2), хлориду, фосфату, калію, натрію та сечовини від вихідного рівня на тижні 24
	Зміна рівня глюкози, кальцію, СО2, хлориду, магнію, фосфату, калію, натрію та сечовини від вихідного рівня на тижні 52
	Зміна рівня білірубіну, креатиніну та урату від вихідного рівня на тижні 24
	Зміна рівня білірубіну, креатиніну та урату від вихідного рівня на тижні 52
	Кількість учасників, які повідомили про небажане явище, що потребує

<p>11. Дизайн клінічного дослідження</p>	<p>особливої уваги (НЮО), орофарингеального походження протягом періоду лікування</p> <p>Кількість учасників, які повідомили про НЮО орофарингеального походження протягом додаткового періоду лікування</p> <p>Кількість учасників з принаймні одним переломом кістки протягом періоду лікування</p> <p>Кількість учасників з принаймні одним переломом кістки протягом додаткового періоду лікування</p> <p>Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження з паралельними групами та з подвійною імітацією, у якому порівнювали ефективність та безпеку комбінації FГ/UMES/VI один раз на добу та комбінації ВUD/FOR двічі на добу. З періоди дослідження: Вступний період (2 тижні), період лікування (24 тижні або 52 тижні) та період подальшого спостереження (1 тиждень). Усі учасники продовжували отримувати поточне підтримуюче лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) протягом вступного періоду; пацієнтів, які відповідали критеріям участі, згодом було рандомізовано в групу одного з двох досліджуваних лікарських засобів. Усі учасники отримували лікування протягом 24 тижнів, а підгрупа учасників отримувала лікування у сліпому режимі протягом 52 тижнів. Ця підгрупа включала перших 430 учасників, яких було рандомізовано та які дали згоду на лікування протягом 52 тижнів. Учасники відвідували клініку з метою скринінгу, рандомізації (день 1) та після 2, 4, 12 та 24 тижнів лікування (а також після 36 та 52 тижнів лікування для учасників протягом додаткового лікування). Учасники, які припинили прийом досліджуваного лікарського засобу, могли не виходити з дослідження та продовжувати проходити певні оцінки безпеки та ефективності. Основні показники ефективності включали левенеу функцію, виміряну за допомогою спірометрії; вплив ХОЗЛ на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (ЯЖПЗ), за загальним балом за респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія (SGRQ), вимірним як SGRQ-C, специфічний для ХОЗЛ, оцінку загострень ХОЗЛ, респіраторні симптоми ХОЗЛ, виміряні за допомогою інструменту оцінки загострень ХОЗЛ (ЕХАСТ) – респіраторні симптоми (ЕХАСТ-RS; також відомий як E-RS:СОРD), отримані за допомогою опитувальника ЕХАСТ з 14 пунктів,</p>
--	---

12. Основні критерії включення	<p>зміна задишки за динамічним індексом задишки (ДІЗ) та запитання про щоденну активність. Заходи безпеки включали збір небажаних явищ (НЯ), серцево-судинний моніторинг (електрокардіограми [ЕКГ], холтеровське добове моніторування [у підгрупі прибл. 400 учасників], життєво важливі ознаки) та клінічні лабораторні дослідження.</p> <p>Чоловіки та невагітні жінки у віці <math>\geq 40</math> років, які наразі або раніше курили (<math>\geq 10</math> упаковок на рік під час скринінгу), з ХОЗЛ відповідали критеріям участі.</p> <p>Під час скринінгу учасників повинні були бути такі показники:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бал <math>\geq 10</math> за оціночним тестом щодо ХОЗЛ (САТ-тест);</li> <li>• об'єм форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) після прийому бронходилататора <math>&lt; 50\%</math> від норми АБО ОФВ1 після прийому бронходилататора <math>&lt; 80\%</math> від норми та наявність в анамнезі <math>\geq 2</math> помірних загострень або одного тяжкого (екстреного) загострення за попередні 12 місяців;</li> <li>• співвідношення ОФВ1/форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) після прийому сальбутамолу <math>&lt; 0,70</math></li> </ul> <p>Учасники також повинні були проходити щоденне підтримуюче лікування ХОЗЛ протягом принаймні 3 місяців до скринінгу. Учасники, у яких спостерігалась астма, ХОЗЛ, спричинене дефіцитом альфа-1-антитрипсину, інші серйозні порушення з боку респіраторної системи (наприклад, туберкульоз, рак легені, легенева гіпертензія тощо), резекція легені протягом 12 місяців скринінгу або інші клінічно значущі захворювання (на думку дослідника), не відповідали критеріям участі. Учасники, у яких спостерігалась пневмонія або тяжке загострення ХОЗЛ, що не зникло протягом 14 днів після скринінгу, інфекція дихальних шляхів, що не зникла протягом 7 днів після скринінгу, аномальні результати рентгенографії грудної клітки або застосування захищених препаратів протягом певного періоду до скринінгу, також не відповідали критеріям участі.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	<p>FF/UMESLM1 (100 мкг/62,5 мкг/25 мкг), що вводять за допомогою ПІ</p>

14. Препарат порівняння, дозування, спосіб застосування та сила дії	Еудесонід/формотерол (400 мкг/12 мкг), що вводять за допомогою резервуарного інгалятора
15. Супутнє лікування	Н/З
16. Критерії ефективності оцінки	Супутніми первинними кінцевими точками ефективності були зміни мінімального ОФВ1 та загального балу за SGRQ від вихідного рівня на тижні 24. Клінічно значуще покращення мінімального ОФВ1 визначалось як різниця у $\geq 100$ мл між досліджуваними лікарськими засобами, а для загального балу за SGRQ – як зниження на $\geq 4$ пункти від вихідного рівня. Вторинні кінцеві точки ефективності включали: річну частоту помірних/тяжких загострень ХОЗЛ (протягом лікування), зміну загального балу за EХАСТ-RS та за підшкалою (задихка, кашель та мокротиння, а також грудні симптоми), фокального показника ДІЗ на тижні 24 та відсотка днів з балом 2 у запитаннях про щоденну активність від вихідного рівня. Клінічно значущим покращенням балу за EХАСТ-RS було зниження балу за 4-тижневою середньою шкалою на $\geq 2$ пункти від вихідного рівня, а для фокального показника ДІЗ – $\geq 1$ .
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві точки безпеки включали частоту НЯ (включаючи пневмонію та допоміжну рентгенографію, СС явища [включаючи надшлункочкову аритмію та нефатальний інфаркт міокарда] та переломи кісток), вимірювання ЕКГ, включаючи інтервал QT, скоригований на частоту серцевих скорочень за формулою Фредеріча (QTcF), результати холтеровського добового моніторування (підгрупа), життєво важливі ознаки, показники гематологічного та клінічного біохімічного аналізу крові.
18. Статистичні методи	Оскільки подання документів в регуляторний орган було заплановано на основі демонстрації ефективності в одному дослідженні, це дослідження проводилось при двосторонньому рівні значущості 1 %. Однак усі порівняння для первинних, вторинних та інших кінцевих точок проводились при двосторонньому рівні значущості 5 % (тобто статистичну значущість оцінювали при рівні значущості 5 %). Розмір вибірки був заснований на супутніх первинних кінцевих точках ефективності за ОФВ1 та загальному балі за SGRQ та розраховувався на основі даних попередніх досліджень. Очікувалось, що середня різниця у лікуванні комбінацією інгаляційний кортикостероїд/антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії/агоніст бета-2-адренорецепторів тривалої дії (КС/ЛАМА/ЛВА) порівняно з КС/ЛВА для загального балу

за SGRQ становитиме прибл. 2-3 пункти.

Відповідно до цих даних, 688 учасників на одну групу лікування повинні продемонструвати 90 % потужності для виявлення різниці в 2,5 пункти між групами FF/UMES/VI та VID/FOR для загального балу за SGRQ, якщо припустити, що стандартне відхилення (СВ) – 12 пунктів. Дослідження також демонструвало потужність > 90 % для виявлення різниці у 80 мг між групами FF/UMES/VI та VID/FOR для мінімального ОФВ1 через 24 тижні, якщо припустити, що СВ – 240 мг. Для визначення розміру вибірки застосовувався двосторонній рівень значущості 1 %. За оцінками, прибл. 30 % учасників припинили прийом досліджуваного лікарського засобу без оцінки на тижні 24, тому в кожному групі лікування необхідно було рандомізувати 900 учасників. Для аналізу даних про ефективність та безпеку використовували популяцію всіх пацієнтів, рандомізованих на лікування (ITT-популяцію), та учасників додаткового лікування (популяцію EXT). В ITT-популяцію входили всі рандомізовані учасники, за винятком тих, яких було рандомізовано помилково, та усі учасники, які отримували лікування протягом 24 тижнів. В популяцію EXT входили всі учасники з ITT-популяції, яких було включено у підгрупу учасників із додатковим лікуванням до 52 тижнів. Сукупні первинні кінцеві точки ефективності (змінна мінімального ОФВ1 та загального балу за SGRQ від вихідного рівня на тижні 24) були проаналізовані для ITT-популяції за допомогою аналізу змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM) на основі підходу до проведення досліджень за двосторонньою гіпотезою. У моделі були включені коваріати групи лікування, статусу паління (скринінг), географічного району, візиту, значення на вихідному рівні, а також взаємозв'язку між візитами та вихідним рівнем та між візитами та терапевтичною групою. Щоб врахувати можливість сукупних первинних порівнянь, для контролю загальної ймовірності помилки I роду при  $\alpha = 0,05$  використовували метод Хохберга. В аналіз були включені дані, зібрані під час лікування учасників рандомізованого дослідження. Якби принаймні одне з первинних порівнянь було значущим, це дозволило б зробити висновок про вторинні та інші порівняння кінцевих точок, що були б статистично значущими, якби пов'язане значення р було нижче 0,05 (без урахування множинності). Аналізи, у яких підтверджувались сукупні первинні кінцеві точки, включали частку учасників, у яких збільшився мінімальний ОФВ1 на  $\geq 100$  мг від вихідного рівня, та частку учасників, які пройшли SGRQ, на основі зниження на  $\geq 4$  пункти за загальним балом за

	<p>SGRQ від вихідного рівня. Ці кінцеві точки аналізували за допомогою узагальненої лінійної змішаної моделі з функцією логіт-зв'язку з тими ж коваріатами, що використовувались у первинному аналізі, та без врахування можливості. Порівняння вторинних кінцевих точок не враховувало можливості. Річний рівень помірних або тяжких загострень ХОЗЛ аналізували за допомогою узагальненої лінійної моделі з припущенням негативного біноміального розподілу. Середні бали за EХАСТ-RS та трьома підшкалами (задишка, кашель та мокротиння, а також грудні симптоми) протягом 4-тижневих інтервалів (тижні 1-4, 5-8, 9-12 тощо) та фокальний показник ДІЗ на тижні 24 аналізували за допомогою ММРМ. Частки учасників, які пройшли EХАСТ-RS (зменшення на <math>\geq 2,0</math> пункти від вихідного рівня) та визначили ДІЗ (бал <math>\geq 1</math> пункту), аналізували за допомогою узагальненої лінійної змішаної моделі з функцією логіт-зв'язку. Відсоток днів з балом 2 (були більш активними, ніж зазвичай) у запитаннях про щоденну активність аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA). Частку учасників, які повідомили про НЯ, було підраховано для кожної терапевтичної групи з використанням основного системно-органного класу (СОК) відповідно до Медичного словника термінології регуляторної діяльності (MedDRA) та бажаного терміну. Частота явищ на 1000 учаснико-років була розрахована для більшості НЯ, включаючи пневмонію та переломи кісток. Час до настання першого явища у групі небажаних явищ (пневмонії), що потребують особливої уваги (НЯОУ), аналізували за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса. Аналіз тяжких небажаних серцево-судинних явищ (ТНССЯ) (широкого та вузького визначення) проводили з використанням даних про смертність від СС захворювань та НЯ без летального наслідку, повідомлені дослідниками. Зміну QTc(F) від вихідного рівня аналізували за допомогою ММРМ.</p> <p>Популяція всіх пацієнтів, рандомізованих на лікування (ІТТ-популяція): До популяції дослідження входили переважно представники європеоїдної раси (85 %) та чоловіки (74 %); середній вік становив 63,9 років, а середній індекс маси тіла (ІМТ) – 26,92 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>Учасники додаткового лікування (популяція EХТ): До популяції дослідження входили переважно представники європеоїдної раси (&gt; 99 %) та чоловіки (74 %); середній вік становив 63,5 років, а середній ІМТ – 27,30 кг/м<sup>2</sup>.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	

	<p>ІТТ-популяція: Тривалість ХОЗЛ у 36 % учасників під час скринінгу становила від <math>\geq 1</math> до <math>&lt; 5</math> років. Друга за поширеністю тривалість ХОЗЛ під час скринінгу становила від <math>\geq 5</math> до <math>&lt; 10</math> років (32 % учасників) та від <math>\geq 10</math> до <math>&lt; 15</math> років (17 % учасників). У більшості учасників спостерігався ступінь 3 за класифікацією Глобальної ініціативи із хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD) (54 %), а ХОЗЛ не було оборотним (84 %). Середній бал за САТ-тестом становив 19,1. У 37 % учасників спостерігалось <math>\geq 2</math> помірних або тяжких загострень ХОЗЛ за 12 місяців до скринінгу, а у 28 % учасників – 1 помірне або тяжке загострення ХОЗЛ за 12 місяців до скринінгу. 66 % учасників повідомили про фактори ризику СС захворювань, при цьому 37 % учасників повідомили про 2 або більше факторів ризику СС захворювань.</p> <p>Популяція EXT: Тривалість ХОЗЛ у 34 % учасників під час скринінгу становила від <math>\geq 5</math> до <math>&lt; 10</math> років. Друга за поширеністю тривалість ХОЗЛ під час скринінгу становила від <math>\geq 1</math> до <math>&lt; 5</math> років (33 % учасників) та від <math>\geq 10</math> до <math>&lt; 15</math> років (17 % учасників). Тяжкість ХОЗЛ під час скринінгу була подібною в обох терапевтичних групах. У більшості учасників спостерігався ступінь 3 за класифікацією GOLD (51 %), а ХОЗЛ не було оборотним (82 %). Середній бал за САТ-тестом становив 19,1. У 33 % учасників спостерігалось <math>\geq 2</math> помірних або тяжких загострень ХОЗЛ за 12 місяців до скринінгу, а у 36 % учасників – 1 помірне або тяжке загострення ХОЗЛ за 12 місяців до скринінгу. 69 % учасників повідомили про фактори ризику СС захворювань, при цьому 38 % учасників повідомили про 2 або більше факторів ризику СС захворювань.</p>
<p>20. Результати щодо ефективності</p>	<p>Обидві сукупні первинні кінцеві точки відповідали критеріям для визнання статистичної значущості. На тижні 24 спостерігалось клінічно значуще та статистично значуще покращення мінімального ОФВ1 у групі FF/UMES/VI порівняно з групою ВВД/FOR (різниця у 171 мл, <math>p &lt; 0,001</math>). Крім того, в обох терапевтичних групах спостерігалось клінічно значуще покращення загального балу за SGRQ від вихідного рівня, а комбінація FF/UMES/VI продемонструвала статистично значуще покращення порівняно з ВВД/FOR на -2,2 пункти (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>На підтримку сукупних первинних кінцевих точок на тижні 24 більша частка учасників, які отримували FF/UMES/VI, досягла підвищення ОФВ1 на <math>\geq 100</math></p>

мл та зниження загального балу за SGRQ на  $\geq 4$  пункти порівняно з ВUD/FOR від вихідного рівня. Відношення шансів досягнення цих покращень порівняно з недосягненням цих покращень було статистично значущим на користь FF/UMESVI ( $p < 0,001$ ).

Профіль відповіді ОФВ1 та SGRQ у популяції EXT на тижні 52 був подібним до ITT-популяції на тижні 24.

Комбінація FF/UMESVI продемонструвала статистично значуще зниження щорічної частоти помірних або тяжких загострень ХОЗЛ порівняно з ВUD/FOR на основі даних до 24 тижнів у ITT-популяції (35 %,  $p = 0,002$ ) та до 52 тижнів у популяції EXT (44 %,  $p = 0,006$ ).

Комбінація FF/UMESVI продемонструвала статистично значуще полегшення симптомів ХОЗЛ, що виміряно за EХАСТ-RS при кожному 4-тижневому інтервалі протягом 24 тижнів у ITT-популяції ( $p < 0,001$ ) та протягом 52 тижнів у популяції EXT ( $p < 0,05$ , за винятком тижнів 1-4). Подібні результати спостерігались за підшкалами задишки, кашлю та мокротиння та грудних симптомів за EХАСТ-RS у ITT-популяції та за підшкалами задишки та грудних симптомів за EХАСТ-RS у популяції EXT. Незважаючи на те, що в популяції EXT спостерігалось більше зниження балів за підшкалами кашлю та мокротиння за EХАСТ у групі FF/UMESVI порівняно з групою ВUD/FOR від вихідного рівня, відмінності в лікуванні не були статистично значущими.

Як у ITT-популяції, так і у популяції EXT більша кількість учасників, які отримували FF/UMESVI, під час кожного 4-тижневого інтервалу спостерігалось клінічно значуще покращення балів за EХАСТ-RS порівняно з ВUD/FOR. Відношення шансів відповіді та відсутності відповіді були статистично значущими на користь FF/UMESVI (відношення шансів [ВШ] коливалось від 1,59 до 1,76,  $p < 0,001$  у ITT-популяції, а ВШ коливалось від 1,46 до 2,27,  $p < 0,05$ , за винятком тижнів 13-16 у популяції EXT).

На тижні 24 спостерігалось клінічно значуще покращення фокального показника ДІЗ в обох терапевтичних групах, а FF/UMESVI продемонструвала статистично значуще покращення порівняно з

	<p>ВУД/ФОР на 0,57 пунктів (<math>p &lt; 0,001</math>). У більшшій частці учасників, які отримували FF/UMES/VI, спостерігалось клінічно значуще покращення фокального показника ДІЗ порівняно з ВУД/ФОР. Відношення шансів відповіді та відсутності відповіді було статистично значущим на користь FF/UMES/VI (ВШ 1,61, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Відсоток днів з балом 2 (були більш активними, ніж зазвичай) у запитаннях про щоденну активність був дуже низьким порівняно з вихідним рівнем (~ 5 % днів) у групах FF/UMES/VI та ВУД/ФОР. Середні зміни від вихідного рівня протягом 24 тижнів у ІТТ-популяції або протягом 52 тижнів у популяції EXT були незначними (від -0,1 % до 0,3 %), а відмінність між терапевтичними групами не була статистично значущою.</p>
<p>21. Результати щодо безпеки</p>	<p>Загальний профіль безпеки FF/UMES/VI загальною відповідав відомим класовим ефектам ІКС, ЛАМА та/або ЛАВА та супутнім захворюванням, що часто спостерігаються у пацієнтів з ХОЗЛ. Профіль безпеки FF/UMES/VI у дослідженні СТТ116853 за участю пацієнтів із супутніми СС захворюваннями (прибл. дві третини пацієнтів мали фактори ризику СС захворювань на вихідному рівні) узгоджувався зі схваленими комбінаціями FF/VI, UMES/VI та UMES для монотерапії. Дані вказують на те, що FF/UMES/VI 100/62,5/25 мг добре переноситься пацієнтами з прогресуючим та симптоматичним ХОЗЛ із ризиком загострення. Основні дані щодо безпеки:</p> <p>У дослідженні СТТ116853 загальна частота НЯ та СНЯ була подібною у терапевтичних групах FF/UMES/VI та ВУД/ФОР. Двома найпоширенішими НЯ та СНЯ в обох терапевтичних групах були назофарингіт та головний біль, а також ХОЗЛ та пневмонія відповідно.</p> <p>Загальна частота НЯ протягом 24 тижнів у дослідженні СТТ116853 була подібною до загальної частоти НЯ протягом 12 тижнів у дослідженні 200109/200110, але трохи вищою протягом 52 тижнів. У дослідженні СТТ116853 протягом 52 тижнів частота НЯ була вищою у групі ВУД/ФОР порівняно з групою FF/UMES/VI.</p> <p>Частота НЯ з летальним наслідком була низькою у дослідженні СТТ116853, а явища відповідали НЯ, очікуваним у пацієнтів з</p>

<p>прогресуючим ХОЗЛ та кількома основними султуніми захворюваннями.</p>	<p>Частота ХОЗЛ (СНЯ) була нижчою у групі FF/UMES/VI порівняно з групою ВВД/ФОР як у ІТТ-популяції (популяції всіх пацієнтів, рандомізованих на лікування), так і у популяції EXT (учасників додаткового лікування), що може демонструвати менший ризик загострення при лікуванні.</p>
<p>Вища частота пневмонії (НЮУ) спостерігалась у ІТТ-популяції (до 24 тижнів) у групі FF/UMES/VI (2,2 %) порівняно з групою ВВД/ФОР (0,8 %); тоді як частота пневмонії (НЮУ) була подібною між терапевтичними групами у меншій популяції EXT (до 52 тижнів) (1,9 % та 1,8 %).</p>	<p>Профіль безпеки FF/UMES/VI для СС системи відповідав явищам, очікуваним для цих класів препаратів, та загалом був подібним до профілю безпеки ВВД/ФОР. Однак у підгрупі СС ефектів частота артеріальної гіпертензії була чисельно вищою у групі ВВД/ФОР порівняно з групою FF/UMES/VI у ІТТ-популяції до 24 тижнів.</p>
<p>Нових повідомлень про проблеми безпеки з клінічних лабораторних досліджень, оцінки життєво важливих ознак, ЕКГ або результатів холтеровського моніторування не спостерігалось в жодній популяції дослідження СТТ116853.</p>	<p>Летальні наслідки</p>
<p>Під час проведення дослідження СТТ116853 повідомлялось про 12 летальних наслідків; частота була подібною між терапевтичними групами (по 6 у кожній терапевтичній групі). Дослідники не вважали жоден з летальних наслідків пов'язаним з прийомом досліджуваних лікарських засобів.</p>	<p>Усі 12 летальних наслідків були підтверджені незалежним Комітетом з клінічних досліджень (ККД). Найпоширенішою підтвердженою категорією СНЯ з летальним наслідком протягом лікування були СС явища (8/12 летальних наслідків; <math>\leq 1\%</math> учасників у кожній терапевтичній групі), що не є несподіваним, враховуючи, що у зареєстрованій популяції спостерігались султуні СС захворювання на вихідному рівні. Частота підтверджених серйозних небажаних явищ з летальним наслідком становила <math>\leq 0,2\%</math> у</p>

	<p>кожній терапевтичній групі для всіх інших категорій (респіраторні захворювання, рак тощо). Два летальні наслідки (по одному у кожній терапевтичній групі) ККД вважав причиною основного ХОЗЛ. Жодних ускладнень, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалось у підтверджених явищах.</p> <p>Небажані явища, що призводять до відміни досліджуваного лікарського засобу або виходу з дослідження</p> <p>У дослідженні СТТ116853 частота НЯ, що призвели до виходу з дослідження або відміни досліджуваного лікарського засобу, була низькою як у ІТТ-популяції (по 3 % у групах FF/UMES/L1 та VID/FOR), так і у популяції EХТ (5 % у групі FF/UMES/L1 та 4 % у групі VID/FOR). В обох популяціях порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (у т.ч. ХОЗЛ) призвели до більшої кількості відмін досліджуваного лікарського засобу. У ІТТ-популяції пневмонія призвела до відміни досліджуваного лікарського засобу у 4 учасників (&lt; 1 %) у групі FF/UMES/L1 та 1 учасника (&lt; 1 %) у групі VID/FOR, а порушення з боку серця – у 6 учасників (&lt; 1 %) у групі VID/FOR та у жодного учасника у групі FF/UMES/L1. Цей дисбаланс у відміні досліджуваного лікарського засобу через пневмонію та порушення з боку серця не спостерігався у популяції EХТ, хоча й у меншій кількості учасників. Загалом не спостерігалось єдиної закономірності у типах НЯ, що призвели до виходу з дослідження або відміни досліджуваного лікарського засобу.</p>
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>У пацієнтів з ХОЗЛ із симптомами та ризиком загострення, незважаючи на підтримуючу терапію, комбінація FF/UMES/L1 продемонструвала переконливу ефективність порівняно з встановленим ІКС/LABA щодо великої кількості клінічно значущих результатів, включаючи легеневу функцію, загострення ХОЗЛ, якість життя, пов'язану зі здоров'ям, та симптоми. Не спостерігалось нових повідомлень про проблеми безпеки, а більша частота пневмонії у групі FF/UMES/L1 порівняно з групою VID/FOR, що спостерігалась через 24 тижні, не спостерігалась у підгрупі до 52 тижнів. Частота пневмонії у групі FF/UMES/L1 відповідає частоті у групі FF/L1 100/25 мг у попередніх дослідженнях за участю пацієнтів з ХОЗЛ. Загальні дані щодо безпеки FF/UMES/L1 у цьому дослідженні підтвердили сприятливе співвідношення користь/ризик для лікування пацієнтів з ХОЗЛ.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Результати цього дослідження покращують розуміння клінічної цінності FG/UMESMI порівняно з двокомпонентною терапією ІКС/ЛАВА у пацієнтів з ХОЗЛ.
	<p>/Підпис/</p> <p>Швець Оксана Миколаївна</p> <p>Керівник відділу реєстрації «СмітКляйн Фармасьютікалс Україна»</p>  

{Порядок внесено згідно з новим Додатком 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019}

## Звіт про клінічне дослідження-2

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	Треледжи Елліпта
2. Заявник	ГлаксоСмітКляйн Експорт Лімітед, Велика Британія ГлаксоSmithKline Exhrot Limited, United Kingdom
3. Виробник	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс, Велика Британія Глахо Operations UK Ltd trading as Глахо Wellcome Operations, United Kingdom
4. Проведено дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, що був зареєстрований або буде зареєстрований	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)
5. Назва клінічного дослідження, код клінічного дослідження	52-тижневе рандомізоване подвійне сліпе дослідження ІІ фази у 3 паралельних групах, у якому порівнювали ефективність, безпеку та переносимість потрійної комбінації флютиказону фуроат/умеклідініум/вілантерол (FF/UMES/LI) з фіксованою дозою та подвійних комбінацій FF/LI та UMES/LI з фіксованою дозою, що вводили один раз на добу вранці за допомогою порошкового інгалятора учасникам із хронічним обструктивним захворюванням легень.
6. Фаза клінічного дослідження	СТТ116855
7. Період клінічного дослідження	ІІІа
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	30.06.2014-17.07.2017 Загалом рандомізація та лікування проводились у 971 центрі в 37 країнах: 257 центрів у США; по 106 центрів у Німеччині та Японії; 55 центрів в Іспанії; 42 центри в Аргентині; 41 центр у Китаї; 35 центрів у Російській Федерації; по 24 центри в Канаді та Нідерландах; 23 центри в Республіці Корея; 22 центри в Південній Африці; 17 центрів у Франції; по 16 центрів в Австралії та Чилі; 15 центрів у Великій Британії; по 13 центрів у Бельгії, Чеській Республіці, Ізраїлі та Перу; 11 центрів у Бразилії; по 10 центрів у Швеції та Україні; 9 центрів у Норвегії; по 8 центрів у Данії, Румунії та Тайланді; 7 центрів у Фінляндії; по 6 центрів у Новій Зеландії, Філіппінах, Польщі та В'єтнамі; по 5 центрів в Австрії та Пуерто-Ріко; по 4 центри в Колумбії, Гонконгу та Туреччині; та 3 центри в Сингапурі.
9. Запланована кількість учасників дослідження	заплановано: 10 000

	фактично: 10 355
<p>10. Об'єктивні та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження</p>	<p>Первинна мета: Річна частота помірних/тяжких загострень протягом лікування на тижні 52, порівняння FГ/UMЕС/VI, UMЕС/VI та FГ/VI</p> <p>Вторинні цілі:</p> <p>Зміна мінімального об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) від вихідного рівня на тижні 52, порівняння FГ/UMЕС/VI та FГ/VI</p> <p>Зміна загального балу за респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія (SGRQ) від вихідного рівня на тижні 52, порівняння FГ/UMЕС/VI та FГ/VI</p> <p>Час до виникнення помірних/тяжких загострень протягом лікування, порівняння FГ/UMЕС/VI, FГ/VI та UMЕС/VI</p> <p>Річна частота помірних/тяжких загострень протягом лікування, порівняння FГ/UMЕС/VI та UMЕС/VI у підгрупі учасників із кількістю еозинофілів у крові <math>\geq</math> 150 клітин/мкл</p> <p>Час до виникнення помірних/тяжких загострень протягом лікування, порівняння FГ/UMЕС/VI та UMЕС/VI у підгрупі учасників із кількістю еозинофілів у крові <math>\geq</math> 150 клітин/мкл на вихідному рівні</p> <p>Час до виникнення тяжких загострень протягом лікування, порівняння FГ/UMЕС/VI, FГ/VI та UMЕС/VI</p>
<p>11. Дизайн клінічного дослідження</p>	<p>Міжнародне багатопроцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази у 3 паралельних групах, у якому порівнювали порошок для інгаляції на основі FГ/UMЕС/VI, порошок для інгаляції на основі FГ/VI та порошок для інгаляції на основі UMЕС/VI, що вводили один раз на добу вранці. Цільова популяція становила 10 000 рандомізованих учасників у прибіл. 1200 дослідницьких центрах по всьому світу. Загальна тривалість участі становила прибіл. 55 тижнів, включаючи 2-тижневий вступний період, 52-тижневий період лікування та 1-тижневий період подальшого спостереження для оцінки безпеки. Учасники продовжували приймати свої поточні препарати для лікування ХОЗЛ протягом вступного періоду, а також отримували салбутамол за потреби (резервний препарат для полегшення симптомів) протягом усього дослідження.</p> <p>Після вступного періоду учасників, які відповідали критеріям участі,</p>

	<p>рандомізували (у співвідношенні 2:2:1) в одну з таких терапевтичних груп у подвійному сліпому режимі: FFL/МЕС/Л1 100 мкг/62,5 мкг/25 мкг один раз на добу, FFL/Л1 100 мкг/25 мкг один раз на добу або МЕС/Л1 62,5 мкг/25 мкг один раз на добу.</p> <p>Учасники припинили прийом усіх поточних препаратів для лікування ХОЗЛ на початку періоду рандомізованого лікування, але могли продовжувати прийом додаткового кисню, муколітиків та досліджуваного резервного препарату для полегшення симптомів (салбутамол).</p> <p>Учасники, які припинили прийом досліджуваного лікарського засобу, могли не виходити з дослідження та продовжувати проходити певні оцінки безпеки та ефективності, якщо вони не відкликали інформовану згоду.</p> <p>Чоловіки та невагітні жінки у віці <math>\geq 40</math> років, які наразі або раніше курили (<math>\geq 10</math> упаковок на рік під час скринінгу), з ХОЗЛ, згідно з визначенням Американського торакального товариства/Європейського респіраторного товариства, відповідали критеріям участі. Під час скринінгу учасників повинні були бути такі показники: бал <math>\geq 10</math> за оціночним тестом щодо ХОЗЛ (САТ-тест); об'єм форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) після прийому бронходилататора <math>&lt; 50\%</math> від норми та наявність в анамнезі <math>\geq 1</math> помірнього/тяжкого загострення ХОЗЛ за попередні 12 місяців АБО ОФВ1 після прийому бронходилататора <math>&lt; 80\%</math> від норми та наявність в анамнезі <math>\geq 2</math> помірних загострень або <math>\geq 1</math> тяжкого (екстреного) загострення ХОЗЛ за попередні 12 місяців. Учасники також повинні були проходити щоденне підтримуюче лікування ХОЗЛ протягом принаймні 3 місяців до скринінгу.</p> <p>Учасники, у яких спостерігалась астма, ХОЗЛ, спричинене дефіцитом альфа-1-антитрипсину, інші серйозні порушення з боку респіраторної системи (наприклад, активна форма туберкульозу, рак легені, легенева гіпертензія тощо), резекція легені протягом 12 місяців скринінгу або інші клінічно значущі захворювання (на думку дослідника), не відповідали критеріям участі. У учасників також не повинно було спостерігатись пневмонії або тяжкого загострення ХОЗЛ, що не зникли принаймні за 14 днів до скринінгу та принаймні через 30 днів після введення останньої дози пероральних/системних кортикостероїдів (якщо застосовно), інфекції дихальних шляхів, що не зникла протягом 7 днів після скринінгу, аномальних результатів рентгенографії грудної клітки, потреби в кисні у спокої <math>&gt; 3</math> л/хв на вихідному рівні, гострої фази</p>
12. Основні критерії включення	

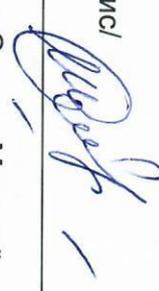
	<p>легеневої реабілітації протягом 4 тижнів до скринінгу або застосування заборонених препаратів протягом певних інтервалів часу до скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування</p>	<p>FF/UMES/MI (100 мкг/62,5 мкг/25 мкг), що вводять за допомогою ПІ</p>
<p>14. Препарат порівняння, дозування, спосіб застосування та сила дії</p>	<p>FF/MI 100 мкг/25 мкг або UMES/MI 62,5 мкг/25 мкг</p>
<p>15. Супутне лікування</p>	<p>Н/З</p>
<p>16. Критерії ефективності оцінки</p>	<p>Первинна кінцева точка ефективності: Порівняння сукупного первинного лікування було парним порівнянням FF/UMES/MI з FF/MI та FF/UMES/MI з UMES/MI для первинної кінцевої точки, річної частоти помірних/тяжких загострень протягом лікування.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна мінімального ОФВ1 від вихідного рівня на тижні 52, порівняння FF/UMES/MI та FF/MI</li> <li>• Зміна загального балу за респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія (SGRQ) від вихідного рівня на тижні 52, порівняння FF/UMES/MI та FF/MI</li> <li>• Час до виникнення помірних або тяжких загострень протягом лікування, порівняння FF/UMES/MI, FF/MI та UMES/MI</li> <li>• Річна частота помірних/тяжких загострень протягом лікування, порівняння FF/UMES/MI та UMES/MI у підгрупі учасників із кількістю еозинофілів у крові <math>\geq 150</math> клітин/мкл</li> <li>• Час до виникнення помірних або тяжких загострень протягом лікування, порівняння FF/UMES/MI та UMES/MI у підгрупі учасників із кількістю еозинофілів у крові <math>\geq 150</math> клітин/мкл</li> <li>• Річна частота тяжких загострень протягом лікування, порівняння FF/UMES/MI, FF/MI та UMES/MI</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Кінцеві точки безпеки включали частоту небажаних явищ (НЯ), частоту підтверджених серйозних небажаних явищ (СНЯ), частоту пневмонії, частоту серцево-судинних (СС) явищ (включаючи тяжкі небажані серцево-судинні явища (ТНССЯ) та СС НЯ, що вимагають особливої уваги [НЯОУ]), частоту пневмонії (НЯОУ) та помірних/тяжких загострень, частоту пневмонії (НЯОУ), що призвела до госпіталізації або тривалої госпіталізації або летального наслідку та тяжких загострень, час до виникнення пневмонії (НЯОУ), що призвела до госпіталізації або тривалої госпіталізації або летального наслідку, частоту тяжких загострень та СС явищ (НЯОУ), що призвели до госпіталізації або тривалої госпіталізації</p>

	<p>або летального наслідку, вимірювання ЕКГ, життєво важливі ознаки, показники гематологічного та клінічного біохімічного аналізу крові, обстеження ротоглотки (аномальні результати в рамках НЯ) та частоту переломів кісток.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Було попередньо оцінено, що річна частота помірних або тяжких загострень становитиме 0,80 у пацієнтів, які отримували трикомпонентну терапію, 0,91 у пацієнтів, які отримували FFLVI, та 0,94 у пацієнтів, які отримували UMESLVI. На основі двостороннього рівня значущості 1 % та потужності 90 % та припущення негативної біноміальної моделі з коефіцієнтом дисперсії 0,75 ми підрахували, що у групу трикомпонентної терапії необхідно включити прибл. 4000 пацієнтів, у групу FFLVI – 4000, а у групу UMESLVI – 2000. Урізаний метод Хохберга використовувався в закритій ієрархії випробувань в порівняннях сукупного первинного та основного вторинного лікування для контролю помилки I роду на рівні 5 %. Аналіз ефективності та безпеки проводили в популяції всіх пацієнтів, рандомізованих на лікування (ITT-популяції), за винятком динамічного індексу задишки (ДІЗ), що оцінювали у підгрупі 5058 пацієнтів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики на вихідному рівні були подібними у терапевтичних групах. До популяції дослідження входили переважно представники європеоїдної раси (77 %) та представники європеоїдної раси нелатиноамериканського походження (84 %), та переважно чоловіки (66 %) та курці у минулому (65 %) із статусом куріння в середньому 46,6 пачок на рік. Середній вік становив 65,3 років, а індекс маси тіла – 26,62 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>Демографічні характеристики кожної підгрупи еозинофілів були подібними до загальної ITT-популяції та одна до одної, за винятком групи UMESLVI, де менший відсоток учасників становили чоловіки у підгрупі з кількістю еозинофілів у крові &lt; 150 клітин/мкг (59 %) на вихідному рівні порівняно з підгрупою з кількістю еозинофілів у крові ≥ 150 клітин/мкг (70 %) на вихідному рівні.</p> <p>Приблизно у двох третин учасників цього дослідження (64 %) спостерігалось також (ступінь 3 за класифікацією Глобальної ініціативи із хронічного обструктивного захворювання легень [GOLD]) або дуже тяжке (ступінь 4 за класифікацією GOLD) ХОЗЛ. У більшості учасників (82 %) ХОЗЛ не було оборотним при прийомі салбутамолу. У всіх учасників мало були ≥ 1 загострення протягом 12 місяців до скринінгу; у 70 % учасників спостерігалось ≥ 2 помірних або тяжких загострень протягом 12 місяців до скринінгу.</p>

	<p>Під час скринінгу у учасників спостерігалась порушена легенева функція (середнє значення ОФВ1 після прийому бронходилататора становило 45,5 % від норми), необоротна обструкція дихальних шляхів (середня оборотність до прийому сал'бутамолу 10,44 %) та симптоми (середній бал 20,1 за САТ-тестом). У більшості учасників (68 %) спостерігався фактор ризику СС захворювань на вихідному рівні, у 23 учасників в анамнезі спостерігалась пневмонія до початку дослідження, а у більшості учасників (68 %) спостерігались супутні захворювання, найпоширенішими з яких були порушення з боку судин (52 %), з боку обміну речовин та харчування (41 %), а також порушення з боку серця (16 %). Третина учасників вже отримувала трикомпоненту терапію на основі інгаляційного кортикостероїда (КС) + антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії (ЛАМА) + агоністів бета-2-адренорецепторів тривалої дії (ЛАВА) під час скринінгу.</p>
<p>20. Результати щодо ефективності</p>	<p>Ключові результати вторинних кінцевих точок ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Виходячи з аналізу часу до виникнення явища, комбінація FF/UMES/MI статистично достовірно знизила ризик помірного/тяжкого загострення на 14,8 % порівняно з FF/MI (відношення ризику [ВР]: 0,85; <math>p &lt; 0,001</math>) та на 16,0 % порівняно з UMES/MI (ВР: 0,84; <math>p &lt; 0,001</math>). Подібні результати спостерігались, коли в аналізі були включені дані як протягом лікування, так і після нього (зниження ризику на 12,8 % та 14,5 % відповідно, <math>p &lt; 0,001</math>). Комбінація FF/UMES/MI призвела до статистично значущого зниження річної частоти тяжких загострень методом моделної оцінки на 34 % порівняно з UMES/MI (відносний ризик: 0,66; <math>p &lt; 0,001</math>). Незважаючи на зниження річної частоти тяжких загострень методом моделної оцінки на 13,0 % у групі FF/UMES/MI порівняно з групою FF/MI, ця відмінність не була статистично значущою (відносний ризик: 0,87; <math>p = 0,064</math>).</li> <li>На тижні 52 спостерігалось статистично значуще покращення зміни ОФВ1 від вихідного рівня, розрахованої методом найменших середніх квадратів, у групі FF/UMES/MI порівняно з групою FF/MI (відмінність у лікуванні: 97 мг; <math>p &lt; 0,001</math>) та порівняно з UMES/MI (відмінність у лікуванні: 54 мг; <math>p &lt; 0,001</math>). На тижні 52 комбінація FF/UMES/MI продемонструвала клінічно значуще покращення зміни загального балу за SGRQ на -5,5 пунктів від вихідного рівня, розрахованої методом найменших середніх квадратів, та статистично значущу відмінність порівняно з FF/MI (відмінність у лікуванні: -1,8 пунктів, <math>p &lt; 0,001</math>) та UMES/MI (відмінність у лікуванні: -1,8 пунктів, <math>p &lt;</math></li> </ul>

<p>21. Результати щодо безпеки</p>	<p>0,001).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Учасників із кількістю еозинофілів у крові <math>\geq 150</math> клітин/мкл комбінація FF/UMESLM1 призвела до статистично значущого зниження річної частоти помірних/тяжких загострень протягом лікування методом модельної оцінки на 32 % порівняно з UMESLM1 (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>Виходячи з аналізу часу до виникнення явища, комбінація FF/UMESLM1 у учасників із кількістю еозинофілів у крові <math>\geq 150</math> клітин/мкл на вихідному рівні статистично достовірно знизила ризик помірного/тяжкого загострення на 23,2 % порівняно з UMESLM1 (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul> <p>Для загальної ITT-популяції на тижні 52 інші пов'язані кінцеві точки ефективності, такі як додатковий аналіз загострень, легенева функція та рівні відповіді на SGRQ, продемонстрували перевагу FF/UMESLM1 над FF/L1 та UMESLM1, а більшість відмінностей у лікуванні були статистично значущими.</p> <p>Загальний профіль безпеки FF/UMESLM1 відповідав відомим класовим ефектам ІКС, LAMA, LABA та їхніх комбінацій у дослідженні, та сукупним захворюванням, що часто спостерігаються у пацієнтів з ХОЗЛ. Дані підтвердили, що комбінація FF/UMESLM1 має прийнятний профіль безпеки у пацієнтів з ХОЗЛ. Основні дані щодо безпеки у дослідженні СТТ116855:</p> <p>Загальна частота НЯ протягом лікування була подібною у терапевтичних групах (від 68 % до 70 %). Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів (від 11 % до 13 % у групах) та ХОЗЛ (від 11 % до 13 % у групах) були найпоширенішими НЯ у терапевтичних групах.</p> <p>Повідомлялось про СНЯ з летальним наслідком протягом лікування у 2 % пацієнтів у кожній терапевтичній групі. ХОЗЛ був найпоширенішим СНЯ з летальним наслідком у групах. Частота підтверджених СНЯ з летальним наслідком протягом лікування становила 2 % у кожній терапевтичній групі.</p> <p>Частота СНЯ протягом лікування була подібною у терапевтичних групах (від 21 % до 23 %). ХОЗЛ (від 11 % до 13 % у групах) та пневмонія (від 3 % до 4 % у групах) були найпоширенішими СНЯ протягом лікування.</p> <p>Частота СС явищ (НЯОУ) була подібною в усіх терапевтичних групах (від 10 % до 11 %) з подібною частотою у визначених підгрупах СС явищ (НЯОУ), включаючи аритмії серця (4 % у кожній групі), серцеву недостатність (3 % у кожній групі) та ішемічну хворобу серця (від 1 % до 2 % у групах). Загалом</p>
------------------------------------	--

	<p>частота СС явищ (НЯОУ), скоригована на експозицію, була подібною у групах.</p> <p>Частота пневмонії (НЯОУ), скоригована на експозицію, була вищою у групі FF/UMES/VI на основі FE (8 % та 95,8 на 1000 учаснико-років) та FF/VI (7 % та 96,6 на 1000 учаснико-років) порівняно з групою UMES/VI (5 % та 61,2 на 1000 учаснико-років), що відповідає відомим класовим ефектам ІКС при ХОЗЛ.</p> <p>Частота інших НЯОУ, скоригована на експозицію, була загалом подібною у терапевтичних групах, за винятком місцевих ефектів стероїдів, що були вищими у терапевтичних групах FF/UMES/VI та FF/VI порівняно з групою UMES/VI.</p> <p>Додаткові оцінки ТНССЯ, ЕКГ та життєво важливих ознак з урахуванням СС системи були подібними у різних терапевтичних групах без клінічно значущих відмінностей у терапевтичних групах.</p> <p><b>Летальні наслідки</b></p> <p>СНЯ з летальним наслідком протягом лікування (визначені як НЯ, що виникли хоча б через 1 день після завершення прийому досліджуваного лікарського засобу та призвели до летального наслідку) були зареєстровані за бажаним терміном у 2 % учасників у кожній терапевтичній групі. Загалом у 193 учасників спостерігалось СНЯ з летальним наслідком протягом лікування. ХОЗЛ був найпоширенішим бажаним терміном СНЯ з летальним наслідком у терапевтичних групах. Загалом частота СНЯ з летальним наслідком була нижчою у групах FF/UMES/VI та FF/VI порівняно з групою UMES/VI.</p> <p><b>Небажані явища, що призводять до відміни досліджуваного лікарського засобу або виходу з дослідження</b></p> <p>Частота НЯ протягом лікування, що призвели до відміни досліджуваного лікарського засобу або виходу з дослідження, становила від 6 % до 9 % у терапевтичних групах з нижчою частотою, скоригованою на експозицію, у групі FF/UMES/VI (92,1) порівняно з групами FF/VI (128,7) та UMES/VI (144,3).</p> <p>У учасників з помірним та дуже тяжким ХОЗЛ з ризиком загострення, незважаючи на підтримуючу терапію, комбінація FF/UMES/VI продемонструвала статистично значущу та клінічно значущу перевагу порівняно з FF/VI та UMES/VI для первинної кінцевої точки річної частоти помірних/тяжких</p>
22. Висновок (резюме)	

	<p>загострень протягом 52 тижнів лікування. Ця перевага FF/UMES/VI порівняно з FF/VI та UMES/VI була підтверджена значущими покращеннями всіх вторинних кінцевих точок (включаючи час до виникнення помірного/тяжкого загострення, річну частоту тяжких загострень, мінімальний ОФВ1 та загальний бал за SGRQ), за винятком річної частоти тяжких загострень у групі FF/UMES/VI порівняно з групою FF/VI, що не продемонструвала статистичної значущості.</p> <p>Незалежно від кількості еозинофілів у крові на вихідному рівні (&lt; 150 клітин/мкл та ≥ 150 клітин/мкл), комбінація FF/UMES/VI призвела до значущого зниження річної частоти та ризику помірних/тяжких загострень порівняно з FF/VI та UMES/VI. Комбінація FF/UMES/VI також призвела до значущого покращення балу за SAT-тестом та зменшення потреби у резервному препараті для поліпшення симптомів та кількості нічних пробуджень порівняно з FF/VI та UMES/VI, таким чином продемонструвавши безпечну перевагу щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та інших показників, пов'язаних із симптомами захворювань, повідомлених пацієнтами.</p> <p>Результати щодо безпеки не виявили жодних нових або неочікуваних висновків щодо FF/UMES/VI у цьому дослідженні, враховуючи відомі класові ефекти ІКС, LAMA та LABA та популяцію пацієнтів із помірним або тяжким ХОЗЛ. Жодного несприятливого кумулятивного впливу на безпеку в терапевтичних групах не спостерігалось, оскільки частота НЯ, скоригована на експозицію, була загалом однаковою протягом періодів у ≤ 6 місяців та &gt; 6 місяців.</p> <p>Сукупність даних щодо ефективності та безпеки у дослідженні СТТ116855 підтверджує сприятливе співвідношення користь/ризик для FF/UMES/VI у цій популяції ризику з ХОЗЛ.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/Підпис/</p>  <p>Швець Оксана Миколаївна</p>  <p>Керівник відділу реєстрації ТОВ «Глаксо Смітклінін Фармасьютикалс Україна»</p>

Порядок внесено згідно з новим Додатком 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019р