

	Annex 30 to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, Section IV)
--	--

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	TRIXEO AEROSPHERE, pressurised inhalation, suspension, 5/7,2/160 mcg
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca Dunkerque Production 224 avenue de la Dordogne, Dunkerque, 59640, France (Manufacture, primary packaging, secondary packaging, QC release testing and batch release) PPD Development, LP 8551 Research Way, Suite 90, Middleton, WI 53562, USA (Alternate site for QC release testing)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with a fixed combination
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	<b>PT010005 (ETHOS):</b> A Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010 Relative to PT003 and PT009 on COPD Exacerbations over a 52-Week Treatment Period in Subjects With Moderate to Very Severe COPD  PT010005 NCT02465567
6. Clinical trial phase	Phase III (both studies)

КОПІЯ ВІРНИ

*Handwritten signature*



7. Clinical trial time frame	<b>PT010005 (ETHOS):</b> from 30 Jun 2015 through 26 Jul 2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	<b>PT010005 (ETHOS):</b> Argentina, Australia, Austria, Belgium, Canada, Chile, China, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Italy, Japan, Mexico, Netherlands, New Zealand, Peru, Poland, Russian Federation, Serbia, South Africa, Spain, Sweden, Taiwan, United Kingdom, United States of America
9. Number of subjects	<b>PT010005 (ETHOS):</b> planned: 8,400 randomised actual: 8,588 randomised
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<b>PT010005 (ETHOS)</b> Primary Objective: <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the effect of BGF MDI relative to GFF MDI and BFF MDI on the rate of moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations</li> </ul> Secondary Objectives: <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the effect of BGF MDI relative to GFF MDI and BFF MDI on symptoms of COPD</li> <li>• To assess the effect of BGF MDI relative to GFF MDI and BFF MDI on quality of life</li> <li>• To assess the effect of BGF MDI relative to GFF MDI and BFF MDI on all-cause mortality</li> <li>• To assess the effect of BGF MDI relative to GFF MDI and BFF MDI on COPD exacerbations</li> </ul>
11. Clinical trial design	<b>PT010005 (ETHOS)</b> ETHOS was a 52-week trial (N=8,588) that compared two inhalations twice daily of BREZTRI AEROSPHERE 160/7.2/5.0 micrograms or budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate (BGF MDI) 80/7.2/5.0 micrograms with two inhalations twice daily of glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate (GFF MDI) 7.2/5.0 micrograms, and budesonide/formoterol fumarate dihydrate (BFF MDI) 160/5.0 micrograms.  The primary endpoint was the rate of moderate or severe COPD exacerbations.  ETHOS was conducted in patients with moderate to very severe COPD (post-bronchodilator FEV1 $\geq$ 25% to <65% predicted) with a history of 1 or more moderate

КОПІЯ ВІРНА

*Handwritten signature*



	<p>or severe COPD exacerbations in the year prior to screening. Patients were symptomatic with a COPD Assessment Test (CAT) score of 10 or above while receiving two or more inhaled maintenance therapies for at least 6 weeks prior to screening. During the screening period, the mean post-bronchodilator percent predicted FEV1 was 43%. The mean CAT score was 19.6. A total of 81% of subjects were on ICS-containing treatments prior to screening.</p>
<p>12. Key inclusion criteria</p>	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Subjects with an established clinical history of COPD as defined by the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS), Current or former smokers with a history of at least 10 pack-years of cigarette smoking.</p> <p>Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)/Forced vital capacity (FVC) ratio must be &lt;0.70 and FEV1 must be &lt;65% predicted normal value calculated using NHANES III reference equations (or reference norms applicable to other regions).</p> <p>Subjects with history of exacerbations.</p> <p>Non-child bearing potential (ie, physiologically incapable of becoming pregnant, including any female who is 2 years post-menopausal); or Child bearing potential, has a negative serum pregnancy test at Visit 1, and agrees to acceptable contraceptive methods used consistently and correctly for the duration of the study.</p>
<p>13. Investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate, 160/7.2/5.0 micrograms/actuation, pressurised inhalation, suspension.</p> <p>Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains budesonide 160 micrograms, glycopyrronium bromide 9.0 micrograms, equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate 5.0 micrograms, equivalent to 4.8 micrograms of formoterol fumarate.</p> <p>This corresponds to a metered dose of budesonide 182 micrograms, glycopyrronium bromide 10.4 micrograms, equivalent to 8.2 micrograms of glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate 5.8 micrograms, equivalent to 5.5 micrograms of formoterol fumarate.</p>

КОПІЯ ВІРНА

*flc*



14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Drug: GFF MDI 14.4/9.6 µg ex-actuator ; 80/7.2/4.8 µg per actuation; MDI, 120 inhalations Taken as 2 inhalations BID</p> <p>Drug: BGF MDI 160/14.4/9.6 µg ex-actuator; 7.2/4.8 µg per actuation; MDI, 120 inhalations Taken as 2 inhalations BID</p> <p>Drug: BFF MDI 320/9.6 µg ex-actuator; 160/4.8 µg per actuation; MDI, 120 inhalations Taken as 2 inhalations BID.</p>
15. Concomitant therapy	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Ipratropium bromide HFA inhalation aerosol 34 µg ex-actuator- Taken as 2 inhalations QID during screening</p> <p>Albuterol sulfate HFA inhalation aerosol 90 µg ex-actuator- Taken as directed</p>
16. Efficacy endpoints	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Primary Endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate of moderate or severe COPD exacerbations</li> </ul> <p>Secondary Endpoints</p> <p>Secondary endpoints that differ between approaches (US vs. ex-US) are indicated in parentheses. Endpoints which are not considered secondary for either regulatory approach have been included under other efficacy endpoint.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Time to first moderate or severe COPD exacerbation</li> <li>• Change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24weeks</li> <li>• Transition Dyspnea Index (TDI) focal score over 24 weeks (ex-United States [US] [ex-US])</li> <li>• Change from baseline in the Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool – (EXACT) total score over 52 weeks (ex-US)</li> <li>• Change from baseline in St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score over 24 weeks (ex-US)</li> <li>• Percentage of subjects achieving an MCID of 4 units or more in SGRQ total score at Week 24 (US)</li> <li>• Time to death (all cause)</li> <li>• Rate of severe COPD exacerbations</li> </ul>
17. Safety endpoints	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p>



**КОПІЯ ВІРНА**

*Handwritten signature*

	-To assess the safety of BGF MDI relative to GFF MDI and BFF MDI
18. Statistical methods	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>A sample size of 8400 patients was estimated to provide the trial with 93% power to detect a 15% lower annual rate of moderate or severe exacerbations in the 320- µg –budesonide triple-therapy group than in both the glycopyrrolate–formoterol group and the budesonide–formoterol group (96% power for each comparison), with type I error controlled at an equivalent of a two-sided alpha level of 0.05</p> <p>Rates of exacerbations were analyzed by means of negative binomial regression. Time-to-first event analyses were performed with the use of Cox regression. The use of rescue medication was analyzed by means of a linear mixed model with repeated measures, and analysis of SGRQ response was performed with the use of logistic regression. For the comparison between the 160- µg –budesonide triple-therapy group and the budesonide–formoterol group, the noninferiority margin for exacerbation end points was a rate ratio of 1.1 for the upper bound of the twosided 95% confidence interval.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>The majority of subjects in the mITT Population were white (84.9%), male (59.7%), and not Hispanic or Latino (78.8%). The mean age was 64.7 years with 52.1% of subjects in the ≥65 years age group. As expected based on randomization, demographic characteristics were balanced across the treatment groups.</p>
20. Efficacy outcomes	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>1. <u>Exacerbation Endpoints</u></p> <p>1.1. <u>Primary Endpoint</u></p> <p>Reductions in the rate of moderate or severe COPD exacerbations, the primary endpoint, were met for both doses of BGF MDI relative to both dual comparators.</p> <p>- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg resulted in a statistically significant reduction in the rate of moderate or severe COPD exacerbations relative to both GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.76 [0.69, 0.83], p&lt;0.0001) and BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.87 [0.79, 0.95], p=0.0027).</p>

КОПІЯ ВІРНА

*flor*



- BGF MDI 160/14.4/9.6 µg resulted in a statistically significant reduction in the rate of moderate or severe COPD exacerbations relative to both GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.75 [0.69, 0.83], p<0.0001) and BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.86 [0.79, 0.95], p=0.0020).

1.2. Secondary and Type I Error Controlled Exacerbation Endpoints

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg resulted in improvements (statistically significant or numerical) vs GFF MDI and vs BFF MDI for all secondary endpoints related to exacerbations.

BGF MDI 160/14.4/9.6 µg also resulted in improvements (statistically significant or numerical) vs GFF MDI and vs BFF MDI for all secondary endpoints related to exacerbations.

Rate of Moderate or Severe COPD Exacerbations (Attributable Estimand)

- Using the Attributable Estimand, conclusions of benefits of both BGF MDI 320/14.4/9.6 µg and BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to both GFF MDI and BFF MDI on the primary endpoint was consistent with the Efficacy Estimand.

Time to First Moderate or Severe COPD Exacerbation

- The risk of a moderate or severe COPD exacerbation was statistically significantly lower during treatment with BGF MDI 320/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI (HR [95% CI]: 0.880 [0.807, 0.959], p=0.0035) and BFF MDI (HR [95% CI]: 0.887 [0.814, 0.966], p=0.0057).

-The risk of a moderate or severe COPD exacerbation using the Efficacy Estimand was statistically significantly lower with BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to both GFF MDI (HR [95% CI]: 0.866 [0.794, 0.944], p=0.0011) and BFF MDI (HR [95% CI]: 0.873 [0.801, 0.951], p=0.0019).

Rate of Severe COPD Exacerbations

-The rate of severe COPD exacerbations using the Efficacy Estimand was statistically significantly lower with BGF MDI 320/14.4/9.6 µg relative to BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.80 [0.66, 0.97], p=0.0221) and numerically lower relative to GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.84 [0.69, 1.03], p=0.0944).



- The rate of severe COPD exacerbations using the Efficacy Estimand was numerically lower with BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to both GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.88 [0.72, 1.08], p=0.2157) and BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.83 [0.69, 1.01], p=0.0647), and BGF MDI 160/14.4/9.6 µg was NI to BFF MDI using the PP Estimand (rate ratio [95% CI]: 0.82 [0.68, 1.00]).

Rate of Moderate or Severe COPD Exacerbations

-Among subjects with a history of ≥2 moderate or severe COPD exacerbations in the prior 12 months, the rate of moderate or severe COPD exacerbations was statistically significantly lower with BGF MDI 320/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.73 [0.65, 0.83], p<0.0001) and numerically lower relative to BFF MDI, (rate ratio [95% CI]: 0.89 [0.79, 1.01], p=0.0680) using the Efficacy Estimand.

-Among subjects with a history of ≥2 moderate or severe COPD exacerbations in the prior 12 months, the rate of moderate or severe COPD exacerbations was also statistically significantly lower with BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to both GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.72 [0.64, 0.81], p<0.0001) and BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.88 [0.77, 0.99], p=0.0321) using the Efficacy Estimand.

2. Secondary Endpoints and Lung Function

2.1. US Approach

For the US secondary endpoints related to symptoms, HRQoL, lung function, and time to death, BGF MDI 320/14.4/9.6 µg resulted in improvements (statistically significant, nominally significant, or numerical) relative to GFF MDI and BFF MDI.

For the US secondary endpoints related to symptoms, HRQoL, lung function, and time to death, BGF MDI 160/14.4/9.6 µg resulted in improvements (statistically significant, nominally significant, or numerical) relative to GFF MDI for all secondary endpoints and to BFF MDI for all secondary endpoints except time to death.

Symptoms

-Subjects treated with BGF MDI 320/14.4/9.6 µg used statistically significantly less rescue Ventolin HFA on average over 24 weeks relative to both GFF MDI (LS mean difference of -0.51 puffs/day; p<0.0001) and BFF MDI (LS mean difference of -0.37 puffs/day; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

-Subjects treated with BGF MDI 160/14.4/9.6 µg also used statistically significantly less rescue Ventolin HFA

КОПІЯ ВІРНА



on average over 24 weeks relative to both GFF MDI (LS mean difference of -0.35 puffs/day;  $p < 0.0001$ ) and BFF MDI (LS mean difference of -0.22 puffs/day;  $p = 0.0127$ ) using the Efficacy Estimand.

#### Quality of Life

-The percentage of SGRQ responders at Week 24 was statistically significantly increased with BGF MDI 320/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  compared with GFF MDI (treatment difference of 7.60%,  $p < 0.0001$ ) and BFF MDI (treatment difference of 5.47%,  $p = 0.0005$ ).

-The percentage of SGRQ responders at Week 24 was also statistically significantly increased with BGF MDI 160/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  compared with GFF MDI (treatment difference of 6.18%,  $p < 0.0001$ ) and BFF MDI (treatment difference of 4.05%,  $p = 0.0103$ ).

#### Death

-The risk of death (all cause) was nominally significantly lower during treatment with BGF MDI 320/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  relative to GFF MDI (HR [95% CI]; 0.544 [0.340, 0.870],  $p = 0.0111$ ) and was numerically lower relative to BFF MDI (HR [95% CI]; 0.782 [0.472, 0.1.296],  $p = 0.3401$ ) using the Treatment Policy Estimand.

-The risk of death (all cause) using the Treatment Policy Estimand was numerically lower with BGF MDI 160/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  relative to GFF MDI (HR [95% CI]; 0.789 [0.518, 1.202],  $p = 0.2690$ ) and was somewhat numerically higher relative to BFF MDI (HR [95% CI]; 1.134 [0.716, 1.796],  $p = 0.5918$ ).

#### Lung Function (PFT Sub-study)

-BGF MDI 320/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  resulted in a statistically significant improvement in LS mean FEV1 AUC0-4 at Week 24 compared with BFF MDI (119 mL;  $p < 0.0001$ ) and a nominally significant improvement compared with GFF MDI (53 mL;  $p < 0.0001$ ) using the Efficacy Estimand.

BGF MDI 320/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  resulted in a statistically significant improvement in LS mean change from baseline morning predose trough FEV1 at Week 24 compared with GFF MDI (35 mL;  $p = 0.0025$ ) and a nominally significant improvement compared with BFF MDI (76 mL;  $p < 0.0001$ ) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 320/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  resulted in nominally significant improvements in LS





mean peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose at Week 24 compared with both BFF MDI (126 mL;  $p < 0.0001$ ) and GFF MDI (54 mL;  $p < 0.0001$ ) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 160/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  also resulted in a statistically significant improvement in LS mean FEV1 AUC0-4 at Week 24 compared with BFF MDI (109 mL;  $p < 0.0001$ ) and a nominally significant improvement compared with GFF MDI (43 mL;  $p = 0.0004$ ) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 160/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  also resulted in a statistically significant improvement in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 at Week 24 compared with GFF MDI (33 mL;  $p = 0.0035$ ), and a nominally significant improvement compared with BFF MDI (74 mL;  $p < 0.0001$ ) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 160/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  resulted in a nominally significant improvement in LS mean peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose at Week 24 compared with both BFF MDI (113 mL;  $p < 0.0001$ ) and GFF MDI (41 mL;  $p = 0.0009$ ) using the Efficacy Estimand.

#### 2.2 Ex-US Approach

For the ex-US secondary endpoints related to symptoms, HRQoL, lung function, and time to death, BGF MDI 320/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  resulted in improvements (statistically significant, nominally significant, or numerically) relative to GFF MDI and BFF MDI.

For the ex-US secondary endpoints related to symptoms, HRQoL, lung function, and time to death, BGF MDI 160/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  resulted in improvements (statistically significant or numerical) relative to GFF MDI for all of these secondary endpoints and relative to BFF MDI for all of these secondary endpoints except time to death.

#### Symptoms

- Subjects treated with BGF MDI 320/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  used statistically significantly less rescue Ventolin HFA on average over 24 weeks relative to both GFF MDI (LS mean difference of -0.51 puffs/day;  $p < 0.0001$ ) and BFF MDI (LS mean difference of -0.37 puffs/day;  $p < 0.0001$ ) using the Efficacy Estimand. The effect was maintained over 52 weeks.

Subjects treated with BGF MDI 160/14.4/9.6  $\mu\text{g}$  also used statistically significantly less rescue Ventolin HFA on average over 24 weeks relative to both GFF MDI (LS mean difference of -0.35 puffs/day;  $p < 0.0001$ ) and BFF MDI (LS mean difference of -0.22 puffs/day;  $p = 0.0127$ ) using the Efficacy Estimand.



КОПІЯ ВІРНА

*Handwritten signature*

- Subjects treated with BGF MDI 320/14.4/9.6 µg had statistically significant improvements in LS mean change from baseline in EXACT total score over 52 weeks compared with GFF MDI (LS mean difference of -1.14 units; p<0.0001) and BFF MDI (LS mean difference of -1.04 units; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

- Subjects treated with BGF MDI 160/14.4/9.6 had statistically significant improvements in LS mean change from baseline in EXACT total score over 52 weeks relative to both GFF MDI (LS mean difference of -0.93 units; p=0.0002) and BFF MDI (LS mean difference of -0.83 units; p=0.0010) using the Efficacy Estimand.

- Subjects treated with BGF MDI 320/14.4/9.6 µg had statistically significantly improvements in LS mean TDI focal score over 24 weeks relative to both GFF MDI (difference of 0.40 units; p<0.0001) and BFF MDI (difference of 0.31 units; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

-Subjects treated with BGF MDI 160/14.4/9.6 µg had statistically significantly improvements in LS mean TDI focal score over 24 weeks relative to both GFF MDI (LS mean difference of 0.37 units; p<0.0001) and BFF MDI (difference of 0.27 units; p=0.0005) using the Efficacy Estimand.

#### Quality of Life

-BGF MDI 320/14.4/9.6 µg resulted in statistically significant improvements in LS mean SGRQ total score over 24 weeks compared with GFF MDI (LS mean difference of -1.62 units; p<0.0001) and BFF MDI (LS mean difference of -1.38 units; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

- BGF MDI 160/14.4/9.6 µg also resulted in a statistically significant improvements in LS mean SGRQ total score over 24 weeks relative to both GFF MDI (LS mean difference of -1.28 units; p<0.0001) and BFF MDI (LS mean difference of -1.04 units; p=0.0017).

#### Death

- The risk of death (all cause) was nominally significantly lower during treatment with BGF MDI 320/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI (HR [95% CI]; 0.544 [0.340, 0.870], p=0.0111) and was numerically lower relative to BFF MDI (HR [95% CI]; 0.782 [0.472, 0.1.296], p=0.3401) using the Treatment Policy Estimand.

-The risk of death (all cause) using the Treatment Policy Estimand was numerically lower with BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI (HR [95% CI]; 0.789 [0.518, 1.202 p=0.2690) and was somewhat numerically higher relative to BFF MDI (HR [95% CI]; 1.134 [0.716, 1.796], p=0.5918).



КОПІЯ ВІРНА

*[Handwritten signature]*

Lung Function (PFT Sub-study)

- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg resulted in statistically significant improvement in LS mean FEV1 AUC0-4 over 24 weeks compared with BFF MDI (99 mL; p<0.0001)

and a nominally significant improvement in LS mean FEV1 AUC0-4 over 24 weeks compared with GFF MDI (49 mL; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 320/14.4/9.6 µg resulted in a statistically significant improvement in LS mean change from baseline morning predose trough FEV1 over 24 weeks compared

with GFF MDI (43 mL; p<0.0001) and a nominally significant improvement was observed in in LS mean change from baseline morning predose trough FEV1 over

24 weeks compared with BFF MDI (76 mL; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 320/14.4/9.6 µg resulted in a nominally significant improvement in LS mean peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose over 24 weeks

compared with both BFF MDI (104 mL; p<0.0001) and GFF MDI (51 mL; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 160/14.4/9.6 µg resulted in statistically significant improvement in LS mean FEV1 AUC0-4 over 24 weeks compared with BFF MDI (85 mL; p<0.0001) and a nominally significant improvement compared with GFF MDI (34 mL; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 160/14.4/9.6 µg also resulted in a statistically significant improvement in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 over 24 weeks compared with GFF MDI (30 mL; p=0.0009) and a nominally significant improvement compared with BFF MDI (63 mL; p<0.0001) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI 160/14.4/9.6 µg resulted in a nominally significant improvement in LS mean peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose over 24 weeks compared with both BFF MDI (88 mL; p<0.0001) and GFF MDI (34 mL; p=0.0002) using the Efficacy Estimand.

3 Comparison of BGF MDI 320/14.4/9.6 µg and BGF MDI 160/14.4/9.6 µg

The objectives of the study did not formally include the comparison of BGF

MDI 320/14.4/9.6 µg to BGF MDI 160/14.4/9.6 µg, and the study was not powered to do so.



КОПІЯ ВІРНА

*Handwritten signature*

For the primary efficacy endpoint, there was no appreciable difference between BGF MDI 320/14.4/9.6 µg and BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI or BFF MDI on the rate of moderate or severe COPD exacerbations in the overall population.

Small numerical differences in favor of BGF MDI 320/14.4/9.6 µg were observed for most secondary efficacy endpoints (US and ex-US approaches) relative to BGF MDI 160/14.4/9.6 µg. Most notably, a nominally significant reduction of risk of death (all cause) was observed for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI but not for BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI.

#### 4 Subgroup Analyses

For the endpoints of the rate of moderate or severe COPD exacerbations, morning predose trough FEV1, and FEV1 AUC0-4, the magnitude of the benefit for the comparisons of interest for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI and BFF MDI was generally consistent across subgroups for the following parameters:

- Age
- Gender
- Race
- Country (only analyzed for the rate of moderate or severe COPD exacerbations)
- Percent predicted post-bronchodilator FEV1
- Exacerbation history (for the rate of moderate or severe COPD exacerbations and FEV1 AUC0-4)
- ICS use at screening

For the endpoints of the rate of moderate or severe COPD exacerbations, morning predose trough FEV1, and FEV1 AUC0-4, the magnitude of the benefit for the comparisons of interest for BGF MDI 160/14.4/9.6 µg vs GFF MDI and BFF MDI was generally consistent across subgroups for the following parameters:

- Age
- Gender
- Race (for trough FEV1)
- Country (only analyzed for the rate of moderate or severe COPD exacerbations)
- Percent predicted post-bronchodilator FEV1
- Exacerbation history (for the rate of moderate or severe COPD exacerbations and FEV1 AUC0-4)
- ICS use at screening



КОПІЯ ВІРНА

*[Handwritten signature]*

	<p>Benefits on the rate of moderate or severe COPD exacerbations and change from baseline in morning predose trough FEV1 were greater for the subgroup of subjects with baseline blood eosinophil counts of <math>\geq 150</math> cells/mm<sup>3</sup> than those with a baseline blood eosinophil count of <math>&lt; 150</math> cells/mm<sup>3</sup>; however, benefits were observed in both eosinophil subgroups. In general, the ICS effect increased as eosinophil level increased. The LAMA benefit on the rate of moderate or severe COPD exacerbations and change from baseline in FEV1 AUC0-4 was consistent across the entire range of baseline blood eosinophil levels.</p> <p>5 HCRU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Chronic obstructive pulmonary disease-related HCRU in individual categories was generally similar across treatment groups; however, usage tended to be directionally higher in the GFF MDI and BFF MDI groups compared with the BGF 320/14.4/9.6 <math>\mu\text{g}</math> and BGF 160/14.4/9.6 <math>\mu\text{g}</math> groups.</li> <li>-The most frequently reported COPD-related HCRU events were outpatient visits (range: 38.9% to 40.1%), followed by telephone calls (range: 18.3% to 21.3%). <ul style="list-style-type: none"> <li>-While small in magnitude, the incidences of HCRU for outpatient visits and telephone calls were directionally higher in the GFF MDI (40.0% and 21.3%, respectively) and BFF MDI (40.1% and 20.5%, respectively) groups compared with the BGF MDI 320/14.4/9.6 <math>\mu\text{g}</math> (38.9% and 18.3%, respectively) and BGF MDI 160/14.4/9.6 <math>\mu\text{g}</math> (39.9% and 20.2%, respectively) groups.</li> </ul> </li> <li>-Non-COPD-related HCRU was generally similar across treatment groups.</li> <li>- Overall, the mean number of COPD-related and non-COPD-related days spent in the hospital per subject was generally similar across treatment groups.</li> <li>- The mean number of work days missed by the subject and by the caregiver of the subject was generally similar across treatment groups.</li> </ul>
21. Safety outcomes	<p>PT010005 (ETHOS)</p> <p>Overall, all treatments were well tolerated, and no new or unexpected safety findings were observed.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-The total person-years of exposure was lowest in the GFF MDI group (1770.01 person-years) and highest in the BGF MDI 320/14.4/9.6 <math>\mu\text{g}</math> and BGF MDI</li> </ul>



КОПІЯ ВІРНА

*fla*

160/14.4/9.6 µg groups (1895.38 and 1889.85 person-years, respectively).

- Overall, the most frequently reported TEAEs by preferred term were nasopharyngitis (10.5%), COPD (10.4%), and upper respiratory tract infection (5.6%). In general, the frequency and pattern of TEAEs were similar across treatment groups from 0 to ≤24 weeks and >24 weeks.
- By preferred term, the most frequently reported TEAEs overall considered to be drug related by the Investigator were oral candidiasis (1.4%), and COPD, dysphonia, and dyspnea (0.7% each). The most frequently reported treatment-emergent SAE preferred terms considered to be drug related by the Investigator overall were COPD (0.7%) and pneumonia (0.2%).
- Severe TEAEs were reported in 18.4% to 19.3% of subjects across treatment groups. The most frequently reported severe TEAE was COPD; the incidence of severe TEAEs of COPD was similar across treatment groups (range: 9.4% to 11.3%).
- Overall, 1744 subjects (20.4%) reported treatment-emergent SAEs. The most frequently reported treatment-emergent SAEs overall were COPD (10.4%) and pneumonia (2.5%); all other treatment-emergent SAEs occurred in ≤0.7% of subjects. The incidence of treatment-emergent SAEs was generally similar across the treatment groups.
- Overall, 112 subjects (1.3%) experienced on-treatment AEs with an outcome of death as reported by the Investigator; the incidence was lowest in the BGF MDI 320/14.4/9.6 µg group (0.9%), followed by the BGF MDI 160/14.4/9.6 µg (1.3%), BFF MDI (1.4%), and GFF MDI (1.6%) groups. On-treatment AEs with an outcome of death were most commonly confirmed through adjudication as due to cardiovascular (0.6%) and respiratory (0.3%) causes. No other causes were reported by >0.2% of subjects overall.
- Overall, 517 subjects (6.1%) reported at least 1 TEAE leading to discontinuation of study drug. The most frequently reported TEAEs leading to discontinuation of study drug overall were COPD (1.6%), and dyspnea and pneumonia (0.4% each). The incidence of TEAEs leading to discontinuation of study drug was generally similar across the treatment groups.
- The incidence of AESIs was low overall and similar across treatment groups. The most frequently reported AESIs overall by preferred term were pneumonia (4.1%), bronchitis (3.3%), and hypertension (2.9%). Adverse events of special interest in



КОПІЯ ВІРНА

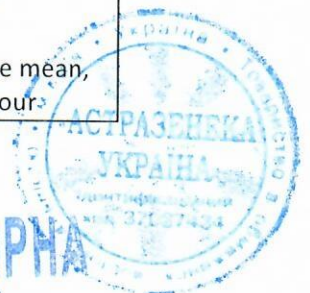
*Handwritten signature*

the medical concepts of Candidiasis and Dysphonia or aphonia, which are associated with ICS administration, were reported more frequently in the ICS-containing groups (3.2% and 1.8%, respectively, for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, 2.5% and 1.3%, respectively, for BGF MDI 160/14.4/9.6 µg, and 3.1% and 1.5%, respectively, for BFF MDI) compared with the GFF MDI group (1.2% and 0.3%, respectively). Overall, the incidence of confirmed pneumonia was 3.6%; by treatment group, the incidence was higher in the ICS-containing groups (4.2% for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, 3.5% for BGF MDI 160/14.4/9.6 µg and 4.5% for BFF MDI) and relative to the GFF MDI group (2.3%), which does not contain an ICS. The trend in exposure-adjusted rates of confirmed pneumonia events was similar to the trend seen in subject incidence. Confirmed pneumonia incidence did not increase within or across treatment groups from 0 to ≤24 weeks (range: 1.4% to 2.0%) relative to >24 weeks (range: 1.0% to 2.8%).

- Overall, the incidence of subjects with events confirmed as MACE was 1.5%; by treatment group, the incidence was highest in the GFF MDI group (2.1%) and lowest in the BFF MDI group (1.1%). When adjusting for exposure, the rates of events confirmed as MACE were highest in the GFF MDI group (26.6 events per 1000 person-years) and similar across the BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, BGF MDI 160/14.4/9.6 µg, and BFF MDI groups (range: 13.1 to 16.9 events per 1000 person-years).
- Overall, the incidences of neoplasm preferred terms were low and similar across treatment groups (range: 0% to 0.3%).
- There were no notable safety findings for AEs across treatments in safety subgroups based on age, gender, and race that were not reflected in the overall population.
- No clinically meaningful trends were observed in laboratory parameters (including potassium and glucose), vital signs, or ECGs over time across the treatment groups.
- The incidence of post-baseline newly occurring or worsening PCS laboratory, ECG, and vital sign parameters was generally low and similar across treatment groups.
- In the 24-hour Holter Monitoring Sub-study, there were no notable differences across treatment groups for any of the Holter endpoints, including heart rate (change from baseline: 24-hour mean, daytime mean, nighttime mean, 24-hour maximum, and 24-hour

КОПІЯ ВІРНА

*Re*



	minimum), ventricular arrhythmias, and supraventricular arrhythmias.
22. Conclusion (findings)	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-For the primary endpoint, both BGF MDI 320/14.4/9.6 µg and BGF MDI 160/14.4/9.6 µg statistically significantly reduced the rate of moderate or severe COPD exacerbations relative to both dual comparators (GFF MDI and BFF MDI).</li> <li>- Statistically significant benefits were observed for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg and BGF MDI 160/14.4/9.6 µg relative to both dual comparators (GFF MDI and BFF MDI) for most secondary efficacy endpoints.</li> <li>-Numerically greater responses were observed for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg relative to BGF MDI 160/14.4/9.6 µg for most secondary endpoints.</li> <li>- A nominally significant benefit on all-cause mortality was observed for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg relative to GFF MDI.</li> <li>- The safety and tolerability of BGF MDI 320/14.4/9.6 µg and BGF MDI 160/14.4/9.6 µg were consistent with the known profiles of the dual comparators.</li> </ul>
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p><u>Magnus Aurivillius</u>  <small>Magnus Aurivillius (Sep 19, 2022 16:00 GMT+2)</small></p> <hr/> <p>(signature)</p> <hr/> <p>Magnus Aurivillius, MD PhD, Global Clinical Head, AZ</p>

КОПІЯ ВІРНА

*fla*












# Annex 30\_26Sep2022\_ETHOS\_final

Final Audit Report

2022-09-29

Created:	2022-09-29
By:	Ana Laura Stål (analaura.stal@astrazeneca.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAXRm4LyaQWULV57C2_g5pO7eSmefp2mmr

## "Annex 30\_26Sep2022\_ETHOS\_final" History

-  Document created by Ana Laura Stål (analaura.stal@astrazeneca.com)  
2022-09-29 - 1:27:45 PM GMT
-  Form filled by Ana Laura Stål (analaura.stal@astrazeneca.com)  
Form filling Date: 2022-09-29 - 1:48:51 PM GMT - Time Source: server
-  Document emailed to magnus.aurivillius@astrazeneca.com for signature  
2022-09-29 - 1:48:54 PM GMT
-  Email viewed by magnus.aurivillius@astrazeneca.com  
2022-09-29 - 1:59:00 PM GMT
-  Signer magnus.aurivillius@astrazeneca.com entered name at signing as Magnus Aurivillius  
2022-09-29 - 2:00:02 PM GMT
-  Document e-signed by Magnus Aurivillius (magnus.aurivillius@astrazeneca.com)  
Signature Date: 2022-09-29 - 2:00:03 PM GMT - Time Source: server
-  Agreement completed.  
2022-09-29 - 2:00:03 PM GMT

	<p>Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)</p>
--	---

### Звіт про клінічне випробування



1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ТРИКСЕО АЕРОСФЕРА, інгаляція під тиском, суспензія, 5/7,2/160 мкг
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека Дюнкерк Продакшн (AstraZeneca Dunkerque Production) 224 Авеню де ла Дордонь, Дюнкерк, 59640, Франція / 224 avenue de la Dordogne, Dunkerque, 59640, France (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості та випуск серії) ПіПіДі Дівелопмент, ЛП (PPD Development, LP) 8551 Рісерч Уей, офіс 90, Міддлтон, штат Вісконсін 53562, США / PPD Development, LP, 8551 Research Way, Suite 90, Middleton, WI 53562, USA (Альтернативна дільниця контролю якості при випуску)
4. Проведені дослідження:	■ так    ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<b>PT010005 (ETHOS):</b> Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження у паралельних групах для оцінки ефективності та безпечності PT010 у порівнянні з PT003 та PT009 при загостреннях ХОЗЛ протягом 52-тижневого періоду лікування у пацієнтів із ХОЗЛ помірного або дуже тяжкого ступеня  PT010005 NCT02465567
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази III (обидва дослідження)

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



7. Період проведення клінічного випробування	<b>PT010005 (ETHOS):</b> з 30 червня 2015 р. до 26 липня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<b>PT010005 (ETHOS):</b> Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Канада, Чилі, Китай, Чехія, Франція, Німеччина, Угорщина, Італія, Японія, Мексика, Нідерланди, Нова Зеландія, Перу, Польща, Російська Федерація, Сербія, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Тайвань, Великобританія, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	<b>PT010005 (ETHOS):</b> запланована: було рандомізовано 8 400 пацієнтів фактична: було рандомізовано 8 588 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>PT010005 (ETHOS)</b> Первинна ціль: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити вплив дозувального інгалятора будесоніду, глікопіронію та формотеролу fumarату (ДІ BGF) у порівнянні з дозувальним інгалятором глікопіронію й формотеролу fumarату (ДІ GFF) та дозувальним інгалятором будесоніду та формотеролу fumarату дигідрату (ДІ BFF) на частоту загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) помірного або тяжкого ступеня</li> </ul> Вторинні цілі: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити вплив ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF на симптоми ХОЗЛ</li> <li>• Оцінити вплив ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF на якість життя</li> <li>• Оцінити вплив ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF на смертність з усіх причин</li> <li>• Оцінити вплив ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF на загострення ХОЗЛ</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<b>PT010005 (ETHOS)</b> ETHOS було 52-тижневе дослідження (N = 8 588), у якому порівнювалося дві інгаляції два рази на добу лікарського засобу БРЕЗТРИ АЕРОСФЕРА (BREZTRI AEROSPHERE) 160/7,2/5,0 мкг або будесонід/глікопіроній/формотеролу fumarат (ДІ BGF) 80/7,2/5,0 мкг з двома інгаляціями два рази на добу глікопіронію/формотеролу fumarату дигідрату (ДІ GFF) 7,2/5,0 мкг та будесоніду/формотеролу fumarату дигідрату (ДІ BFF) 160/5,0 мкг. Первинною кінцевою точкою була частота загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня. Дослідження ETHOS проводилося у пацієнтів з ХОЗЛ помірного або дуже тяжкого ступеня (ОФВ1 після застосування бронхолітика від $\geq 25\%$ до $< 65\%$ від очікуваного значення), які мали в анамнезі одне або кілька загострень ХОЗЛ помірного



	<p>або тяжкого ступеня протягом року, що передував скринінгу. Пацієнти мали бал оцінки симптомів на рівні 10 або більше відповідно до Тесту щодо оцінювання ХОЗЛ (CAT) і застосовували два або більше інгаляційних підтримувальних препаратів протягом принаймні 6 тижнів до скринінгу. На момент скринінгу середнє значення ОФВ1 після застосування бронхолітика становило 43 % від очікуваного Середній бал за тестом CAT становив 19,6. Загалом 81 % пацієнтів до проведення скринінгу отримували лікарські засоби, що містять ІКС.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Пацієнти з встановленим клінічним анамнезом ХОЗЛ, як визначено Американським торакальним товариством (ATS)/Європейським респіраторним товариством (ERS), Особи, які палять або палили щонайменше 10 пачко-років.</p> <p>Співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1)/форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) має становити &lt;0,70 та ОФВ1 &lt;65 % від прогнозованого нормального значення, розрахованого з використанням референтних рівнянь NHANES III (або референтних норм, що застосовуються до інших регіонів).</p> <p>Пацієнти з загостреннями в анамнезі.</p> <p>Не мають репродуктивного потенціалу (тобто фізіологічно нездатні завагітніти, включно з будь-якою жінкою, яка перебуває у постменопаузальному періоді протягом 2 років); або мають репродуктивний потенціал, негативний результат аналізу сироватки крові на вагітність на Візиті 1 та надають згоду на постійне та правильне застосування прийнятних методів контрацепції протягом усього дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>будесонід/глікопіроній/формотеролу fumarату дигідрат, 160/7,2/5,0 мкг/впорскування, аерозольний інгалятор, суспензія.</p> <p>1 доставлена доза (доза, яка виходить з насадки) містить: будесоніду 160 мкг, глікопіронію броміду 9,0 мкг, що еквівалентно 7,2 мкг глікопіронію та формотеролу fumarату дигідрату 5,0 мкг, що еквівалентно 4,8 мкг формотеролу fumarату.</p> <p>Це відповідає відміреній дозі будесоніду 182 мкг, глікопіронію броміду 10,4 мкг, що еквівалентно 8,2 мкг глікопіронію та формотеролу fumarату дигідрату 5,8 мкг, що еквівалентно 5,5 мкг формотеролу fumarату.</p> <p style="text-align: center;">   </p>

<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Лікарський засіб: ДІ GFF 14,4/9,6 мкг у доставленій дозі; 80/7,2/4,8 мкг на впорскування; ДІ, 120 інгаляцій з застосуванням по 2 інгаляції 2 р/д  Лікарський засіб: ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у доставленій дозі; 7,2/4,8 мкг на впорскування; MDI, 120 інгаляцій з застосуванням по 2 інгаляції 2 р/д  Лікарський засіб: ДІ BFF 320/9,6 мкг у доставленій дозі; 160/4,8 мкг на впорскування; ДІ, 120 інгаляцій з прийомом по 2 інгаляції 2 р/д</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Іпратропію бромід HFA інгаляційний аерозоль 34 мкг у доставленій дозі; з прийомом по 2 інгаляції 4 р/д на етапі скринінгу  Альбутеролу сульфат HFA інгаляційний аерозоль 90 мкг у доставленій дозі; з прийомом відповідно до інструкції</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Первинна кінцева точка</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня</li> </ul> <p>Вторинні кінцеві точки</p> <p>Вторинні кінцеві точки, що відрізняються підходами (у США та за межами США), вказані у дужках. Кінцеві точки, які не вважаються вторинними для жодного з регуляторних підходів, були включені в іншу кінцеву точку ефективності.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Час до першого загострення ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня</li> <li>• Зміна від вихідного рівня середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні</li> <li>• Фокальний бал за динамічним індексом задишки (ДІЗ) протягом 24 тижнів (за межами Сполучених Штатів Америки [США] [за межами США])</li> <li>• Зміна від вихідного рівня загального балу за опитувальником про загострення хронічної хвороби легень (ЕХАСТ) за 52 тижні (за межами США)</li> <li>• Зміна від вихідного рівня загального балу за Опитувальником для пацієнтів із респіраторними захворюваннями Лікарні Святого Георгія (SGRQ) за 24 тижні (за межами США)</li> <li>• Відсоток пацієнтів, які досягли мінімальної клінічно значущої різниці (MCID) у 4 одиниці або більше для загального балу за опитувальником SGRQ на Тижні 24 (у США)</li> <li>• Час до смерті з будь-якої причини (усі причини)</li> <li>• Частота загострень ХОЗЛ тяжкого ступеня</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p>

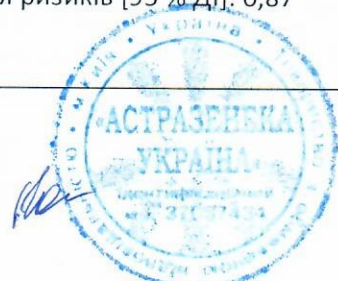


**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*[Handwritten signature]*

	- Оцінити безпечність застосування ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF
18. Статистичні методи	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>За оцінками розмір вибірки у 8 400 пацієнтів забезпечив 93 % потужність у дослідженні для виявлення на 15 % нижчу річну частоту загострень середнього або важкого ступеня у групі трьохкомпонентної терапії з будесонідом 320 мкг, ніж в обох групах застосування глікопіронію-формотеролу та будесоніду-формотеролу (96 % потужність для кожного порівняння), з контролем помилки I роду, еквівалентно двобічному рівню значущості 0,05.</p> <p>Показники частоти загострень аналізувались за допомогою негативної біноміальної регресії. Аналізи часу до настання перших подій проводилися з використанням регресії Кокса. Застосування лікарського засобу невідкладної терапії аналізувалося за допомогою лінійної моделі змішаного типу з повторними вимірюваннями, а аналіз відповіді за опитувальником SGRQ проводився з використанням логістичної регресії. Для порівняння між групою трьохкомпонентної терапії з будесонідом 160 мкг та групою застосування будесоніду-формотеролу межа не нижчої ефективності для кінцевих точок загострення становила відношення ризиків 1,1 для верхньої межі двостороннього 95 % довірчого інтервалу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Більшість пацієнтів у популяції mITT були представниками європеїдної раси (84,9 %), чоловіками (59,7 %) та нелатиноамериканського чи латиноамериканського походження (78,8 %). Середній вік становив 64,7 року, причому 52,1 % пацієнтів належали до вікової групи <math>\geq 65</math> років. Як і очікувалося на основі рандомізації, демографічні характеристики було збалансовано у групах лікування.</p>
20. Результати ефективності	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>1. <u>Кінцеві точки оцінки загострень</u></p> <p>1.1. <u>Первинна кінцева точка</u></p> <p>Зниження частоти загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня, первинна кінцева точка, було досягнуто для обох доз ДІ BGF у порівнянні з обома двокомпонентними препаратами порівняння.</p> <p>- Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще зниження частоти загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня в порівнянні з обома ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,76 [0,69; 0,83], <math>p &lt; 0,0001</math>) та ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,87 [0,79; 0,95], <math>p = 0,0027</math>).</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



- Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще зниження частоти загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня в порівнянні з обома ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,75 [0,69; 0,83],  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,86 [0,79; 0,95],  $p = 0,0020$ ).

1,2. Вторинні кінцеві точки та кінцеві точки оцінки загострень з контролем помилки I роду

Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило покращення показників (статистично значуще або чисельне) у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF для всіх вторинних кінцевих точок щодо загострень. Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг також забезпечило покращення показників (статистично значуще або чисельне) у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF для всіх вторинних кінцевих точок щодо загострень. Частота загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня (предметна оцінка)

З використанням предметної оцінки висновки про користь ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF для первинної кінцевої точки узгоджувалися з оцінкою ефективності.

Час до першого загострення ХОЗЛ помірного або важкого ступеня

-Ризик виникнення загострення ХОЗЛ помірного або важкого ступеня був статистично значуще нижчим під час лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (ВР [95 % ДІ]: 0,880 [0,807; 0,959],  $p = 0,0035$ ) та ДІ BFF (ВР [95 % ДІ]: 0,887 [0,814; 0,966],  $p = 0,0057$ ).

- Ризик виникнення загострення ХОЗЛ помірного або важкого ступеня за оцінкою ефективності був статистично значуще нижчим під час лікування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (ВР [95 % ДІ]: 0,866 [0,794; 0,944],  $p = 0,0011$ ) та ДІ BFF (ВР [95 % ДІ]: 0,873 [0,801; 0,951],  $p = 0,0019$ ).

Частота загострень ХОЗЛ важкого ступеня

-Частота виникнення загострень ХОЗЛ важкого ступеня за оцінкою ефективності була статистично значуще нижчою під час лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,80 [0,66; 0,97],  $p = 0,0221$ ) та чисельно нижчою у порівнянні з ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,84 [0,69; 1,03],  $p = 0,0944$ ).

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



- Частота виникнення загострень ХОЗЛ тяжкого ступеня за оцінкою ефективності була чисельно нижчою під час лікування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,88 [0,72; 1,08],  $p=0,2157$ ) та ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,83 [0,69; 1,01],  $p=0,0647$ ), а ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг був не менш ефективним ніж ДІ BFF за оцінкою в пацієнтів без відхилень від протоколу (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,82 [0,68; 1,00]).

#### Частота загострень ХОЗЛ помірною або тяжкого ступеня

- Серед пацієнтів з наявністю  $\geq 2$  загострень ХОЗЛ помірною або тяжкого ступеня в анамнезі за попередні 12 місяців частота загострень ХОЗЛ помірною або тяжкого ступеня була статистично значущо нижчою при застосуванні ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,73 [0,65; 0,83],  $p<0,0001$ ) та чисельно нижчою у порівнянні з ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,89 [0,79; 1,01],  $p=0,0680$ ) за оцінкою ефективності.

- Серед пацієнтів з наявністю  $\geq 2$  загострень ХОЗЛ помірною або тяжкого ступеня в анамнезі за попередні 12 місяців частота загострень ХОЗЛ помірною або тяжкого ступеня була також статистично значущо нижчою при застосуванні ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,72 [0,64; 0,81],  $p<0,0001$ ) та ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,88 [0,77; 0,99],  $p=0,0321$ ) за оцінкою ефективності.

## 2. Вторинні кінцеві точки та функція легень:

### 2.1. Підхід США

Згідно з вторинними кінцевими точками США щодо симптомів, якості життя, обумовленої станом здоров'я (HRQoL), функції легень та часу до настання смерті застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило покращення показників (статистично значуще, номінально значуще або чисельне) у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF. Згідно з вторинними кінцевими точками США щодо симптомів, якості життя, обумовленої станом здоров'я (HRQoL), функції легень та часу до настання смерті застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг забезпечило покращення показників (статистично значуще, номінально значуще або чисельне) у порівнянні з ДІ GFF для всіх вторинних кінцевих точок та ДІ BFF для всіх вторинних кінцевих точок, за виключенням часу до настання смерті.

#### Симптоми

- Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг, використовували статистично значущо меншу кількість лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA у середньому за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -0,51 інгаляції/добу;  $p<0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -0,37 інгаляції/добу;  $p<0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг, також використовували статистично значущо меншу кількість лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну



ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



у середньому за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів,  $-0,35$  інгаляції/добу;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів  $-0,22$  інгаляції/добу;  $p < 0,0127$ ) за оцінкою ефективності.

Якість життя

- Відсоток пацієнтів з відповіддю на лікування за шкалою SGRQ на Тижні 24 був статистично значущо більшим при застосуванні ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (різниця між методами лікування 7,60 %,  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця між методами лікування 5,47 %,  $p = 0,0005$ ).

- Відсоток пацієнтів з відповіддю на лікування за шкалою SGRQ на Тижні 24 був також статистично значущо більшим при застосуванні ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (різниця між методами лікування 6,18 %,  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця між методами лікування 4,05 %,  $p = 0,0103$ ).

Смерть.

- Ризик настання смерті (з усіх причин) був номінально статистично нижчим під час лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (BP [95 % ДІ]; 0,544 [0,340; 0,870],  $p = 0,0111$ ) та був чисельно нижчим у порівнянні з ДІ BFF (BP [95 % ДІ]; 0,782 [0,472; 0,1.296],  $p = 0,3401$ ) згідно з оцінюваним показником тактики лікування.

- Ризик настання смерті (з усіх причин) згідно з оцінюваним показником тактики лікування був чисельно нижчим при застосуванні ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (BP [95 % ДІ]; 0,789 [0,518; 1,202],  $p = 0,2690$ ) та дещо чисельно вищим у порівнянні з ДІ BFF (BP [95 % ДІ]; 1,134 [0,716; 1,796],  $p = 0,5918$ ).

Функція легень (піддослідження з використанням функціональних легеневих тестів (ФЛТ))

- Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUC0-4 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (119 мл;  $p < 0,0001$ ) та номінально значуще покращення у порівнянні з ДІ GFF (53 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози на Тижні 24 у порівнянні з ДІ GFF (35 мл;  $p < 0,0025$ ) та номінально значуще покращення у порівнянні з ДІ BFF (76 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило номінально значуще покращення максимальної зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (126 мл;  $p < 0,0001$ ) та ДІ GFF (54 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.



ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО

- Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг також забезпечило статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (109 мл;  $p < 0,0001$ ) та номінально значуще покращення у порівнянні з ДІ GFF (43 мл;  $p = 0,0004$ ) за оцінкою ефективності.

- Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг також забезпечило статистично значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ GFF (33 мл;  $p < 0,0035$ ) та номінально значуще покращення у порівнянні з ДІ BFF (74 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг забезпечило номінально значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, максимальної зміни від вихідного рівня показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (113 мл;  $p < 0,0001$ ) та ДІ GFF (41 мл;  $p < 0,0009$ ) за оцінкою ефективності.

## 2.2 Підхід за межами США

Згідно з вторинними кінцевими точками за межами США щодо симптомів, якості життя, обумовленої станом здоров'я (HRQoL), функції легень та часу до настання смерті застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило покращення показників (статистично значуще, номінально значуще або чисельне) у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF.

Згідно з вторинними кінцевими точками за межами США щодо симптомів, якості життя, обумовленої станом здоров'я (HRQoL), функції легень та часу до настання смерті застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг забезпечило покращення показників (статистично значуще або чисельне) у порівнянні з ДІ GFF для всіх цих вторинних кінцевих точок та у порівнянні з ДІ BFF для всіх з цих вторинних кінцевих точок, за виключенням часу до настання смерті.

### Симптоми

- Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг, використовували статистично значущо меншу кількість лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA у середньому за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -0,51 інгаляції/добу;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -0,37 інгаляції/добу;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності. Ефект лікування зберігався протягом 52 тижнів. Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг, використовували статистично значущо меншу кількість лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA у середньому за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -0,35 інгаляції/добу;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів -0,22 інгаляції/добу;  $p = 0,0127$ ) за оцінкою ефективності.



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

- Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг, мали статистично значущі покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником EХАСТ за 52 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -1,14 одиниці;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -1,04 одиниці;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг, мали статистично значущі покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником EХАСТ за 52 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -0,93 одиниці;  $p = 0,0002$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -0,83 одиниці;  $p = 0,0010$ ) за оцінкою ефективності.

- Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг, мали статистично значущі покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, фокального балу згідно з ДІЗ за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця 0,40 одиниці;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця 0,31 одиниці;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Пацієнти, які отримували лікування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг, мали статистично значущі покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, фокального балу згідно з ДІЗ за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, 0,37 одиниці;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця 0,27 одиниці;  $p = 0,0005$ ) за оцінкою ефективності.

#### Якість життя

- Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником SGRQ за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -1,62 одиниці;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -1,38 одиниці;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- - Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг також забезпечило статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником SGRQ за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -1,28 одиниці;  $p < 0,0001$ ) та ДІ BFF (різниця середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів, -1,04 одиниці;  $p = 0,0017$ ).

#### Смерть.

- - Ризик настання смерті (з усіх причин) був номінально статистично нижчим під час лікування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (BP [95 % ДІ]; 0,544 [0,340; 0,870],  $p = 0,0111$ ) та був чисельно нижчим у порівнянні з ДІ BFF (BP [95 % ДІ]; 0,782 [0,472; 0,1.296],  $p = 0,3401$ ) згідно з оцінюваним показником тактики лікування.

- Ризик настання смерті (з усіх причин) згідно з оцінюваним показником тактики лікування був чисельно нижчим при застосуванні ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF (BP [95 % ДІ]; 0,789 [0,518; 1,202],  $p = 0,2690$ ) та дещо чисельно вищим у порівнянні з ДІ BFF (BP [95 % ДІ]; 1,134 [0,716; 1,796],  $p = 0,5918$ ).



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*

Функція легень (піддослідження з використанням функціональних легеневих тестів (ФЛТ))

- Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (99 мл;  $p < 0,0001$ ) та номінально значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ GFF (49 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози на Тижні 24 у порівнянні з ДІ GFF (43 мл;  $p < 0,0001$ ) та номінально значуще покращення у порівнянні з ДІ BFF (76 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг забезпечило номінально значуще покращення максимальної зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу за 24 тижні у порівнянні з ДІ BFF (104 мл;  $p < 0,0001$ ) та ДІ GFF (51 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 за 24 тижні у порівнянні з ДІ BFF (85 мл;  $p < 0,0001$ ) та номінально значуще покращення у порівнянні з ДІ GFF (34 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

- Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг також забезпечило статистично значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні у порівнянні з ДІ GFF (30 мл;  $p = 0,0009$ ) та номінально значуще покращення у порівнянні з ДІ BFF (63 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

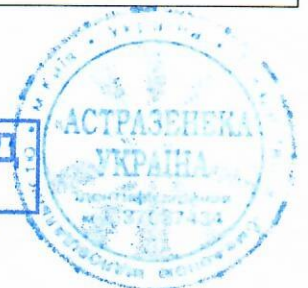
- Застосування ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг забезпечило номінально значуще покращення максимальної зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу за 24 тижні у порівнянні з ДІ BFF (88 мл;  $p < 0,0001$ ) та ДІ GFF (34 мл;  $p = 0,0002$ ) за оцінкою ефективності.

3. Порівняння ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг

Цілі дослідження офіційно не включали порівняння ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та

ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг та дослідження не мало статистичної потужності для цього.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



Для первинної кінцевої точки ефективності не було помітної різниці між ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF або ДІ BFF щодо впливу на частоту загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня у загальній популяції.

Невеликі чисельні відмінності на користь ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг спостерігалися для найбільших вторинних кінцевих точок ефективності (підходи у США та за межами США) у порівнянні з ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг. Найбільш помітно спостерігалось номінально значуще зниження ризику настання смерті (з усіх причин) при застосуванні ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF, але не при застосуванні ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF.

#### 4 Аналізи підгруп

Для кінцевих точок частоти загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня показник ранкового мінімального ОФВ1 та ОФВ1 AUCO-4, величина користі для порівнянь, що становлять інтерес, ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF загалом були подібними у підгрупах за такими параметрами:

- Вік
- Стать
- Раса
- Країна (проаналізовано лише частоту загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня)
- Відсоток прогнозованого ОФВ1 після застосування бронхолітика
- Загострення в анамнезі (для частоти загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня та ОФВ1 AUCO-4)
- Застосування ІКС на етапі скринінгу

Для кінцевих точок частоти загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня показник ранкового мінімального ОФВ1 та ОФВ1 AUCO-4, величина користі для порівнянь, що становлять інтерес, ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF загалом були подібними у підгрупах за такими параметрами:

- Вік
- Стать
- Раса приналежність (для мінімального ОФВ1)
- Країна (проаналізовано лише частоту загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня)
- Відсоток прогнозованого ОФВ1 після застосування бронхолітика
- Загострення в анамнезі (для частоти загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня та ОФВ1 AUCO-4)
- Застосування ІКС на етапі скринінгу

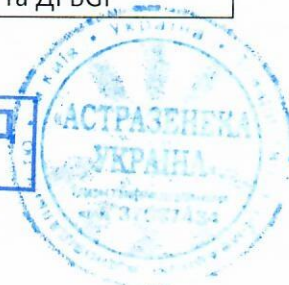


ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО

	<p>Користь щодо загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня та зміни від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози були більшими для підгрупи пацієнтів з кількістю еозинофілів у крові на вихідному рівні &gt;150 клітин/мм<sup>3</sup>, ніж у пацієнтів з кількістю еозинофілів у крові на вихідному рівні &lt;150 клітин/мм<sup>3</sup>, однак користь спостерігалася в обох підгрупах за кількістю еозинофілів. Загалом, ефект ІКС збільшувався зі збільшенням рівня еозинофілів. Користь застосування БАКД стосовно частоти загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня та зміни від вихідного рівня ОФВ1 AUCO-4 були подібними у межах всього діапазону рівнів еозинофілів у крові на вихідному рівні.</p> <p>5. Використання ресурсів охорони здоров'я (HCRU)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCRU, пов'язане з хронічним обструктивним захворюванням легень, в окремих категоріях було загалом подібним між групами лікування, однак використання, загалом, було більшим у групах застосування ДІ GFF та ДІ BFF у порівнянні з групами ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг.</li> <li>- Найчастіше повідомлюваними явищами HCRU, пов'язаними з ХОЗЛ, були амбулаторні візити (діапазон: 38,9–40,1 %), потім телефонні дзвінки (діапазон: 18,3–21,3 %). <ul style="list-style-type: none"> <li>- Попри невелику величину частота HCRU для амбулаторних візитів та телефонних дзвінків була більшою у групах застосування ДІ GFF (40,0 % та 21,3 %, відповідно) та ДІ BFF (40,1 % та 20,5 %, відповідно) у порівнянні з групами застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг (38,9 % та 18,3 %, відповідно) та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг (39,9 % та 20,2 %, відповідно).</li> </ul> </li> <li>- HCRU, не пов'язане з ХОЗЛ, було загалом подібне між групами лікування.</li> <li>- Загалом середня кількість днів, проведених у лікарні, пов'язаних з ХОЗЛ та не пов'язаних з ХОЗЛ, на одного пацієнта, була загалом подібною між групами лікування.</li> <li>- Середня кількість робочих днів, пропущених пацієнтом та особою, що здійснює догляд за пацієнтом, була загалом подібною між групами лікування.</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>Загалом усі методи лікування добре переносилися і жодних нових або неочікуваних даних з безпеки не спостерігалось.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загальна кількість людино-років експозиції була найменшою у групі ДІ GFF (1770,01 людино-років) та найвищою у групах ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF</li> </ul>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*



160/14,4/9,6 мкг (1895,38 та 1889,85 людино-років, відповідно).

- Загалом найбільш частими побічними явищами, які виникли під час лікування (ПЯПЛ), за терміном переважного застосування були назофарингіт (10,5 %), ХОЗЛ (10,4 %) та інфекція верхніх дихальних шляхів (5,6 %). Загалом частота і характер ПЯПЛ були подібними у групах лікування у період з 0 до  $\leq 24$  тижнів та  $> 24$  тижнів.

- Відповідно до терміну переважного застосування найбільш частими ПЯПЛ, за оцінкою дослідника, загалом вважалися явища, пов'язані з застосуванням лікарських засобів, до яких належали кандидоз порожнини рота (1,4 %) та ХОЗЛ, дисфонія та задишка (по 0,7 % для кожного явища). Найбільш частими СПЯ, які виникли під час лікування, за оцінкою дослідника, загалом були ХОЗЛ (0,7 %) та пневмонія (0,2 %).

- Про виникнення тяжких ПЯПЛ повідомлялося у 18,4–19,3 % пацієнтів між групами лікування. Найчастіше повідомлюваним ПЯПЛ було ХОЗЛ; частота тяжких ПЯПЛ у вигляді ХОЗЛ була подібною між групами лікування (діапазон: 9,4–11,3 %).

- Загалом, у 1744 пацієнтів (20,4 %) повідомлялося про виникнення СПЯ, які виникли під час лікування. Найбільш частими СПЯ, які виникли під час лікування, загалом були ХОЗЛ (10,4 %) та пневмонія (2,5 %); усі інші СПЯ, які виникали під час лікування, були у  $\leq 0,7$  % пацієнтів. Частота СПЯ, які виникали під час лікування, була загалом подібною між групами лікування.

- Загалом у 112 пацієнтів (1,3 %) реєструвалися ПЯ, які виникали під час лікування, зі смертельним наслідком, про які повідомляв дослідник; частота виникнення була найнижчою в групі ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг (0,9 %), далі у групах ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг (1,3 %), ДІ BFF (1,4 %) та ДІ GFF (1,6 %). ПЯ, які виникали під час лікування, зі смертельним наслідком, найчастіше підтверджувалися результатами експертного висновку як серцево-судинні (0,6 %) та респіраторні (0,3 %) явища. Про інші явища загалом повідомлялося у  $> 0,2$  % пацієнтів.

- - Загалом у 517 пацієнтів (6,1 %) повідомлялося про принаймні 1 ПЯПЛ, що призвели до скасування досліджуваного лікарського засобу. Найбільш частими ПЯПЛ, що призвели до скасування досліджуваного лікарського засобу, загалом були ХОЗЛ (1,6 %), а також задишка та пневмонія (по 0,4 % для кожного). Частота ПЯПЛ, що призвели до скасування досліджуваного лікарського засобу, була загалом подібною між групами лікування.

- - Частота побічних явищ, що представляють інтерес (AESI), була загалом низькою та подібною між групами лікування. Найбільш частими AESI загалом за термінами переважного застосування були пневмонія (4,1 %), бронхіт (3,3 %) та артеріальна гіпертензія (2,9 %). Про побічні явища, що становлять особливий інтерес,



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*

за медичним поняттям «Кандидоз» та «Дисфонія» або «афонія», які пов'язані з застосуванням ІКС, частіше повідомлялося у групах застосування лікарських засобів, що містять ІКС (3,2 % та 1,8 %, відповідно; для ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг, 2,5 % та 1,3 %, відповідно; для ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг та 3,1 % та 1,5 %, відповідно, для ДІ BFF) у порівнянні з групою ДІ GFF (1,2 % та 0,3 %, відповідно). Загалом частота підтвердженої пневмонії становила 3,6 %; залежно від групи лікування, частота була вищою у групах застосування лікарських засобів, що містять ІКС (4,2 % для ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг; 3,5% для ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг та 4,5% для ДІ BFF) у порівнянні з групою ДІ GFF (2,3 %) без вмісту ІКС. Тенденції у частоті виникнення підтвердженої пневмонії, скоригованої відносно експозиції, були подібними до тенденцій, які спостерігалися у частоті випадків серед пацієнтів. Частота випадків підтвердженої пневмонії не збільшувалася всередині або між групами лікування за період з тижня 0 до  $\leq 24$  тижнів (діапазон: 1,4–2,0 %) у порівнянні з періодом  $> 24$  тижнів (діапазон: 1,0–2,8 %).

- Загалом частота пацієнтів з явищами, підтвердженими як MACE, становила 1,5 %; за групами лікування частота була найвищою у групі ДІ GFF (2,1 %) та найменшою у групі ДІ BFF (1,1 %). При поправці на експозицію частота явищ, підтверджених як MACE, була найвищою у групі ДІ GFF (26,6 явища на 1000 людино-років) та подібною між групами ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг, ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг, а також ДІ BFF (діапазон: 13,1–16,9 явища на 1000 людино-років).
- Загалом частота термінів переважного застосування новоутворень була низькою та подібною між групами лікування (діапазон: 0–0,3 %).
- У підгрупах оцінки безпеки не відзначалося значних даних з безпеки щодо ПЯ між методами лікування з огляду на вік, стать та расову належність, які не були б відображені у загальній популяції.
- Не спостерігалося клінічно значущих тенденцій у лабораторних показниках (зокрема, рівня калію та глюкози), основних фізіологічних показників або ЕКГ з часом між групами лікування.
- Частота виникнення після вихідного рівня нових або погіршення потенційно клінічно значущих (PCS) лабораторних показників, ЕКГ та основних фізіологічних показників була загалом низькою та подібною між групами лікування.
- У піддослідженні цілодобового холтерівського моніторингу помітної різниці між групами лікування для будь-якої з кінцевих точок за холтерівським моніторингом, включно з частотою серцевих скорочень (зміна від вихідного рівня: добова середня, денна середня, нічна середня, добова максимальна та добова

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО












	мінімальна), шлуночковою аритмією та надшлуночковою аритмією не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	<p><b>PT010005 (ETHOS)</b></p> <p>- Для первинної кінцевої точки застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг забезпечило статистично значуще зменшення частоти виникнення загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня у порівнянні з обома двокомпонентними препаратами порівняння (ДІ GFF та ДІ BFF).</p> <p>-- Статистично значуща користь спостерігалась для ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг у порівнянні з обома двокомпонентними препаратами порівняння (ДІ GFF та ДІ BFF) для більшості вторинних кінцевих точок ефективності.</p> <p>- При застосуванні ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг за більшістю вторинних кінцевих точок спостерігалась чисельно більша відповідь.</p> <p>-- Номінально значуща користь стосовно смертності з усіх причин спостерігалась для ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг у порівнянні з ДІ GFF.</p> <p>-- Безпечність та переносимість ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг та ДІ BGF 160/14,4/9,6 мкг відповідали відомим профілям двокомпонентних препаратів порівняння.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><u>Магнус Аурівілліус (Magnus Aurivillius)</u></p> <p><small>Магнус Аурівілліус (29 вересня 2022 р. 16:00 GMT+2)</small></p> <hr/> <p>(підпис)</p> <hr/> <p>Магнус Аурівілліус, дипломований лікар, доктор філософії, Керівник групи глобальних клінічних розробок, АстраЗенека</p>



Створено	29.09.2022
Складено:	А н а Л а у р а С т а л (Ana Laura Stål) (anLaura.stal@astrazeneca.com)
Статус:	Підписано
Ідентифікатор операції:	CBJCHBCAABAAXRm4LyaQWULV57C2_g5p07eSmefp2mmr

## Історія змін файлу «Annex 30\_26Sep2022\_ETHOS\_final»

-  Документ створила Ана Лаура Стал (anLaura.stal@astrazeneca.com)  
29.09.2022 - 13:27:45 GMT
-  Форму заповнила Ана Лаура Стал (anLaura.stal@astrazeneca.com)  
Дата заповнення форми: 29.09.2022 - 13:48:51 GMT - Джерело визначення часу: сервер
-  Документ надіслано електронною поштою magnus.aurivillius@astrazeneca.com для підпису  
29.09.2022 - 13:48:54 GMT
-  Електронний лист проглянуто magnus.aurivillius@astrazeneca.com  
29.09.2022 - 13:59:00 GMT
-  Особа, що підписала документ magnus.aurivillius@astrazeneca.com, ввела своє ім'я як Магнус Аурівіліус  
29.09.2022 - 14:00:02 GMT
-  Документ підписав Магнус Аурівіліус електронним підписом (magnus.aurivillius@astrazeneca.com)  
Дата підпису: 29.09.2022 - 14:00:03 GMT - Джерело визначення часу: сервер
-  Угоду виконано.  
29.09.2022 - 14:00:03 GMT

	Annex 30 to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, Section IV)
--	--

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	TRIXEO AEROSPHERE, pressurised inhalation, suspension, 5/7,2/160 mcg
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca Dunkerque Production 224 avenue de la Dordogne, Dunkerque, 59640, France (Manufacture, primary packaging, secondary packaging, QC release testing and batch release) PPD Development, LP 8551 Research Way, Suite 90, Middleton, WI 53562, USA (Alternate site for QC release testing)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with a fixed combination
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	<b>PT010006 (KRONOS):</b> A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 24-Week, Chronic-Dosing, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010, PT003, and PT009 Compared with Symbicort® Turbuhaler® as an Active Control in Subjects with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease  PT010006 NCT02497001
6. Clinical trial phase	Phase III (both studies)



**КОПІЯ ВІРНА**  
*File*

7. Clinical trial time frame	PT010006 (KRONOS): From 10 Aug 2015 through 05 Jan 2018
8. Countries where the clinical trial was conducted	PT010006 (KRONOS): Canada, China, Japan, United States of America
9. Number of subjects	PT010006 (KRONOS): planned: 1,800 randomised actual: 1,902 randomised
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	PT010006 (KRONOS) Primary Objective: <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the effects of BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI, and Symbicort TBH on lung function</li> </ul> Secondary Objectives: <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the effects of BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI, and Symbicort TBH on dyspnea</li> <li>• To assess the effects of BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI, and Symbicort TBH on quality of life</li> <li>• To assess the effects of BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI, and Symbicort TBH on symptoms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</li> <li>• To assess the effects of BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI, and Symbicort TBH on COPD exacerbations</li> <li>• To determine the time to onset of action of BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI, and Symbicort TBH</li> </ul>
11. Clinical trial design	PT010006 (KRONOS)  KRONOS was a 24-week trial (N=1,896) that compared two inhalations twice daily of BREZTRI AEROSPHERE 160/7.2/5.0 micrograms, with two inhalations twice daily of glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate [GFF MDI 7.2/5.0 micrograms], 11 budesonide and formoterol fumarate dihydrate [BFF MDI 160/5.0 micrograms]) and open label active comparator Symbicort Turbuhaler 200/6 micrograms [budesonide/formoterol fumarate dihydrate]. There was a 28-week extension, for up to 52 weeks of treatment, in a subset of patients.  The two primary endpoints in KRONOS were FEV1 area under the curve from 0-4 hours (FEV1 AUC0-4) and change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 over 24 weeks.



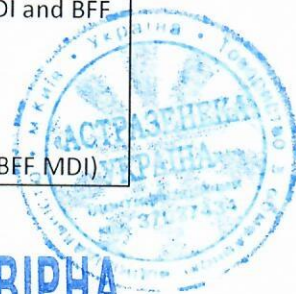
**КОПІЯ ВІРНА**  
*fla*

	<p>KRONOS was conducted in patients with moderate to very severe COPD (post-bronchodilator FEV1 <math>\geq</math>25% to &lt;80% predicted), who had a CAT score of 10 or above while receiving two or more inhaled maintenance therapies for at least 6 weeks prior to screening. During the screening period, the mean post-bronchodilator percent predicted FEV1 was 50%. A prior history of exacerbations in the last 12 months was not required in KRONOS and less than 26% of patients reported a history of one or more moderate/severe exacerbations in the prior year. The mean CAT score was 18.3 and a total of 72% of subjects were on ICS-containing treatments prior to screening.</p>
<p>12. Key inclusion criteria</p>	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>Given their signed written informed consent to participate.</p> <p>Subjects with an established clinical history of COPD as defined by the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS), or other local applicable guidelines.</p> <p>Current or former smokers with a history of at least 10 pack-years of cigarette smoking.</p> <p>Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)/Forced vital capacity (FVC) ratio must be &lt;0.70 and FEV1 must be &lt;80% predicted normal value calculated using NHANES III reference equations (or reference norms applicable to other regions).</p> <p>Required COPD maintenance therapy:</p> <p>All Subjects must have been on two or more inhaled maintenance therapies for the management of their COPD for at least 6 weeks prior to Screening. Scheduled SABA and/or scheduled SAMA are considered inhaled maintenance therapies</p> <p>Non-child bearing potential (ie, physiologically incapable of becoming pregnant, including any female who is 2 years post-menopausal); or Child bearing potential, has a negative serum pregnancy test at Visit 1, and agrees to acceptable contraceptive methods used consistently and correctly for the duration of the study.</p>
<p>13. Investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate, 160/7.2/5.0 micrograms/actuation, pressurised inhalation, suspension.</p> <p>Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains budesonide 160</p>



**КОПІЯ ВІРНА**  
*sls*

	<p>micrograms, glycopyrronium bromide 9.0 micrograms, equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate 5.0 micrograms, equivalent to 4.8 micrograms of formoterol fumarate.</p> <p>This corresponds to a metered dose of budesonide 182 micrograms, glycopyrronium bromide 10.4 micrograms, equivalent to 8.2 micrograms of glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate 5.8 micrograms, equivalent to 5.5 micrograms of formoterol fumarate.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b>  Drug: GFF MDI (PT003) 14.4/9.6 µg ex-actuator 7.2/4.8 µg per actuation MDI/ 120 inhalations, Taken as 2 inhalations BID  Drug :  BFF MDI (PT009) 320/9.6 µg ex-actuator, 160/4.8 µg per actuation, MDI/ 120 inhalations, Taken as 2 inhalations BID</p>
15. Concomitant therapy	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b>  Albuterol Sulfate inhalation aerosol 90 µg ex-actuator- Taken as directed  Ipratropium bromide HFA inhalation aerosol 34 µg ex-actuator- Taken as 2 inhalations QID during Screening</p>
16. Efficacy endpoints	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b>  Primary Endpoint (Japan/China Approach)  • Change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 over Weeks 12 to 24 (BGF MDI versus BFF MDI, BGF MDI versus GFF MDI, and BFF MDI versus Symbicort TBH)</p> <p>Primary Endpoints (EU/Canada Approach)  • FEV1 area under the curve from 0 to 4 hours (AUC0-4) over 24 weeks (BGF MDI versus BFF MDI and BGF MDI versus Symbicort TBH)  • Change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 over 24 weeks (BGF MDI versus GFF MDI and BFF MDI versus Symbicort TBH[non-inferiority])</p> <p>Primary Endpoints (US Approach)  • FEV1 AUC0-4 at Week 24 (BFG MDI versus BFF MDI)</p>



**КОПІЯ ВІРНА**  
*sla*

- Change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 at Week 24 (BGF MDI versus GFF MDI)

Secondary Efficacy Endpoints:

Endpoints that are not considered primary for an approach or region have been included under secondary endpoints. In addition, perspectives vary about time points to be included from some end points. Therefore, secondary endpoints differ between approaches.

Secondary Endpoints (Japan/China Approach):

- Change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 over 24 Weeks
- FEV1 area under the curve from 0 to 4 hours (AUC0-4) over Weeks 12 to 24 (BGF MDI versus BFF MDI and BFF MDI versus Symbicort TBH)
- Change from baseline in St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score over Weeks 12 to 24
- Transition Dyspnea Index focal score over Weeks 12 to 24
- Change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks
- Peak change from baseline in FEV1 within 4 hours post-dosing over Weeks 12 to 24
- Time to clinically important deterioration (CID)
- Time to onset of action on Day 1

Secondary Endpoints (EU and Canada Approach):

- Change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 over 24 weeks (BGF MDI versus BFF MDI)
- Transition dyspnea index (TDI) focal score over 24 weeks (EU only)
- Change from baseline in St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score over 24 weeks
- Change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks
- Peak change from baseline in FEV1 within 4 hours post-dosing over 24 weeks
- Rate of moderate or severe COPD exacerbations
- Change from baseline in the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD) RS-Total score over 24 weeks
- Time to CID
- Time to onset of action on Day 1

Secondary Endpoints (US Approach):

- Change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 over 24 weeks



**КОПІЯ ВІРНА**

*[Handwritten signature]*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of subjects achieving an MCID of 4 units or more in SGRQ total score (SGRQ responders) at Week 24</li> <li>• Change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks</li> <li>• Peak change from baseline in FEV1 within 4 hours post-dosing at Week 24</li> <li>• Rate of moderate or severe COPD exacerbations</li> <li>• Time to onset of action on Day 1</li> </ul>
17. Safety endpoints	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Adverse events (AEs)</li> <li>-12-lead electrocardiograms (ECG)</li> <li>-Clinical laboratory testing</li> <li>-Vital sign measurements</li> </ul>
18. Statistical methods	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>Patients from all countries were included in all statistical analysis approaches. We did all analyses using SAS (version 9.4 or later). All efficacy assessments were relative to pre-dose baseline values obtained at randomisation (FEV1, BDI, and SGRQ), or over the last 7 days of screening (rescue medication use and RS-Total score).</p> <p>Baseline FEV1 was defined as the average of non-missing values obtained 60 min and 30 min before dosing on day 1 of treatment.</p> <p>The primary estimand of interest for superiority testing was the efficacy estimand, which was defined as the hypothetical effect of the randomised treatment in all patients assuming continuation of randomised treatments for the duration of the study, regardless of actual compliance. We did the primary efficacy analysis for the efficacy estimand using the modified intention-to-treat population (all patients with post-randomisation data obtained before discontinuation from treatment).</p> <p>We analysed patients according to assigned treatment group. The second estimand of interest for superiority testing was the attributable estimand, which we also assessed in the modified intention-to-treat population, accounting for patients who discontinued treatment because of lack of efficacy or tolerability (unfavourable outcomes), and imputing missing data; patients without data after randomisation were not included in the attributable estimand. The per-protocol</p>



**КОПІЯ ВІРНА**  
*fla*



estimand was the primary estimand for the noninferiority analyses of BFF MDI compared with BUD/FORM DPI, and used the per-protocol population (all patients who were randomly assigned to treatment, used any amount of study treatment, and had postrandomisation data obtained before any major protocol deviations). For the primary efficacy analyses, all comparisons were for superiority except for the comparison of BFF MDI versus BUD/FORM DPI, which was for noninferiority (margin of -50 mL from lower bound of 95% CI). We analysed the change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 using a linear model with repeated measures. The model included treatment, visit, treatment by visit interaction, and inhaled corticosteroid use at screening as categorical covariates, and baseline FEV1, percent reversibility to salbutamol, and baseline eosinophil counts as continuous covariates. We used an unstructured covariance matrix to model correlation within a patient. We calculated two-sided p values and point estimates with 95% CIs for each treatment difference. We analysed change from baseline in FEV1 AUC0-4 over 24 weeks and at week 24 using a similar approach to that used for morning pre-dose trough FEV1. We calculated AUC using the trapezoidal rule and normalised it by dividing by the time (h) from dosing to the last measurement included. Treatment comparisons for which p values of 0.05 were reported were considered as significant if they satisfied the type I error control strategy. Comparisons for which p was less than 0.05, which either failed or were not included in the type I error control strategy, are reported as nominally significant.

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)

**PT010006 (KRONOS)**

The majority of subjects in the mITT Population were male (71.2%) and not Hispanic or Latino (97.6%). Overall, 50.1% of subjects were white and by design, a large percentage of subjects (44.9%) were Asian. The large proportion of Asian subjects was due to the study being conducted in China and Japan (Table 18). The mean age was 65.2 years, with the majority of subjects in the ≥65 years age group (55.4%). Demographic characteristics were generally similar across the treatment groups.



**КОПІЯ ВІРНА**  
*[Handwritten signature]*

20. Efficacy outcomes

**PT010006 (KRONOS)**

Efficacy summaries and conclusions are presented for the Japan/China approach, the EU/Canada approach, and the US approach separately due to the different interpretation of the results based on the procedures to control Type I error.

1. Japan/China Approach

BGF MDI demonstrated statistically significant improvements in the pre-specified pairwise comparisons for the primary endpoint. There were also improvements (statistically significant, nominally significant, or numerical) favoring BGF MDI vs GFF MDI and BGF MDI vs BFF MDI for all secondary endpoints.

Primary endpoint:

- BGF MDI demonstrated statistically significant improvements in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 over Weeks 12 to 24 compared with GFF MDI (20 mL;  $p=0.0424$ ) and BFF MDI (77 mL;  $p<0.0001$ ), using the Efficacy Estimand. Results using the Attributable Estimand were consistent with those for the Efficacy Estimand. BFF MDI was non-inferior to open-label Symbicort TBH using the PP Estimand.

Secondary endpoints:

-BGF MDI demonstrated improvements in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 over 24 weeks that were statistically significant compared with BFF MDI and nominally significant for GFF MDI. BGF MDI also demonstrated statistically significant improvements in LS mean FEV1 AUC0-4 (117 mL;  $p<0.0001$ ) and peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose (120 mL;  $p<0.0001$ ) compared with BFF MDI over Weeks 12 to 24. The time to onset was 5 minutes for all treatments.

- BGF MDI showed numerical improvements in LS mean SGRQ total score over Weeks 12 to 24 compared with GFF MDI and BFF MDI.

-BGF MDI showed small numerical improvements in LS mean TDI focal score over Weeks 12 to 24 compared with GFF MDI and BFF MDI. The differences were not statistically significant.



**КОПІЯ ВІРНА**  
*[Handwritten signature]*

- BGF MDI showed small numerical improvements in LS mean change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks compared with GFF MDI and BFF MDI. The differences were not statistically significant.

-The risk of a CID event was nominally significantly lower during treatment with

-BGF MDI relative to BFF MDI; a numerically lower risk of a CID event was observed during treatment with BGF MDI relative to GFF MDI.

-BFF MDI was non-inferior to Symbicort TBH using the PP Estimand for the secondary endpoints of LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 over 24 weeks, LS mean FEV1 AUC0-4 and peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose over Weeks 12 to 24, LS mean SGRQ total score over Weeks 12 to 24, and LS mean TDI focal score over Weeks 12 to 24. Results for the secondary endpoints of LS mean change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks and the risk of a CID event were not within the pre-specified non-inferiority margins. While non-inferiority of BFF MDI vs Symbicort TBH was not demonstrated for time to CID, the differences between treatments were small and the 95% CIs included 1, suggesting that there is insufficient evidence to conclude that the effects of BFF MDI and Symbicort TBH on the risk of a CID event differed. The differences between treatments for rescue Ventolin HFA use should be interpreted cautiously given that Symbicort TBH was administered open-label and the magnitude of differences were small.

Other efficacy endpoint:

-The rate of moderate or severe exacerbations, an other efficacy endpoint for the Japan/China approach, was nominally significantly lower during treatment with BGF MDI relative to GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.48 [0.37, 0.64],  $p < 0.0001$ ) and numerically lower during treatment with BGF MDI relative to BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.82 [0.58, 1.17],  $p = 0.2792$ ) and Symbicort TBH (rate ratio [95% CI]: 0.83 [0.59, 1.18],  $p = 0.3120$ ) using the Efficacy Estimand.

Taken together, these results provide evidence for the efficacy of BGF MDI vs GFF MDI and BGF MDI vs BFF



КОПІЯ ВІРНА  
*Elle*

MDI on improving lung function and symptoms, and on reducing moderate or severe COPD exacerbations.

## 2. EU/Canada Approach

BGF MDI demonstrated statistically significant improvements in the pre-specified pairwise comparisons for the primary endpoints. There were also improvements (statistically significant, nominally significant, or numerical) favoring BGF MDI vs GFF MDI and BGF MDI vs BFF MDI for all secondary endpoints.

### Primary endpoints:

-BGF MDI demonstrated statistically significant improvements in LS mean FEV1 AUC0-4 over 24 weeks compared with BFF MDI (104 mL;  $p < 0.0001$ ) and open-label Symbicort TBH (91 mL;  $p < 0.0001$ ) using the Efficacy Estimand. BFF MDI was non-inferior to Symbicort TBH using the PP Estimand.

-BGF MDI demonstrated statistically significant improvements in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 over 24 weeks compared with GFF MDI (22 mL;  $p = 0.0139$ ) using the Efficacy Estimand. BFF MDI was non-inferior to Symbicort TBH using the PP Estimand.

-Results for the primary endpoints using the Attributable Estimand were consistent with those for the Efficacy Estimand.

### Secondary endpoints:

-BGF MDI demonstrated a statistically significant improvement in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 over 24 weeks compared with BFF MDI. BGF MDI also demonstrated statistically significant improvements in LS mean peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose over 24 weeks compared with BFF MDI (105 mL;  $p < 0.0001$ ) and Symbicort TBH (90 mL;  $p < 0.0001$ ). The time to onset was 5 minutes for all treatments.

-The rate of moderate or severe exacerbations was statistically significantly lower during treatment with BGF MDI relative to GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.48 [0.37, 0.64],  $p < 0.0001$ ) and numerically lower during treatment with BGF MDI relative to BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.82 [0.58, 1.17],  $p = 0.2792$ ) and Symbicort TBH (rate ratio [95% CI]: 0.83 [0.59, 1.18],  $p = 0.3120$ ).

КОПІЯ ВІРНА

*flor*



- BGF MDI demonstrated a nominally significant improvement in LS mean SGRQ total score over 24 weeks compared with GFF MDI; numerical improvements were observed for BGF MDI compared with BFF MDI and Symbicort TBH.

-BGF MDI demonstrated a statistically significant improvement in LS mean TDI focal score over 24 weeks compared with Symbicort TBH. BGF MDI showed small numerical improvements in LS mean TDI focal score over 24 weeks compared with GFF MDI and BFF MDI. The differences were not statistically significant.

-BGF MDI showed small numerical improvements in LS mean change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks compared with GFF MDI and BFF MDI but not Symbicort TBH. The differences were not statistically significant.

-The risk of a CID event was nominally significantly lower during treatment with BGF MDI relative to BFF MDI and Symbicort TBH; a numerically lower risk of a CID event was observed during treatment with BGF MDI relative to GFF MDI.

-BGF MDI demonstrated a nominally significant improvement in LS mean change from baseline in RS-Total score over 24 weeks compared with GFF MDI; numerical improvements were observed for BGF MDI compared with BFF MDI and Symbicort TBH.

-BFF MDI was non-inferior to Symbicort TBH using the PP Estimand for LS mean peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose over 24 weeks, LS mean SGRQ total score over 24 weeks, LS mean TDI focal score over 24 weeks, and RS-Total score over 24 weeks (EU only). Results for the secondary endpoints of LS mean change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks and the risk of a CID event were not within the pre-specified non-inferiority margins. While non-inferiority of BFF MDI vs Symbicort TBH was not demonstrated for time to CID, the differences between treatments were small and the 95% CIs included 1, suggesting that there is insufficient evidence to conclude that the effects of BFF MDI and Symbicort TBH on the risk of a CID event differed. The differences between treatments for rescue Ventolin HFA use should be interpreted cautiously given that Symbicort TBH was administered open-label and the magnitude of differences were small.

КОПІЯ ВІРНА



Taken together, these results provide evidence for the efficacy of BGF MDI vs GFF MDI, BGF MDI vs BFF MDI, and BGF MDI vs Symbicort TBH on improving lung function and symptoms, and on reducing moderate or severe COPD exacerbations.

### 3. US Approach

BGF MDI demonstrated a statistically significant improvement in the first primary endpoint, FEV1 AUC0-4 at Week 24, for the pre-specified pairwise comparison of BGF MDI vs BFF MDI; a numerical improvement in the second primary endpoint, change from baseline in morning predose trough FEV1 at Week 24, was shown for BGF MDI compared with GFF MDI. There were also improvements (nominally significant or numerical) favoring BGF MDI vs GFF MDI and BGF MDI vs BFF MDI for all secondary endpoints.

#### Primary endpoints:

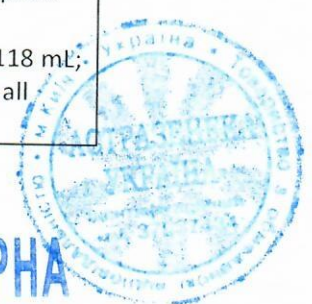
-BGF MDI demonstrated a statistically significant improvement in LS mean FEV1 AUC0-4 at Week 24 compared with BFF MDI (116 mL;  $p < 0.0001$ ) using the Efficacy Estimand.

-BGF MDI showed a numerical improvement in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 at Week 24 compared with GFF MDI (13 mL;  $p = 0.2375$ ) using the Efficacy Estimand.

Results using the Attributable and Treatment Policy Estimands were consistent with those for the Efficacy Estimand. Of note, analyses using the Attributable Estimand showed that BGF MDI had a nominally significantly greater improvement in the change from baseline in morning predose trough FEV1 at Week 24 compared with GFF MDI (24 mL;  $p = 0.0370$ ) and in LS mean FEV1 AUC0-4 at Week 24 compared with BFF MDI (116 mL;  $p < 0.0001$ ).

#### Secondary endpoints:

- BGF MDI demonstrated nominally significant improvements in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV1 over 24 weeks compared with GFF MDI and BFF MDI. BGF MDI also demonstrated nominally significant improvements in LS mean peak change from baseline in FEV1 within 4 hours postdose at Week 24 compared with BFF MDI (118 mL;  $p < 0.0001$ ). The time to onset was 5 minutes for all treatments.



КОПІЯ ВІРНА

*Pa*

-The rate of moderate or severe exacerbations was nominally significantly lower during treatment with BGF MDI relative to GFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.48 [0.37, 0.64],  $p < 0.0001$ ) and numerically lower during treatment with BGF MDI relative to BFF MDI (rate ratio [95% CI]: 0.82 [0.58, 1.17],  $p = 0.2792$ ).

-BGF MDI demonstrated a nominally significant greater percentage of SGR responders at Week 24 compared with GFF MDI; a numerically greater percentage of SGRQ responders was observed for BGF MDI compared with BFF MDI.

-BGF MDI showed small numerical improvements in LS mean change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA use over 24 weeks compared with GFF MDI and BFF MDI. The differences were not statistically significant.

Taken together, these results provide evidence for the efficacy of BGF MDI vs GFF MDI and BGF MDI vs BFF MDI on improving lung function and symptoms, and on reducing moderate or severe COPD exacerbations.

#### 4. Subgroup Analyses

For the endpoints of morning predose trough FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>, and the rate of moderate or severe COPD exacerbations, the treatment differences between BGF MDI and GFF MDI and between BGF MDI and BFF MDI were generally consistent across subgroups, including country, and percent predicted post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> (for lung function endpoints and the rate of moderate or severe COPD exacerbations), severity of COPD and GOLD category (for lung function endpoints only), and exacerbation history (for the rate of moderate or severe COPD exacerbations only). The 1 exception was that improvements in LS mean change from baseline in morning predose trough FEV<sub>1</sub> for BGF MDI vs GFF MDI over Weeks 12 to 24, over 24 weeks, and at Week 24 were driven by subjects with a baseline blood eosinophil count of  $\geq 150$  cells/mm<sup>3</sup>. The differences in improvements in lung function between BGF MDI and GFF MDI increased with baseline blood eosinophil levels, with the benefit for BGF MDI exceeding 50 mL beginning at blood eosinophil levels above approximately 250 cells/mm<sup>3</sup>. As expected, the differences in improvements in lung function between BGF MDI and BFF MDI were observed over a broad range of blood eosinophil levels, including blood eosinophil levels as low as 50 cells/mm<sup>3</sup>. The differences in exacerbation rates between BGF MDI and GFF MDI increased with baseline blood eosinophil

КОПІЯ ВІРНА  
fba



	<p>levels. The benefits of BGF MDI were apparent beginning at blood eosinophil levels between approximately 50 and 100 cells/mm<sup>3</sup>, a level exceeded by about 75% of subjects in this study. Although there was a trend for a reduced magnitude of benefit with increasing blood eosinophil levels, there was insufficient evidence using the LOESS regression fits to conclude that the difference in COPD exacerbation rates between BGF MDI and BFF MDI was related to baseline blood eosinophil levels.</p> <p>5. HCRU</p> <p>There were no notable differences among the treatment groups in the proportion of subjects with COPD-related telephone calls, outpatient visits, ER visits, or ambulance use. The proportion of subjects with COPD-related hospitalization visits was lowest in the ICS-containing groups. Of subjects hospitalized for COPD related events, few spent time in the ICU or CCU. Non-COPD-related HCRU was also generally similar across treatment groups.</p> <p>6. PK Sub-study</p> <p>Steady-state PK parameters were determined for budesonide, glycopyrronium, and formoterol when delivered from BGF MDI, BFF MDI, GFF MDI, and open-label Symbicort TBH in subjects with COPD. The PK parameters were generally comparable between the various formulations.</p> <p>7. PFT Sub-study</p> <p>BGF MDI demonstrated statistically significant improvements in LS mean FEV1 AUC0-12 at Week 24 compared with BFF MDI (95 mL; p=0.0006) and open-label Symbicort TBH (65 mL; p=0.0150); differences between BGF MDI and GFF MDI were small (-23 mL; p=0.2920). Non-inferiority of BFF MDI to Symbicort TBH for improvements in FEV1 AUC0-12 at Week 24 was not demonstrated. However, the 95% CI for the treatment difference included 0, suggesting that there is insufficient evidence to conclude that the effects of BFF MDI and Symbicort TBH on FEV1 AUC0-12 at Week 24 differed.</p>
21. Safety outcomes	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>-BGF MDI administered to subjects with moderate to severe COPD was well tolerated in this study with no new or unexpected safety findings observed.</p> <p>- The incidence of TEAEs was similar across treatment groups (range: 55.7% to 61.4%). Overall, the most frequently reported TEAEs were nasopharyngitis (7.7%), upper respiratory infection (7.5%), and COPD (3.7%).</p>

КОПІЯ ВІРНА  






-The most frequently reported severe TEAE, by preferred term, was COPD; the incidence was similar across treatment groups (range: 2.5% to 5.1%). Because COPD was the disease under study, COPD exacerbations were expected and thus were not captured as TEAEs unless they met the protocol definition of a severe exacerbation (see Section 5.5.1.3). No severe TEAEs other than COPD occurred in  $\geq 1\%$  of subjects in any treatment group.

-Few subjects (9.1%; 173 subjects) experienced SAEs. As expected, the most frequently reported SAE was COPD (3.7%); all other SAEs occurred in  $< 1.0\%$  of subjects overall. The incidence and type of SAEs were generally similar across the treatment groups.

-During the study, 12 AEs with an outcome of death were reported on-treatment: 6 (0.9%) in the BGF MDI group, 3 (0.5%) in the GFF MDI group, 2 (0.6%) in the BFF MDI group, and 1 (0.3%) in the Symbicort TBH group. Three deaths were confirmed as respiratory causes (2 GFF MDI subjects and 1 Symbicort TBH subject) and 3 deaths were confirmed as cardiovascular causes (2 BGF MDI subjects and 1 GFF MDI subject).

Two of the 12 AEs with an outcome of death were considered to be drug-related by the Investigator; both of these were confirmed as respiratory cause. No trends in the cause of death were noted across treatment groups.

-The incidence of TEAEs leading to discontinuation of study drug was low (4.3%) and similar across treatment groups. The most frequently reported TEAE leading to discontinuation of study drug was COPD (0.7%). The type of TEAEs leading to discontinuation of study drug was generally similar across the treatment groups.

-The incidence of AESIs overall was low and similar across treatment groups. The most frequently occurring AESIs by preferred term were bronchitis (3%), dysphonia (2.4%), and hypertension (1.8%).

-Overall, the incidences of neoplasm preferred terms and adjudicated MACE events were low and similar across treatment groups (range: 0 to 0.6% and 0.3% to 0.6%, respectively).

- The incidence of confirmed pneumonia events was low and similar across the treatment groups (range: 1.3% to 1.9%). The incidence of confirmed pneumonia events in the BGF MDI treatment group (1.9%) was similar to that in the non-ICS-containing treatment group, GFF MDI (1.6%).

- No clinically meaningful trends were observed in laboratory parameters, vital signs, or ECGs over time in any of the treatment groups.

КОПІЯ ВІРНА



	<p>-Serum cortisol curves showed the expected diurnal variation over the 24 hour assessment period and were generally similar at Baseline and Week 24 within each treatment group. The geometric mean ratio comparison for BGF MDI to the non-ICS-containing treatment group, GFF MDI, was 0.90 (90% CI: 0.80, 1.02), indicating that the effects of BGF MDI and GFF MDI on serum cortisol AUC were comparable.</p>
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>-Overall, the study demonstrated that BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, administered BID, is effective in improving lung function and symptoms, and in reducing COPD exacerbations relative to GFF MDI and BFF MDI in subjects with moderate to very severe COPD.</p> <p>- The efficacy profile of BFF MDI is comparable to Symbicort TBH, a product with a well-established efficacy profile.</p> <p>- BGF MDI was well tolerated and there were no new or unexpected safety findings.</p> <p>- The safety profile of BGF MDI was similar to GFF MDI and Symbicort TBH, products with well-established safety profiles</p>
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p><u>Magnus Aurivillius</u>  <small>Magnus Aurivillius (Sep 23, 2022 16:01 GMT+2)</small></p> <hr/> <p>(signature)</p> <hr/> <p>Magnus Aurivillius, MD PhD, Global Clinical Head, AZ</p>










# Annex 30\_26Sep2022\_KRONOS\_final

Final Audit Report

2022-09-29

Created:	2022-09-29
By:	Ana Laura Stål (analaura.stal@astrazeneca.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAMcY8ypiJe8Xn8frUx0LVMQJ8TRMn12Wk

## "Annex 30\_26Sep2022\_KRONOS\_final" History

-  Document created by Ana Laura Stål (analaura.stal@astrazeneca.com)  
2022-09-29 - 1:49:45 PM GMT
-  Form filled by Ana Laura Stål (analaura.stal@astrazeneca.com)  
Form filling Date: 2022-09-29 - 1:50:22 PM GMT - Time Source: server
-  Document emailed to magnus.aurivillius@astrazeneca.com for signature  
2022-09-29 - 1:50:24 PM GMT
-  Email viewed by magnus.aurivillius@astrazeneca.com  
2022-09-29 - 2:00:19 PM GMT
-  Signer magnus.aurivillius@astrazeneca.com entered name at signing as Magnus Aurivillius  
2022-09-29 - 2:01:07 PM GMT
-  Document e-signed by Magnus Aurivillius (magnus.aurivillius@astrazeneca.com)  
Signature Date: 2022-09-29 - 2:01:09 PM GMT - Time Source: server
-  Agreement completed.  
2022-09-29 - 2:01:09 PM GMT



	Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	---

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТРИКСЕО АЕРОСФЕРА, інгаляція під тиском, суспензія, 5/7,2/160 мкг
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека Дюнкерк Продакшн (AstraZeneca Dunkerque Production) 224 Авеню де ла Дордонь, Дюнкерк, 59640, Франція / 224 avenue de la Dordogne, Dunkerque, 59640, France (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості та випуск серії) ПіПіДі Дівелопмент, ЛП (PPD Development, LP) 8551 Рісерч Уей, офіс 90, Міддлтон, штат Вісконсін 53562, США / PPD Development, LP, 8551 Research Way, Suite 90, Middleton, WI 53562, USA (Альтернативна дільниця контролю якості при випуску)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<b>PT010006 (KRONOS):</b> Рандомізоване, подвійне сліпе, у паралельних групах, 24-тижневе, багатоцентрове дослідження для оцінки ефективності та безпечності PT010, PT003 та PT009 у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт® Турбухалер® як активним контролем у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень помірного або дуже важкого ступеня PT010006 NCT02497001
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази III (обидва дослідження)

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



7. Період проведення клінічного випробування	PT010006 (KRONOS): з 10 серпня 2015 р. до 5 січня 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	PT010006 (KRONOS): Канада, Китай, Японія, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	PT010006 (KRONOS): запланована: було рандомізовано 1 800 пацієнтів фактична: було рандомізовано 1 902 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	PT010006 (KRONOS) Первинна ціль: • Оцінити вплив ДІ BGF, ДІ GFF, ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на функцію легень Вторинні цілі: • Оцінити вплив ДІ BGF, ДІ GFF, ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на задишку • Оцінити вплив ДІ BGF, ДІ GFF, ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на якість життя • Оцінити вплив ДІ BGF, ДІ GFF, ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на симптоми хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) • Оцінити вплив ДІ BGF, ДІ GFF, ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на загострення ХОЗЛ • Визначити час до початку дії ДІ BGF, ДІ GFF, ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ
11. Дизайн клінічного випробування	PT010006 (KRONOS) KRONOS було 24-тижневим дослідженням (N = 1896), у якому порівнювалося дві інгаляції два рази на добу лікарського засобу БРЕЗТРИ АЕРОСФЕРА 160/7,2/5,0 мкг з двома інгаляціями два рази на добу глікопіронію та формотеролу fumarату дигідрату [ДІ GFF 7,2/5,0 мкг], 11 будесоніду та формотеролу fumarату дигідрату [ДІ BFF 160/5,0 мкг]) та немаскованого активного препарату порівняння Симбікорт Турбухалер 200/6 мкг [будесонід/формотеролу fumarату дигідрат]. У підгрупі пацієнтів лікування було продовжено на 28 тижнів до 52 тижнів. Двома первинними кінцевими точками у дослідженні KRONOS були площа під кривою концентрація/час ОФВ1 протягом 0–4 годин (ОФВ1 AUC0-4) та зміна від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні.



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*

	<p>Дослідження KRONOS проводилося у пацієнтів з ХОЗЛ помірного або дуже тяжкого ступеня (ОФВ1 після застосування бронхолітика від <math>\geq 25</math> % до <math>&lt; 80</math> % від очікуваного значення), які мали бал оцінки симптомів на рівні 10 або більше відповідно до CAT і застосовували два або більше інгаляційних підтримувальних препаратів протягом принаймні 6 тижнів до скринінгу. На момент скринінгу середнє значення ОФВ1 після застосування бронхолітика становило 50 % від очікуваного. У дослідженні KRONOS не потрібна була наявність в анамнезі загострень за останні 12 місяців і менше ніж 26 % пацієнтів повідомили про наявність в анамнезі одного або кількох загострень помірного/тяжкого ступеня у попередньому році. Середній бал за тестом CAT становив 18,3 і загалом 72 % пацієнтів до проведення скринінгу отримували лікарські засоби, що містять ІКС.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>За умови підписання ними письмової інформованої згоди на участь.</p> <p>Пацієнти з встановленим клінічним анамнезом ХОЗЛ, як визначено Американським торакальним товариством (ATS)/Європейським респіраторним товариством (ERS) або іншими місцевими відповідними настановами.</p> <p>Особи, які палять або палили щонайменше 10 пачко-років.</p> <p>Співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1)/форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) має становити <math>&lt; 0,70</math> та ОФВ1 <math>&lt; 80</math> % від прогнозованого нормального значення, розрахованого з використанням референтних рівнянь NHANES III (або референтних норм, що застосовуються до інших регіонів).</p> <p>Необхідна підтримувальна терапія ХОЗЛ:</p> <p>Усі пацієнти повинні були отримувати два або більше інгаляційних підтримувальних препаратів для лікування ХОЗЛ протягом принаймні 6 тижнів до скринінгу. Заплановані БАҚД та/або МАҚД вважаються інгаляційними підтримувальними препаратами. Не мають репродуктивного потенціалу (тобто фізіологічно нездатні завагітніти, включно з будь-якою жінкою, яка перебуває у постменопаузальному періоді протягом 2 років); або мають репродуктивний потенціал, негативний результат аналізу сироватки крові на вагітність на Візиті 1 та надають згоду на постійне та правильне застосування прийнятних методів контрацепції протягом усього дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>будесонід/глікопіроній/формотеролу фумарату дигідрат, 160/7,2/5,0 мкг/впорскування, аерозольний інгалятор, суспензія.</p> <p>1 доставлена доза (доза, яка виходить з насадки) містить: будесоніду 160 мкг, глікопіронію броміду 9,0 мкг, що еквівалентно 7,2 мкг глікопіронію та формотеролу фумарату дигідрату 5,0 мкг, що еквівалентно 4,8 мкг формотеролу фумарату.</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*[Handwritten signature]*

	<p>Це відповідає відміреній дозі будесоніду 182 мкг, глікопіронію броміду 10,4 мкг, що еквівалентно 8,2 мкг глікопіронію та формотеролу fumarату дигідрату 5,8 мкг, що еквівалентно 5,5 мкг формотеролу fumarату.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b>  Лікарський засіб: ДІ GFF (PT003) 14,4/9,6 мкг у доставленій дозі; 7,2/4,8 мкг на впорскування; ДІ/ 120 інгаляцій з прийомом по 2 інгаляції 2 р/д  Лікарський засіб:  ДІ BFF (PT009) 320/9,6 мкг у доставленій дозі; 160/4,8 мкг на впорскування; ДІ/ 120 інгаляцій з прийомом по 2 інгаляції 2 р/д</p>
15. Супутня терапія	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b>  Альбутеролу сульфат інгаляційний аерозоль 90 мкг у доставленій дозі; з прийомом відповідно до інструкції Іпратропію бромід HFA інгаляційний аерозоль 34 мкг у доставленій дозі; з прийомом по 2 інгаляції 4 р/д на етапі скринінгу</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b>  Первинна кінцева точка (підхід Японії/Китаю)  • Зміна від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за період з Тижня 12 до 24 (ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF, ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF, а також ДІ BFF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ)</p> <p>Первинні кінцеві точки (підхід ЄС/Канади)  • Площа під кривою концентрація/час ОФВ1 протягом 0–4 годин (AUC0-4) за 24 тижні (ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF та ДІ BGF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ)  • Зміна від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні (ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ [не менша ефективність])</p> <p>Первинні кінцеві точки (підхід США)  • ОФВ1 AUC0-4 на Тижні 24 (ДІ BFG у порівнянні з ДІ BFF)  • Зміна від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози на Тижні 24 (ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF)</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*



Вторинні кінцеві точки ефективності:

Кінцеві точки, які не вважаються первинними для підходу або регіону, були включені у вторинні кінцеві точки. Крім того, різняться підходи щодо часових точок, які мають бути включені з деяких кінцевих точок. Тому вторинні кінцеві точки у різних підходах різняться.

Вторинні кінцеві точки (підхід Японії/Китаю):

- Зміна від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні
- Площа під кривою концентрація/час ОФВ1 протягом 0–4 годин (AUC<sub>0-4</sub>) за період з Тижня 12 до Тижня 24 (ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF та ДІ BFF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ)
- Зміна від вихідного рівня загального балу за Опитувальником для пацієнтів із респіраторними захворюваннями Лікарні Святого Георгія (SGRQ) за період з Тижня 12 до Тижня 24
- Фокальний бал за динамічним індексом задишки за період з Тижня 12 до Тижня 24
- Зміна від вихідного рівня середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні
- Максимальна зміна від вихідного рівня ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу за період з Тижня 12 до Тижня 24
- Час до клінічно значущого погіршення (CID)
- Час до початку дії у День 1

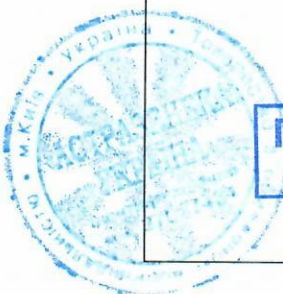
Вторинні кінцеві точки (підхід ЄС та Канади):

- Зміна від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні (ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF)
- Фокальний бал за динамічним індексом задишки (ДІЗ) за 24 тижні (тільки для ЄС)
- Зміна від вихідного рівня загального балу за Опитувальником для пацієнтів із респіраторними захворюваннями Лікарні Святого Георгія (SGRQ) за 24 тижні
- Зміна від вихідного рівня середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні
- Максимальна зміна від вихідного рівня ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу за 24 тижні
- Частота загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня
- Зміна від вихідного рівня в оцінці респіраторних симптомів при ХОЗЛ (E-RS: ХОЗЛ) RS — загальний бал за 24 тижні
- Час до CID
- Час до початку дії у День 1

Вторинні кінцеві точки (підхід США):

- Зміна від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні
- Відсоток пацієнтів, які досягли мінімальної клінічно значущої різниці (MCID) у 4 одиниці або більше для загального балу за опитувальником SGRQ (пацієнти з відповіддю на лікування за шкалою SGRQ) на Тижні 24

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО





	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від вихідного рівня середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні</li> <li>• Максимальна зміна від вихідного рівня ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу на Тижні 24</li> <li>• Частота загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня</li> <li>• Час до початку дії у День 1</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Небажані явища (НЯ)</li> <li>- Електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях</li> <li>-Клініко-лабораторні дослідження</li> <li>-Визначення основних фізіологічних показників</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>Пацієнтів з усіх країн було включено до всіх підходів статистичного аналізу. Ми проводили усі аналізи з використанням програмного забезпечення SAS (версія 9.4 або більш пізня версія). Усі оцінки ефективності проводилися щодо значень на вихідному рівні до введення дози, отриманих на момент рандомізації (ОФВ1, BDI та SGRQ) або протягом останніх 7 днів скринінгу (застосування лікарського засобу невідкладної терапії та загальний бал за шкалою оцінки респіраторних симптомів).</p> <p>ОФВ1 на вихідному рівні визначали як середнє значення усіх наявних показників, триманих за 60 хв та 30 хв до прийому дози лікарського засобу у день 1 лікування.</p> <p>Первинною оцінкою, що становить інтерес для випробування більшої ефективності, була оцінка ефективності, яка визначалася як гіпотетичний ефект рандомізованого лікування у всіх пацієнтів за умови продовження рандомізованого лікування протягом усього дослідження, незалежно від фактичного дотримання режиму лікування. Ми провели первинний аналіз ефективності для оцінки ефективності з використанням модифікованої популяції пацієнтів згідно з призначеним лікуванням (усі пацієнти з даними після рандомізації, отриманими до припинення лікування).</p> <p>Ми проаналізували дані пацієнтів відповідно до призначеної групи лікування. Друга оцінка, що становить інтерес для випробування більшої ефективності, була предметною оцінкою, яку ми також оцінили у модифікованій популяції пацієнтів згідно з призначеним лікуванням, з урахуванням пацієнтів, які припинили лікування через відсутність ефективності або непереносимість (несприятливі наслідки), та заміщенням відсутніх даних; пацієнтів, у яких не було отримано даних після рандомізації, не було включено в предметну оцінку. У межах оцінки у сукупності пацієнтів без відхилень від протоколу.</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*



для аналізів не меншої ефективності ДІ BFF порівнювали з порошковим інгалятором (DPI) БУД/ФОРМ та використовували популяцію пацієнтів без відхилень від протоколу (усі пацієнти, які методом випадкового вибору розподілені до групи лікування, використовували будь-яку кількість досліджуваного лікування та мали дані після рандомізації, отримані до будь-яких серйозних відхилень від протоколу). Під час первинних аналізів ефективності усі порівняння проводилися для випробування більшої ефективності, за виключенням порівняння ДІ BFF та DPI БУД/ФОРМ, яке було аналізом не меншої ефективності (межа -50 мл від нижньої межі 95 % ДІ). Ми проаналізували зміну від вихідного рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози з використанням лінійної моделі з повторними вимірюваннями. Модель включала лікування, візити, взаємодії з ефектом фактора лікування залежно від візиту та застосування інгаляційних кортикостероїдів на етапі скринінгу як категорійні коваріати, а також ОФВ1 на вихідному рівні, відсоток зворотності дії до сальбутамолу та кількість еозинофілів на вихідному рівні як неперервні коваріати. Ми використовували неструктуровану коваріаційну матрицю для моделювання кореляції даних пацієнта. Ми розрахували двосторонні Р-значення та точкові оцінки з 95 % ДІ для кожного показника різниці в методах лікування.

Ми проаналізували зміну від вихідного рівня ОФВ1 для AUСO-4 за 24 тижні та на тижні 24 з використанням підходу, подібного до того, що використовувався для аналізу рівня ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози лікарського засобу. Ми розрахували АУС з використанням правила трапецій та нормалізували його, розділивши на час (год) з моменту введення дози лікарського засобу до останнього включеного виміру Порівняння методів лікування, для яких повідомлялися р-значення на рівні 0,05, вважалися значущими, якщо вони задовольняли вимогам стратегії контролю помилки I роду. Порівняння, для яких р-значення було менше ніж 0,05, які не задовольняли вимогам або не були включені у стратегію контролю помилки I роду, представлені як номінально значущі.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

#### **PT010006 (KRONOS)**

Більшість пацієнтів у популяції mITT були чоловіками (71,2 %) та представниками нелатиноамериканського чи латиноамериканського походження (97,6 %). Загалом 50,1 % пацієнтів були представниками європеїдної раси і, згідно з дизайном дослідження, великий відсоток пацієнтів (44,9 %) становили представники монголоїдної раси. Велика частка пацієнтів, які є представниками монголоїдної раси, була зумовлена тим, що дослідження проводилося у Китаї та Японії (Таблиця 18). Середній вік становив 65,2 року, причому більшість пацієнтів належали до вікової групи >65 років (55,4 %).

Демографічні характеристики в групах лікування загалом були подібними.



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*

**PT010006 (KRONOS)**

Резюме оцінки ефективності та висновки представлені для підходу Японії/Китаю, підходу ЄС/Канади та підходу США окремо через різні інтерпретації результатів на основі процедур контролю помилки I роду.

**1. Підхід Японії/Китаю**

Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення у попередньо визначених парних порівняннях для первинної кінцевої точки. Також були відзначені покращення (статистично значущі, номінально значущі або чисельні) на користь ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF для всіх вторинних кінцевих точок.

Первинна кінцева точка:

- Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за період з Тижня 12 до Тижня 24 у порівнянні з ДІ GFF (20 мл;  $p < 0,0424$ ) та ДІ BFF (77 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.

Результати з використанням предметної оцінки узгоджувалися з результатами оцінки ефективності. ДІ BFF був не менш ефективним, ніж лікарський засіб Симбікорт ТБХ, який застосовувався у відкритому режимі, за оцінкою в пацієнтів без відхилень від протоколу.

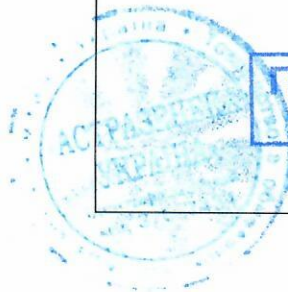
Вторинні кінцеві точки:

- Застосування ДІ BGF продемонструвало покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні, що було статистично значущим у порівнянні з ДІ BFF та номінально значущим для ДІ GFF. Застосування ДІ BGF також продемонструвало статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCC-4 (117 мл;  $p < 0,0001$ ) та максимальної зміни від вихідного рівня показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу (120 мл;  $p < 0,0001$ ) у порівнянні з ДІ BFF за період з Тижня 12 до Тижня 24. Час до початку дії становив 5 хвилин для усіх схем лікування.

- Застосування ДІ BGF показало чисельне покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником SGRQ за період з Тижня 12 до Тижня 24 у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF.

- Застосування ДІ BGF показало невелике чисельне покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, фокального балу згідно з ДІЗ за період з Тижня 12 до Тижня 24 у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF. Відмінності не були статистично значущими.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



- Застосування ДІ BGF показало невелике чисельне покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF. Відмінності не були статистично значущими.

- Ризик настання СІD був номінально статистично нижчим під час лікування

ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF; чисельно нижчий ризик настання СІD спостерігався під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF

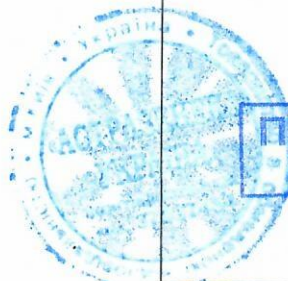
- ДІ BFF був не менш ефективним, ніж лікарський засіб Симбікорт ТБХ за оцінкою в пацієнтів без відхилень від протоколу для вторинних кінцевих точок зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за 24 тижні, середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 та максимальної зміни від вихідного рівня показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу за період з Тижня 12 до Тижня 24, середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником SGRQ за період з Тижня 12 до Тижня 24 та середніх значень, визначених методом найменших квадратів, фокального балу згідно з ДІЗ за період з Тижня 12 до Тижня 24. Результати для вторинних кінцевих точок зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні та ризику настання СІD не були в межах попередньо встановленої межі не меншої ефективності. Хоча не менша ефективність ДІ BFF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ не була продемонстрована для часу до настання СІD, різниця між методами лікування була невеликою, а 95 % ДІ включали 1, що вказує на недостатність доказів для висновку про те, що вплив ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на ризик настання СІD відрізняється. Різницю між методами лікування для застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA слід інтерпретувати з обережністю з урахуванням того, що лікарський засіб Симбікорт ТБХ застосовувався у відкритому режимі, а величина різниці була невеликою.

Інші кінцеві точки ефективності:

- Частота загострень середнього або тяжкого ступеня, інша кінцева точка ефективності для підходу Японії/Китаю, була номінально статистично нижчою під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,48 [0,37; 0,64],  $p < 0,0001$ ) та чисельно нижчою під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,82 [0,58; 1,17],  $p = 0,2792$ ) та лікарським засобом Симбікорт ТБХ (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,83 [0,59; 1,18],  $p = 0,3120$ ) за оцінкою ефективності.

Загалом ці результати свідчать про ефективність ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF щодо покращення функції легень та зменшення симптомів, а також щодо зниження частоти загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



## 2. Підхід ЄС/Канади

Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення у попередньо визначених парних порівняннях для первинних кінцевих точок. Також були відзначені покращення (статистично значущі, номінально значущі або чисельні) на користь ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF для всіх вторинних кінцевих точок.

### Первинні кінцеві точки:

- Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 за період 24 тижнів у порівнянні з ДІ BFF (104 мл;  $p < 0,0001$ ) та лікарським засобом Симбікорт ТБХ (91 мл;  $p < 0,0001$ ), який застосовувався у відкритому режимі, за оцінкою ефективності. ДІ BFF був не менш ефективним, ніж лікарський засіб Симбікорт ТБХ, за оцінкою в пацієнтів без відхилень від протоколу.

- Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за період 24 тижнів у порівнянні з ДІ GFF (22 мл;  $p = 0,0139$ ) за оцінкою ефективності. ДІ BFF був не менш ефективним, ніж лікарський засіб Симбікорт ТБХ, за оцінкою в пацієнтів без відхилень від протоколу.

- Результати для первинних кінцевих точок з використанням предметної оцінки узгоджувалися з результатами оцінки ефективності.

### Вторинні кінцеві точки:

- Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за період 24 тижнів у порівнянні з ДІ BFF. Застосування ДІ BGF також продемонструвало статистично значуще покращення максимальної зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу за 24 тижні у порівнянні з ДІ BFF (105 мл;  $p < 0,0001$ ) та лікарського засобу Симбікорт ТБХ (90 мл;  $p < 0,0001$ ). Час до початку дії становив 5 хвилин для усіх схем лікування.

- Частота виникнення загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня була статистично значущо нижчою під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,48 [0,37; 0,64],  $p < 0,0001$ ) та чисельно нижчою під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,82 [0,58; 1,17],  $p = 0,2792$ ) та лікарським засобом Симбікорт ТБХ (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,83 [0,59; 1,18],  $p = 0,3120$ ).

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



- Застосування ДІ BGF продемонструвало номінально значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником SGRQ за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF; чисельні покращення спостерігалися при застосуванні ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ.

- Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, фокального балу згідно з ДІ3 за 24 тижні в порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ. Застосування ДІ BGF показало невелике чисельне покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, фокального балу згідно з ДІ3 за 24 тижні у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF. Відмінності не були статистично значущими.

- Застосування ДІ BGF показало невелике чисельне покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF, але не лікарського засобу Симбікорт ТБХ. Відмінності не були статистично значущими.

- Ризик настання СІД був номінально статистично нижчим під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF та лікарським засобом Симбікорт ТБХ; чисельно нижчий ризик настання СІД спостерігався під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF.

- Застосування ДІ BGF продемонструвало номінально значуще покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за шкалою оцінки респіраторних симптомів за 24 тижні в порівнянні з ДІ GFF; чисельні покращення спостерігалися при застосуванні ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ.

- ДІ BFF був не менш ефективним, ніж лікарський засіб Симбікорт ТБХ за оцінкою в пацієнтів без відхилень від протоколу для максимальної зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу за 24 тижні, середніх значень, визначених методом найменших квадратів, загального балу за опитувальником SGRQ за 24 тижні, середніх значень, визначених методом найменших квадратів, фокального балу згідно з ДІ3 за 24 тижні та загального балу за шкалою оцінки респіраторних симптомів за 24 тижні (тільки для ЕС). Результати для вторинних кінцевих точок зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні та ризику настання СІД не були в межах попередньо встановленої межі не меншої ефективності. Хоча не менша ефективність ДІ BFF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ не була продемонстрована для часу до настання СІД, різниця між методами лікування була невеликою, а 95 % ДІ включали 1, що вказує на недостатність доказів для висновку про те, що вплив ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на ризик настання СІД відрізняється. Різницю між методами лікування для



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*

застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA слід інтерпретувати з обережністю з урахуванням того, що лікарський засіб Симбікорт ТБХ застосовувався у відкритому режимі, а величина різниці була невеликою.

Загалом ці результати свідчать про ефективність ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF, ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF та ДІ BGF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ щодо покращення функції легень та зменшення симптомів, а також щодо зниження частоти загострень ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня.

### 3. Підхід США

Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення за первинною кінцевою точкою, показника ОФВ1 AUCO-4 на Тижні 24, для попередньо визначених парних порівнянь ДІ BGF та ДІ BFF; чисельне покращення за вторинною кінцевою точкою, зміна від вихідного рівня показників ранкового мінімального ОФВ1 на Тижні 24 спостерігалася для ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF. Також були відзначені покращення (номінально значущі або чисельні) на користь ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF для всіх вторинних кінцевих точок.

#### Первинні кінцеві точки:

- Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (116 мл;  $p < 0,0001$ ) за оцінкою ефективності.
- Застосування ДІ BGF показало чисельне покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози на Тижні 24 у порівнянні з ДІ GFF (13 мл;  $p = 0,2375$ ) за оцінкою ефективності. Результати з використанням предметної оцінки та оцінюваним показником тактики лікування узгоджувалися з результатами оцінки ефективності. Варто відзначити, що аналізи з використанням предметної оцінки показали, що застосування ДІ BGF забезпечувало номінально значно більше покращення у зміні від вихідного рівня показників ранкового мінімального ОФВ1 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ GFF (24 мл;  $p = 0,0370$ ) та середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-4 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (116 мл;  $p < 0,0001$ ).

#### Вторинні кінцеві точки:

- Застосування ДІ BGF продемонструвало номінально значущі покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ1 до введення дози за період 24 тижнів у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF. Застосування ДІ BGF також продемонструвало номінально значуще покращення максимальної зміни від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 протягом 4 годин після застосування дози лікарського засобу на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (118 мл;  $p < 0,0001$ ). Час до початку дії становив 5 хвилин для усіх схем лікування.



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*[Handwritten signature]*

- Частота виникнення загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня була номінально значущо нижчою під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,48 [0,37; 0,64],  $p < 0,0001$ ) та чисельно нижчою під час лікування ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF (відношення ризиків [95 % ДІ]: 0,82 [0,58; 1,17],  $p = 0,2792$ ).

- Застосування ДІ BGF продемонструвало номінально значуще більший відсоток пацієнтів з відповіддю на лікування за шкалою SGRQ на Тижні 24 у порівнянні з ДІ GFF; чисельно більший відсоток пацієнтів з відповіддю на лікування за шкалою SGRQ спостерігався при застосуванні ДІ BGF у порівнянні з ДІ BFF.

- Застосування ДІ BGF показало невелике чисельне покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, середнього щоденного застосування лікарського засобу невідкладної терапії Вентоліну HFA за 24 тижні у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF. Відмінності не були статистично значущими.

Загалом ці результати свідчать про ефективність ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF щодо покращення функції легень та зменшення симптомів, а також щодо зниження частоти загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня.

#### 4. Аналіз підгруп

Для кінцевих точок показників ранкового мінімального ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub> AUCO-4 та частоти загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня, різниця між методами лікування при порівнянні ДІ BGF та ДІ GFF, а також ДІ BGF та ДІ BFF загалом була подібною між підгрупами, включно з країною, а також щодо відсотка прогнозованого ОФВ<sub>1</sub> після застосування бронхолітика (для кінцевих точок функції легень та частоти загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня), ступеня тяжкості ХОЗЛ та категорії за критеріями GOLD (лише для кінцевих точок функції легень) та наявності загострень в анамнезі (лише для загострень ХОЗЛ помірного або важкого ступеня). Єдиний виняток полягав у тому, що покращення від вихідного рівня середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ранкового мінімального ОФВ<sub>1</sub> до введення дози для ДІ BGF у порівнянні з ДІ GFF за період з Тижня 12 до Тижня 24, за 24 тижні та на Тижні 24 були визначені за даними пацієнтів з кількістю еозинофілів у крові на вихідному рівні  $\geq 150$  клітин/мм<sup>3</sup>. Різниця в покращенні функції легень при порівнянні ДІ BGF та ДІ GFF збільшувалася залежно від рівнів еозинофілів у крові на вихідному рівні, причому користь при застосуванні ДІ BGF, що перевищує 50 мл, починалася за рівня еозинофілів у крові вище приблизно 250 клітин/мм<sup>3</sup>. Як і очікувалося, різниця у покращенні функції легень при порівнянні ДІ BGF та ДІ BFF спостерігалася у широкому діапазоні рівнів еозинофілів у крові, включно з рівнями еозинофілів у крові до 50 клітин/мм<sup>3</sup>.

Різниця в частоті загострень при порівнянні ДІ BGF та ДІ GFF збільшувалася зі зростанням рівнів еозинофілів у крові на вихідному

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО





	<p>рівні. Користь ДІ BGF була очевидною, починаючи з рівнів еозинофілів у крові приблизно від 50 до 100 клітин/мм<sup>3</sup>, що є рівнем, який було перевищено приблизно у 75 % пацієнтів у цьому дослідженні. Попри те, що спостерігалася тенденція до зменшення величини користі при підвищенні рівня еозинофілів у крові, за допомогою регресійного аналізу LOESS було отримано недостатньо доказів, щоб зробити висновок, що різниця у частоті загострень ХОЗЛ між ДІ BGF та ДІ BFF пов'язана з рівнем еозинофілів у крові на вихідному рівні.</p> <p>5. Використання ресурсів охорони здоров'я (HCRU) Не було суттєвих відмінностей між групами лікування у частці пацієнтів за телефонними дзвінками, амбулаторними візитами, візитами до відділення надання екстреної допомоги або викликами швидкої допомоги, пов'язаними з ХОЗЛ. Частка пацієнтів з візитами з метою госпіталізації, пов'язаної з ХОЗЛ, була найменшою у групах застосування лікарських засобів, що містять ІКС. Серед пацієнтів, госпіталізованих через ХОЗЛ, лише деякі з них перебували у відділенні реанімації (ICU) або палаті інтенсивної терапії (CCU). HCRU, не пов'язане з ХОЗЛ, було також загалом подібне між групами лікування.</p> <p>6. ФК піддослідження У пацієнтів з ХОЗЛ ФК параметри у рівноважному стані визначалися для будесоніду, глікопіронію та формотеролу при доставці з ДІ BGF, ДІ BFF, ДІ GFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ, який застосовувався у відкритому режимі. ФК параметри були загалом порівнянними між різними лікарськими формами.</p> <p>7. Піддослідження з використанням функціональних легеневих тестів (ФЛТ) Застосування ДІ BGF продемонструвало статистично значуще покращення середніх значень, визначених методом найменших квадратів, показників ОФВ1 AUCO-12 на Тижні 24 у порівнянні з ДІ BFF (95 мл; <math>p = 0,0006</math>) та лікарським засобом Симбікорт ТБХ (65 мл; <math>p = 0,0150</math>); різниця між ДІ BGF та ДІ GFF була невеликою (-23 мл; <math>p = 0,2920</math>). Не менша ефективність ДІ BFF у порівнянні з лікарським засобом Симбікорт ТБХ щодо покращень показників ОФВ1 AUCO-12 на Тижні 24 не була продемонстрована. Однак 95 % ДІ для різниці між методами лікування включав 0, що вказує на недостатність доказів для висновку, що вплив ДІ BFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ на показник ОФВ1 AUCO-12 на Тижні 24 відрізняється.</p>
21. Результати безпеки	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>- Застосування ДІ BGF у пацієнтів з ХОЗЛ помірного чи важкого ступеня добре переносилося у дослідженні добре переносилося, при цьому нових або неочікуваних даних з безпеки не спостерігалось.</p> <p>- Частота ПЯПЛ була подібною між групами лікування (діапазон: 55,7–61,4 %). Загалом найбільш частими побічними явищами, які виникли під час лікування (ПЯПЛ), були назофарингіт (7,7 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (7,5 %) та ХОЗЛ (3,7 %).</p>



- Відповідно до терміну переважного застосування найбільш частим ПЯПЛ було ХОЗЛ; частота виникнення була подібною між групами лікування (діапазон: 2,5–5,1 %). Оскільки ХОЗЛ було досліджуваним захворюванням, виникнення загострень ХОЗЛ було очікуваним, а тому не реєструвалося як ПЯПЛ, якщо не відповідало визначенню згідно з протоколом як тяжке загострення (див. розділ 5.5.1.3). Тяжких ПЯПЛ, окрім ХОЗЛ, що виникло у  $\geq 1$  % пацієнтів, у жодній з груп лікування зареєстровано не було.

- СПЯ були зареєстровані у невеликої кількості пацієнтів (9,1 %; 173 пацієнти). Як і очікувалося найпоширенішим СПЯ була ХОЗЛ (3,7 %); про виникнення усіх інших СПЯ повідомлялося у  $< 1,0$  % загальної кількості пацієнтів. Частота та тип СПЯ були загалом подібними між групами лікування.

- Під час дослідження повідомлялося про 12 ПЯ зі смертельним наслідком, які виникли під час лікування: 6 (0,9 %) у групі ДІ BGF, 3 (0,5 %) у групі ДІ GFF, 2 (0,6 %) у групі ДІ BFF та 1 (0,3 %) у групі, яка отримувала лікарський засіб Симбікорт ТБХ. Три випадки смерті були підтверджені як ті, що виникли внаслідок респіраторних причин (2 випадки у пацієнтів, які отримували ДІ GFF, та 1 випадок у пацієнта, який отримував Симбікорт ТБХ) та 3 випадки смерті були підтверджені як ті, що виникли внаслідок серцево-судинних захворювань (2 випадки у пацієнтів, які отримували ДІ BGF, та 1 випадок у пацієнта, який отримував ДІ GFF). Два з 12 ПЯ зі смертельним наслідком вважалися пов'язаними з лікарським засобом, за оцінкою дослідника; обидва випадки були підтверджені як ті, що виникли внаслідок респіраторних причин. Тенденцій у причинах смерті між групами лікування не відзначалося.

- Частота ПЯПЛ, що призвели до скасування досліджуваного лікарського засобу, була низькою (4,3 %) та подібною між групами лікування. Найбільш частим ПЯПЛ, що призвело до скасування досліджуваного лікарського засобу, було ХОЗЛ (0,7 %). Тип ПЯПЛ, що призвели до скасування досліджуваного лікарського засобу, був загалом подібним між групами лікування.

- Частота побічних явищ, що представляють інтерес (AESI), була загалом низькою та подібною між групами лікування. Найбільш частими AESI за терміном переважного застосування були бронхіт (3 %), дисфонія (2,4 %) та артеріальна гіпертензія (1,8 %).

- Загалом частота термінів переважного застосування новоутворень та підтверджених явищ MACE була низькою та подібною між групами лікування (діапазон: 0–0,6 % та 0,3–0,6 %, відповідно).

- Частота явищ підтвердженої пневмонії була низькою та подібною між групами лікування (діапазон: 1,3–1,9 %). Частота явищ підтвердженої пневмонії у групі лікування ДІ BGF (1,9 %) була подібною до частоти у групі лікування лікарськими засобами без вмісту ІКС, ДІ GFF (1,6 %).

- Не спостерігалось клінічно значущих тенденцій у лабораторних показниках, основних фізіологічних показників або ЕКГ з часом у жодній з груп лікування.

- Криві сироваткових концентрацій кортизолу показали очікувану добову варіацію протягом 24-годинного періоду оцінки та загалом були подібними на вихідному рівні та на Тижні 24 у кожній групі лікування. Порівняння співвідношення геометричних середніх для ДІ BGF та групи лікування лікарськими засобами без вмісту ІКС, ДІ GFF, становило 0,90 (90 % ДІ: 0,80; 1,02), що вказує на те, що вплив ДІ BGF та ДІ GFF на AUC сироваткових концентрацій кортизолу був порівнянний.



**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

*Handwritten signature*

22. Висновок (заключення)	<p><b>PT010006 (KRONOS)</b></p> <p>- Загалом дослідження продемонструвало, що застосування ДІ BGF 320/14,4/9,6 мкг два рази на добу ефективно у покращення функції легень та зменшенні симптомів, а також у зниженні частоти загострень ХОЗЛ у порівнянні з ДІ GFF та ДІ BFF у пацієнтів з ХОЗЛ від помірного до дуже тяжкого ступеня.</p> <p>- Профіль ефективності ДІ BFF співставний з профілем ефективності лікарського засобу Симбікорт ТБХ, що має добре вивчений профіль ефективності.</p> <p>- Застосування ДІ BGF добре переносилося і нових або неочікуваних даних з безпеки не спостерігалось.</p> <p>- Профіль безпечності ДІ BGF був подібний до ДІ GFF та лікарського засобу Симбікорт ТБХ, лікарських засобів з добре вивченим профілем безпечності.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><u>Магнус Аурівілліус (Magnus Aurivillius)</u></p> <p><small>Магнус Аурівілліус (29 вересня 2022 р. 16:01 GMT+2)</small></p> <p>(підпис)</p> <hr/> <p>Магнус Аурівілліус, дипломований лікар, доктор філософії, Керівник групи глобальних клінічних розробок, АстраЗенека</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО

*Ma*










# Документ Annex 30\_26Sep2022\_KRONOS\_final

Заключний звіт про аудит

29.09.2022

Створено:	29.09.2022
Складено:	А н а Л а у р а С т а л (Ana Laura Stâl) (analaura.stal@astrazeneca.com)
Статус:	Підписано
Ідентифікатор операції:	СВJCHBCAABAAMcY8yрiJe8Xn8frUx0LVMQJ8TRMn12Wk

## Історія змін документа «Annex 30\_26Sep2022\_KRONOS\_final»

-  Документ створила Ана Лаура Стал (analaura.stal@astrazeneca.com)  
29.09.2022 - 13:49:45 GMT
-  Форму заповнила Ана Лаура Стал (analaura.stal@astrazeneca.com)  
Дата заповнення форми: 29.09.2022 - 13:50:22 GMT - Джерело визначення часу: сервер
-  Документ надіслано електронною поштою magnus.aurivillius@astrazeneca.com для підпису  
29.09.2022 - 13:50:24 GMT
-  Електронний лист проглянуто magnus.aurivillius@astrazeneca.com  
29.09.2022 - 14:00:19 GMT
-  Особа, що підписала документ magnus.aurivillius@astrazeneca.com, ввела своє ім'я як Магнус Аурівіліус  
29.09.2022 - 14:01:07 GMT
-  Документ підписав Магнус Аурівіліус електронним підписом (magnus.aurivillius@astrazeneca.com)  
Дата підпису: 29.09.2022 - 14:01:09 GMT - Джерело визначення часу: сервер
-  Угоду виконано.  
29.09.2022 - 14:01:09 GMT

 Adobe Acrobat Sign

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО

*Handwritten signature*

