

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191907 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.26

(22) Дата подачи заявки
2020.03.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ВИБЕГРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ

(31) 62/820,230; 62/830,302; 62/842,435;
62/885,767; 62/897,019; 62/904,429
(32) 2019.03.18; 2019.04.05; 2019.05.02;
2019.08.12; 2019.09.06; 2019.09.23
(33) US
(86) PCT/IB2020/052484
(87) WO 2020/188505 2020.09.24

(71) Заявитель:
УРОВАНТ САЙЕНСИЗ ГМБХ (CH)
(72) Изобретатель:
Мадд, мл., Пол Н. (US)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки.

202191907
A1

202191907

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ВИБЕГРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Гиперактивный мочевой пузырь (ОАВ) представляет собой хроническое и иногда истощающее состояние нижних мочевыводящих путей. Функцией нижних мочевыводящих путей является хранение и периодическое высвобождение мочи. Это требует согласования рефлексов хранения и мочеиспускания, которое вовлекает множество афферентных и эфферентных нервных путей, приводящих к модуляции центральных и периферических нейроэфферентных механизмов, и полученной в результате скоординированной регуляции симпатических и парасимпатических компонентов автономной нервной системы, так же как соматических моторных путей. Они осуществляют проксимальную регуляцию состояния сокращения гладкой мускулатуры мочевого пузыря (сжимателя) и уретры, и поперечнополосатой мускулатуры сфинктера уретры.

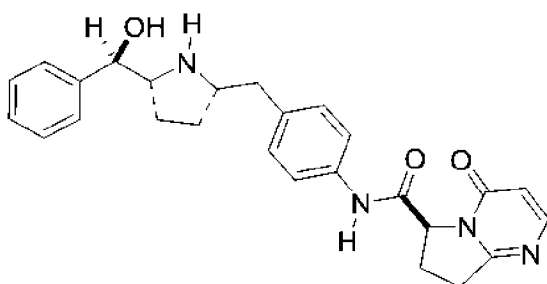
[0002] Гиперактивный мочевой пузырь, с патофизиологической точки зрения, связан с гиперактивностью сжимателя. ОАВ характеризуется симптомами неотложного позыва к мочеиспусканию, в присутствии или в отсутствие неотложного недержания мочи, обычно ассоциированного с учащением и ноктурией. Встречаемость ОАВ в Соединенных Штатах и Европе оценивали как 16-17% как у женщин, так и у мужчин в возрасте более 18 лет. Гиперактивный мочевой пузырь наиболее часто классифицируют как идиопатический, но он может также являться вторичным для неврологического состояния, обструкции выходного отверстия мочевого пузыря и других причин.

[0003] В настоящее время, преобладающим классом лекарственных средств, используемых для лечения ОАВ, являются антимускариновые средства. Клиническое применение антимускариновых средств ограничено умеренной эффективностью и плохой переносимостью из-за обусловленных механизмом побочных эффектов, включая сухость полости рта, констипацию и потенциал для неблагоприятных эффектов на ЦНС (например, когнитивное нарушение). Высокие частоты прекращения приема наблюдали как для толтеролина, так и для оксибутинина, двух обычно назначаемых антимускариновых средств, как в клинических исследованиях, так и в реальных условиях. Кроме того, недавнее свидетельство из исследований методом наблюдения позволило предполагать, что более высокое кумулятивное использование антихолинэргических средств ассоциировано с увеличенным риском деменции. См. Gray SL, et al., JAMA Intern Med 2015;175(3): 401-407.

[0004] Активация бета-3-адренергического рецептора (β_3 -AR) является эффективным способом расслабления сжимателя в нормальных и патогенных состояниях. Функциональное доказательство в поддержку важной роли β_3 -AR в хранении мочи вытекает из исследований *in vivo*. Для агонистов β_3 -AR показана эффективность в облегчении симптомов ОАВ. До настоящего времени, только один агонист β_3 -AR,

мирабегрон (Astellas Pharma Global Development, Inc), получил разрешение на продажу на рынке в США и Японии для лечения ОАВ. Мирабегрон активирует β_3 -AR в мышце-сжимателе в мочевом пузыре, что приводит к расслаблению мышцы и увеличению емкости мочевого пузыря. Уменьшение частоты мочеиспускания, эпизодов недержания мочи и неотложного позыва к мочеиспусканию, и увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, наблюдали с использованием мирабегрона

[0005] Вибегрон, (6S)-N-[4-[[[(2S,5R)-5-[(R)-гидрокси(фенил)метил]пирролидин-2-ил]метил]фенил]-4-оксо-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, является активным и высоко избирательным агонистом бета-3 адренергического рецептора (β_3 -AR), для которого показана >9000-кратная избирательность для активации β_3 -AR, по сравнению с β_2 -AR и β_1 -AR в клетке, на основании анализов *in vitro*. См. Edmondson *et al.*, J. Med. Chem. 59:609-623 (2016).



[0006] Вибегрон описан как агонист β_3 -AR в Патентах США No. 8399480 и 8247415, и в WO2018/224989. Способы синтеза для получения вибегрона описаны в Патентных публикациях США No. US 2017/0145014, US 2015/0087832, US 2016/0176884 и US 2014/0242645. Полное содержание всех процитированных публикаций приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0007] На фигуре 1 изображено перекрытие графиков плотности воздействия с использованием вибегрона 100 мг и 75 мг, как определено в особых популяциях.

[0008] На фигуре 2 изображен профиль средней (+SD) концентрации толтеродина в плазме в зависимости от времени, отдельно и в присутствии вибегрона.

[0009] На фигуре 3 изображен профиль средней (+SD) концентрации метопролола в плазме в зависимости от времени, отдельно и в присутствии вибегрона.

[0010] На фигуре 4 изображено уменьшение неотложного недержания мочи (UUI) с течением времени. Статистически значимого начала действия достигали за 2 недели для лечения вибегроном.

[0011] На фигуре 5 изображено уменьшение мочеиспускания с течением времени. Статистически значимого начала действия достигали за 2 недели для лечения вибегроном.

[0012] На фигуре 6 изображено уменьшение количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию с течением времени. Статистически значимого начала действия достигали за 2 недели для лечения вибегроном.

[0013] На фигуре 7 изображено изменение частоты отвечающих для императивного недержания с течением времени. Статистически значимого начала действия достигали за 2 недели для лечения вибегроном.

[0014] На фигуре 8 изображен процент отвечающих с 75% и 100% уменьшением количества эпизодов UUI и 50% уменьшением количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию на неделе 12.

[0015] На фигуре 9 изображено уменьшение количества эпизодов тотального недержания с течением времени. Статистически значимого начала действия достигали за 2 недели для лечения вибегроном.

[0016] На фигуре 10 изображено улучшение для объема, выделяемого на мочеиспускание, с течением времени. Статистически значимого начала действия достигали за 2 недели для лечения вибегроном.

[0017] На фигуре 11 показаны время и события для исследования ABPM.

[0018] На фигуре 12 показан 90% доверительный интервал для различия для лечения, для изменения от исходного на сутки 28 систолического кровяного давления по ABPM.

[0019] На фигуре 13 показан 90% доверительный интервал для различия для лечения для изменения от исходного на сутки 28 для диастолического кровяного давления по ABPM.

[0020] На фигуре 14 показан 90% доверительный интервал для различия для лечения для изменения от исходного на сутки 28 для частоты сердечных сокращений по ABPM.

[0021] На фигуре 15 показано уменьшение мочеиспусканий в течение 52 недель.

[0022] На фигуре 16 показано уменьшение количества эпизодов императивного недержания мочи (UUI) в течение 52 недель.

[0023] На фигуре 17 показано уменьшение количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию в течение 52 недель.

[0024] На фигуре 18 показано уменьшение количества эпизодов тотального недержания в течение 52 недель.

[0025] На фигуре 19 показан график Каплана-Майера времени до 75% уменьшения императивного недержания мочи (UUI).

[0026] На фигуре 20 показан график Каплана-Майера времени до 50% уменьшения неотложных позывов к мочеиспусканию.

[0027] На фигуре 21 показан график LS среднего изменения от исходного неотложных позывов к мочеиспусканию в популяции с сухой формой ОАВ с течением времени.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0028] Настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки.

[0029] Настоящее описание, кроме того, относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) - (5) от исходного на протяжении периода лечения:

(1) изменение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,3;

(2) изменение среднего количества эпизодов UII за 24 часа от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ;

(3) изменение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,2;

(4) изменение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,7; и

(5) изменение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, от приблизительно 18 мл до приблизительно 30 мл.

[0030] В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает статистически значимое изменение по сравнению с плацебо по меньшей мере одного из следующего: среднего количества мочеиспусканий за 24 часа; среднего количества эпизодов UII за 24 часа; среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа; среднего количества эпизодов тотального недержания; и среднего объема, выделяемого на мочеиспускание.

[0031] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у подвергавшегося лечению нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения:

a. уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта на от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 превышает уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо; или

b. среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшается с от приблизительно 1,7 до приблизительно 6-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо.

[0032] Настоящее описание, кроме того, относится к способу улучшения связанного с состоянием здоровья качества жизни (HRQL) у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где улучшение присутствует по сравнению с HRQL субъекта, которому вводят плацебо.

[0033] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с улучшением в то же время связанного

с состоянием здоровья качества жизни (HRQL), включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где улучшение присутствует по сравнению с HRQL субъекта, которому вводят плацебо.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, HRQL включает один или несколько подклассов, выбранных из совладания, беспокойства, сна, социального взаимодействия и их комбинаций.

[0035] Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу уменьшения совладающего поведения у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где совладающее поведение у субъекта уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0036] Настоящее описание, кроме того, относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время совладающего поведения, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где совладающее поведение у субъекта уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0037] Настоящее описание, кроме того, относится к способу поддержания амбулаторного кровяного давления и/или амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг.

[0038] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с сохранением в то же время амбулаторного кровяного давления и/или амбулаторной частоты сердечных сокращений, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг,

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0039] Для более простого понимания настоящего изобретения, определенные термины впервые определены. Как используют в настоящей заявке, за исключением того, когда иное явно представлено в настоящем описании, каждый из следующих терминов должен иметь значение, указанное ниже. Дополнительные определения указаны на протяжении описания.

[0040] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают объекты ссылки множественного числа, если контекст явно не требует иного. Термины с неопределенным артиклем «а» (или «an»), так же как термины «один или несколько» и «по меньшей мере один», могут быть использованы взаимозаменяемо в настоящем описании. В конкретных аспектах, термин с неопределенным артиклем «а» или «an» обозначает «один». В других аспектах, термин с неопределенным артиклем «а» или «an» включает «два или более» или «множество».

[0041] Кроме того, «и/или» в рамках изобретения, следует принимать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов, в присутствии или в отсутствие другого. Таким образом, термин «и/или», как используют в такой фразе, как «А и/или В», в настоящем описании предназначен для включения «А и В», «А или В», «А» (отдельно); и «В» (отдельно). Подобным образом, термин «и/или», как используют в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для включения каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0042] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, которое является общепринятым для специалиста в области, к которой относится настоящее изобретение.

[0043] Термин «приблизительно», как используют в связи с числовым значением на протяжении описания и формулы изобретения, обозначает интервал точности, известный и приемлемый для специалиста в данной области. В некоторых вариантах осуществления, такой интервал точности составляет $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления, такой интервал точности составляет $\pm 5\%$.

[0044] Термин «гиперактивный мочевого пузырь» в общем относится к неотложному позыву к мочеиспусканию, обычно сопровождаемому учащением и ноктурией, в присутствии или в отсутствие неотложного недержания мочи, в отсутствие инфекции мочевыводящих путей или другой очевидной патологии. Термин «гиперактивный мочевого пузырь» определен Международным обществом по проблемам недержания мочи (ICS) следующим образом: гиперактивный мочевого пузырь (ОАВ) представляет собой комплекс симптомов состоящий из неотложного позыва к мочеиспусканию в присутствии или в отсутствие императивного недержания, обычно с учащением и ноктурией, в отсутствие местных патологических или гормональных факторов (Abrams P et al., Urology 2003, 61(1): 37-49; Abrams P et al., Urology 2003, 62(Supplement 5B): 28-37 и 40-42). Синонимы гиперактивного мочевого пузыря (ОАВ) включают «синдром императивного мочеиспускания» и «синдром императивного учащения мочеиспускания».

[0045] Термин «императивное недержание» относится к жалобе на непроизвольное испускание мочи.

[0046] Термин «неотложное недержание мочи» (UII) относится к жалобе на непроизвольное испускание мочи, ассоциированное с неотложным позывом к мочеиспусканию, и может быть использован взаимозаменяемо с «неотложное недержание

мочи» или «императивное недержание». UII отличают от стрессового недержания мочи, которое представляет собой непроизвольное испускание мочи при усилии или физическом напряжении (например, спортивной деятельности), или при чихании или кашле.

[0047] Термин «недостаточность», в рамках изобретения, обозначает острое или хроническое уменьшение функции. Например, почечная недостаточность относится к медицинскому состоянию, когда почки не могут поддерживать свою нормальную функцию, так что отходы жизнедеятельности и метаболиты накапливаются в крови.

[0048] Термин «неотложный позыв к мочеиспусканию», в рамках изобретения, относится к жалобе на неожиданное, непреодолимое желание мочеиспускания, которое сложно откладывать.

[0049] Термин «учащенное мочеиспускание», в рамках изобретения, относится к жалобе пациента, который считает, что он/она осуществляет мочеиспускание слишком часто в сутки.

[0050] Термин «связанное с состоянием здоровья качество жизни» или связанное с состоянием здоровья QoL» (HRQL), в рамках изобретения, относится к мультидоменной концепции, которая представляет общее восприятие пациентом эффекта болезни и лечения на физические, психологические и социальные аспекты жизни. Поскольку ОАВ в основном определяется симптомами, в отличие от объективных измерений и как показано, значительно влияет на HRQL, оценка эффективности лечения обычно включает оценку восприятия пациентом. Опросник для оценки симптомов гиперактивного мочевого пузыря (OAB-q) разработан для оценки восприятия пациентом доставляемого симптомом беспокойства и вклада в HRQL. OAB-q состоит из шкалы доставляемого симптомом беспокойства из 8 пунктов и 25 пунктов HRQL, которые формируют 4 подшкалы: совладания, беспокойства, сна и социального взаимодействия, и обеспечивают суммарный показатель HRQL. Пациенты ранжируют каждый пункт по 6-точечной шкале в диапазоне от «совсем не» до «очень сильно» для пунктов доставляемого симптомом беспокойства. Подшкалы суммируют и трансформируют в баллы в диапазоне от 0 до 100. Более высокие баллы доставляемого симптомом беспокойства указывают на увеличение доставляемого симптомом беспокойства, в то время как более высокие показатели HRQL указывают на лучшее связанное с состоянием здоровья качество жизни. Улучшение в HRQL или улучшение HRQL на протяжении периода лечения относится, например, к тому, как субъект чувствует себя или функционирует в результате целевого заболевания и его лечения, к демонстрации общего улучшения и к тому, что уменьшения не показано ни в каком домене.

[0051] Термин «совладание», в рамках изобретения, относится к OAB-q, направленному на поведение субъекта с OAB, используемого, чтобы справляться с потребностями OAB. Например, совладающее поведение или поведение, чтобы справляться с задачами, включают, но без ограничения, планирование маршрутов выхода в туалеты, тщательное планирование поездок к месту работы, более тщательное планирование активности, уменьшение физической активности, установление

местонахождения ближайшего туалета при прибытии на новое место, коррекцию планирования путешествий, избегание активности вдали от туалетов и ощущение дискомфорта при путешествиях с другими людьми. Таким образом, например, уменьшение совладающего поведения относится к уменьшению совладающего поведения в целом или к уменьшению количества случаев на протяжении периода лечения, когда субъект испытывает любой один или несколько из этих видов совладающего поведения, таких как планирование маршрутов выхода в туалеты. Подобным образом, уменьшение балла в домене совладания относится к уменьшению или другому изменению наблюдаемых случаев совладающего поведения на протяжении периода лечения.

[0052] Термины «беспокойства» и «тревога», в рамках изобретения, относятся к баллу подшкалы ОАВ-q, направленному на характеристику, насколько у субъекта вызывает проблемы его/ее ОАВ. Например, субъект с ОАВ может подвергаться стрессу, тревожности относительно возможного запаха или гигиены, и/или стеснению из-за его/ее симптомов ОАВ. Уменьшение балла подшкалы беспокойства/тревоги показывает, например, уменьшение уровня беспокойства/тревоги, которое субъект имеет относительно его/ее симптомов ОАВ.

[0053] Термин «сон», в рамках изобретения, относится к баллу подшкалы ОАВ-q, направленному на восприятие субъектом с ОАВ качества сна. Например, субъект с ОАВ может быть усталым/сонливым в течение дня и/или может не чувствовать себя хорошо отдохнувшим из-за пробуждений ночью, вынужденным мочиться. Улучшение балла сна показывает, например, увеличение восприятия субъектом качества сна, применительно к его/ее ОАВ.

[0054] Термин «социальное взаимодействие», в рамках изобретения, относится к баллу подшкалы ОАВ-q, направленному на эффект симптомов субъекта с ОАВ на его/ее привычки социализации. Например, субъект с ОАВ может чувствовать, что его/ее симптомы влияют на отношения с семьей/друзьями, вызывают проблемы с его/ее партнером, заставляют его/ее оставаться дома более часто, чем желательно, и/или приводят к уменьшению участия в общественных мероприятиях. Улучшение баллов социального взаимодействия показывает, например, уменьшение восприятия субъектом эффекта, оказываемого ОАВ на его/ее привычки социализации.

[0055] Термин «доставляемое симптомом беспокойство», в рамках изобретения, относится к подшкале ОАВ-q, которая включает 8 пунктов, относящихся к частоте симптомов неотложного позыва к мочеиспусканию, ноктурии и недержания. Как объяснено ниже в примере 6, пункты Шкалы доставляемого симптомом беспокойства оценивают в баллах от 1 (совсем не) до 6 (очень сильно), где более высокие баллы доставляемого симптомом беспокойства показывают более сильную тяжесть симптома. Таким образом, например, уменьшение доставляемого симптомом беспокойства у субъекта или уменьшение балла доставляемого симптомом беспокойства у субъекта на протяжении периода лечения относится к общему восприятию субъектом улучшения, применительно к беспокойству, ассоциированному с симптомами ОАВ.

[0056] Термин «свободное основание», в рамках изобретения, относится к собственно основному химическому соединению, не в форме соли. Например, свободное основание вибегрон относится к (6S)-N-[4-[[[(2S,5R)-5-[(R)-гидрокси(фенил)метил]пирролидин-2-ил]метил]фенил]-4-оксо-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамиду.

[0057] Термин «мокрая форма ОАВ», в рамках изобретения, обозначает гиперактивный мочевого пузырь, как определено посредством учащенного мочеиспускания и неотложного позыва к мочеиспусканию, с недержанием.

[0058] Термин «сухая форма ОАВ», в рамках изобретения, обозначает гиперактивный мочевого пузырь, как определено посредством учащенного мочеиспускания и неотложного позыва к мочеиспусканию, без недержания.

[0059] Термин «фармацевтически приемлемая соль» обозначает те соли соединений, которые являются безопасными и эффективными для использования у субъектов, и которые имеют желательную биологическую активность.

[0060] Фармацевтически приемлемые соли основного соединения могут представлять собой соли органических или неорганических кислот. В некоторых вариантах осуществления, органические и неорганические кислоты включают, но без ограничения, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, миндальную кислоту, янтарную кислоту и метансульфоновую кислоту. См. в общем, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

[0061] Термин «Смакс», в рамках изобретения, относится к максимальной концентрации в плазме лекарственного средства после его введения.

[0062] Термин «Тмакс», в рамках изобретения, относится к времени после введения лекарственного средства, когда достигается максимальная концентрация в плазме.

[0063] Термин «AUC», в рамках изобретения, относится к площади под кривой графика концентрации в плазме против времени после введения лекарственного средства.

[0064] Термин «состояние равновесия» означает, что количество лекарственного средства, достигающего системы, являются приблизительно таким же, как количество лекарственного средства, покидающего систему. Таким образом, в «состоянии равновесия», организм пациента выводит лекарственное средство при приблизительно такой же скорости, с какой лекарственное средство становится доступным для системы пациента посредством абсорбции в кровоток.

[0065] В рамках изобретения, термины «подвергнутый лечению», «осуществление лечения» или «лечение», или «терапия» относятся к частичному или полному уменьшению, смягчению, улучшению, облегчению, задержке начала, ингибированию прогрессирования, уменьшению тяжести, уменьшению встречаемости одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, или любой их комбинации.

[0066] Как правило, термин «лечение» относится к противодействию эффектам, вызванным в результате представляющего интерес заболевания или патологического

состояния у субъекта, включающему (i) ингибирование прогрессирования заболевания или патологического состояния, иными словами, замедление или остановку его развития или прогрессирования, или одного или нескольких симптомов такого нарушения или состояния; (ii) облегчение заболевания или патологического состояния, иными словами, вызывая регрессию указанного заболевания или патологического состояния, или его симптомов; (iii) стабилизацию заболевания или патологического состояния, или одного или нескольких симптомов такого нарушения или состояния, (iv) обращение заболевания или патологического состояния, или одного или нескольких симптомов такого нарушения или состояния до нормального состояния, (v) предотвращение заболевания или патологического состояния, или одного или нескольких симптомов такого нарушения или состояния и (vi) любую их комбинацию.

[0067] Термин «период лечения» обозначает период времени, в ходе которого лекарственное средство вводят субъекту. Например, период лечения может составлять от приблизительно 2 недель до приблизительно 2 лет. В некоторых вариантах осуществления, период лечения может составлять приблизительно 2, приблизительно 4, приблизительно 6, приблизительно 8, приблизительно 10, приблизительно 12, приблизительно 14, приблизительно 16, приблизительно 18, приблизительно 20, приблизительно 24, приблизительно 52, приблизительно 76 или приблизительно 104 недели. Эффективность лекарственного средства можно оценивать посредством измерения конкретных параметров и расчета изменений от исходного на протяжении периода лечения. Параметры эффективности включают, но без ограничения, мочеиспускания, эпизоды неотложного недержания мочи, эпизоды тотального недержания и эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию. Подобным образом, безопасность лекарственного средства можно оценивать посредством измерения конкретных параметров и расчета изменений от исходного на протяжении периода лечения. Параметры безопасности включают, но без ограничения, систолическое кровяное давление, диастолическое кровяное давление и частоту сердечных сокращений.

[0068] Термин «испытывавший лечение» относится к субъекту с ОАВ, которого ранее подвергали лечению от ОАВ или в настоящее время подвергают лечению от ОАВ с использованием лечения, отличного от вибегрона. В конкретных аспектах, текущее или предшествующее лечение представляет собой введение антихолинергического средства. Примеры антихолинергических средств включают, но без ограничения, атропин, алкалоиды белладонны, мезилат бензтропина, клидиний, циклопентолят, дарифенацин, дицикломин, фезотеродин, флавоксат, гликопирролат, гидробромид гоматропина, хиосциамин, ипратропиум, орфенадрин, оксibuтинин, пропентелин, скополамин, метскополамин, солифенацин, тиотропий, толтеродин, тригексилфенидил, тропий и их соли. В некоторых вариантах осуществления, субъекта ранее подвергали лечению с использованием антихолинергического средства, представляющего собой толтеродин. В некоторых аспектах, текущее или предшествующее лечение представляет собой введение бета-3-агониста. Примеры бета-3-агонистов включают, но без ограничения, мирабегрон и

солабегрон. В некоторых вариантах осуществления, субъекта ранее подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, представляющего собой мирабегрон.

[0069] Дополнительные определения, относящиеся к урологическим состояниям, можно обнаружить, например, в Chapple et al. (2018) «Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB)» *Neurology and Urodynamics* 37:2928-2931.

[0070] Дополнительное обсуждение, относящееся к HRQL и OAB-q, можно обнаружить, например, в Coyne et al. (2005)) «The responsiveness of the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q)», *Quality of Life Research* 14: 849-855; и Coyne et al. (2002) «Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: The OAB-q», *Quality of Life Research* 11: 563-574, полное содержание каждого из которых приведено в качестве ссылки.

Способы лечения

[0071] Настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту дозы вибегрона таким образом, что желательную эффективность сохраняют, в то время как нежелательные побочные эффекты минимизируют.

[0072] Настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки.

[0073] Настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) - (5) от исходного на протяжении периода лечения:

(1) изменение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,3;

(2) изменение среднего количества эпизодов UII за 24 часа от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой OAB;

(3) изменение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,2;

(4) изменение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,7; и

(5) изменение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, от приблизительно 18 мл до приблизительно 30 мл.

[0074] В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или все пять из изменений (1) - (5) от исходного на протяжении периода лечения.

[0075] В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает изменения (1) и (2) от исходного на протяжении периода лечения, т.е., (1) изменение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,3; и (2) изменение

среднего количества эпизодов UII за 24 часа от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ.

[0076] В некоторых вариантах осуществления, изменения от исходного корректируют по плацебо. При коррекции по плацебо, изменения на протяжении периода лечения могут представлять собой по меньшей мере одно из:

(1) изменения среднего количества мочеиспусканий за 24 часа от приблизительно -0,1 до приблизительно -1,0;

(2) изменения среднего количества эпизодов UII за 24 часа от приблизительно -0,1 до приблизительно -1,1, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ;

(3) изменения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа от приблизительно -0,2 до приблизительно -1,2;

(4) изменения среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа от приблизительно -0,2 до приблизительно -1,2; и

(5) изменения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, от приблизительно 15 мл до приблизительно 26 мл.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает изменения (1) и (2) при коррекции по плацебо на протяжении периода лечения, т.е., (1) изменение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа от приблизительно -0,1 до приблизительно -1,0; и (2) изменение среднего количества эпизодов UII за 24 часа от приблизительно -0,1 до приблизительно -1,1, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ.

[0078] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу поддержания дневного амбулаторного кровяного давления во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта при поддержании в то же время дневного амбулаторного кровяного давления, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст. Например, в таблицах 101 и 102 показано, что средние увеличения амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляют 0,89 мм рт.ст. и 0,19 мм рт.ст. (полная выборка для анализа и выборка без нарушений протокола, соответственно), в то время как в таблице 103 показано, что среднее увеличение амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляет 0,5 мм рт.ст. (полная выборка для анализа). В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного

давления от исходного на протяжении периода лечения, где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, имеет верхнюю границу 90% доверительного интервала менее чем приблизительно 3,5 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, верхняя граница 90% доверительного интервала составляет менее чем приблизительно 2,5 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, верхняя граница 90% доверительного интервала составляет приблизительно 2,0 мм рт.ст. Например, в таблицах 101 и 102 показано, что верхние границы 90% доверительного интервала среднего дневного амбулаторного систолического давления составляют 2,49 и 2,00 (полная выборка для анализа и выборка без нарушений протокола, соответственно), в то время как в таблице 103 показано, что верхняя граница 90% доверительного интервала среднего дневного амбулаторного систолического давления составляет 1,11 (полная выборка для анализа).

[0079] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо, например, приблизительно 0,1 мм рт.ст., 0,2 мм рт.ст., 0,3 мм рт.ст., 0,4 мм рт.ст., 0,5 мм рт.ст., 0,6, мм рт.ст. 0,7 мм рт.ст., 0,8 мм рт.ст., 0,9 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 0,5 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо, например, приблизительно 0,1 мм рт.ст., 0,2 мм рт.ст., 0,3 мм рт.ст., 0,4 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Например, как показано в таблицах 101 и 102, средние изменения дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляют на 0,81 мм рт.ст. и 0,41 мм рт.ст. выше, чем значение для субъектов, которым вводят плацебо (полная выборка для анализа и выборка без нарушений протокола, соответственно).

[0080] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст., например, приблизительно 0,1 мм рт.ст., 0,2 мм рт.ст., 0,3 мм рт.ст., 0,4 мм рт.ст., 0,5 мм рт.ст., 0,6, мм рт.ст. 0,7 мм рт.ст., 0,8 мм рт.ст., 0,9 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,25 мм рт.ст., например, приблизительно 0,1 мм рт.ст., 0,11 мм рт.ст., 0,12 мм рт.ст., 0,13 мм рт.ст., 0,14 мм рт.ст., 0,15 мм рт.ст., 0,16 мм рт.ст., 0,17 мм рт.ст., 0,18 мм рт.ст., 0,19 мм рт.ст., 0,20 мм рт.ст., 0,21 мм рт.ст., 0,22 мм рт.ст., 0,23 мм рт.ст., 0,24 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Как показано в таблице 102, например, субъекты испытывали среднее изменение дневного амбулаторного систолического

кровенного давления от исходного приблизительно 0,19 мм рт.ст. на протяжении 4-недельного периода лечения.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, субъект не испытывает среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения большее, чем значение для субъекта, которому вводят плацебо. Например, в таблице 103 показано, что среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения только на 0,04 мм рт.ст. ниже, чем у субъектов, которым вводят плацебо.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст., например, приблизительно 0,1 мм рт.ст., 1,5 мм рт.ст., 0,20 мм рт.ст., 0,25 мм рт.ст., 0,30 мм рт.ст., 0,35 мм рт.ст., 0,40 мм рт.ст., 0,45 мм рт.ст., 0,50 мм рт.ст., 0,55 мм рт.ст., 0,6 мм рт.ст., 0,65 мм рт.ст., 0,7 мм рт.ст., или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Как показано в таблице 103, например, субъекты испытывали среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного приблизительно 0,5 мм рт.ст. на протяжении 4-недельного периода лечения.

[0083] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу поддержания дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта при поддержании в то же время дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,25 уд./мин, например, приблизительно 1,0 уд./мин, 1,01 уд./мин, 1,02 уд./мин, 1,03 уд./мин, 1,04 уд./мин, 1,05 уд./мин, 1,06 уд./мин, 1,07 уд./мин, 1,08 уд./мин, 1,09 уд./мин, 1,10 уд./мин, 1,11 уд./мин, 1,12 уд./мин, 1,13 уд./мин, 1,14 уд./мин, 1,15 уд./мин, 1,16 уд./мин, 1,17 уд./мин, 1,18 уд./мин, 1,19 уд./мин, 1,20 уд./мин, 1,21 уд./мин, 1,22 уд./мин, 1,23 уд./мин, 1,24 уд./мин, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Как показано в таблице 103, например, субъекты испытывали среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на приблизительно 1,08 уд./мин на протяжении 4-недельного периода лечения.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на

протяжении периода лечения, и при этом среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин, например, приблизительно 0,1 уд./мин, 0,2 уд./мин, 0,3 уд./мин, 0,4, уд./мин 0,5 уд./мин, 0,6 уд./мин, 0,7 уд./мин, 0,8 уд./мин, 0,9 уд./мин или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Например, в таблице 103 показано, что среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения на 0,88 уд./мин более высокое, чем у субъектов, которым вводят плацебо.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу поддержания 24-часового амбулаторного кровяного давления во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта при поддержании в то же время 24-часового амбулаторного кровяного давления, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст. Например, в таблице 103 показано, что среднее увеличение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляет 0,61 мм рт.ст., и среднее увеличение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляет 0,51 мм рт.ст.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, и при этом среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст., например, приблизительно 0,10 мм рт.ст., 0,15 мм рт.ст., 0,20 мм рт.ст., 0,25 мм рт.ст., 0,30 мм рт.ст., 0,35 мм рт.ст., 0,40 мм рт.ст., 0,45 мм рт.ст., 0,50 мм рт.ст., 0,55 мм рт.ст., 0,60 мм рт.ст., 0,65 мм рт.ст., 0,70 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Например, в таблице 103 показано, что среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения на 0,57 мм рт.ст. выше, чем значение для субъектов, которым вводят плацебо.

[0087] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст., например, приблизительно 0,10 мм рт.ст., 0,15 мм рт.ст., 0,20 мм рт.ст., 0,25 мм рт.ст., 0,30 мм рт.ст., 0,35 мм рт.ст., 0,40 мм рт.ст., 0,45 мм рт.ст., 0,50 мм рт.ст., 0,55 мм рт.ст., 0,60 мм рт.ст., 0,65 мм рт.ст., 0,70 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих

значений. Например, в таблице 103 показано, что среднее увеличение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляет 0,60 мм рт.ст.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, субъект не испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения более чем значение для субъекта, которому вводят плацебо. Например, в таблице 103 показано, что среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляет только на 0,19 мм рт.ст. ниже, чем у субъектов, которым вводят плацебо.

[0089] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем 0,75 мм рт.ст., например, 0,10 мм рт.ст., 0,15 мм рт.ст., 0,20 мм рт.ст., 0,25 мм рт.ст., 0,30 мм рт.ст., 0,35 мм рт.ст., 0,40 мм рт.ст., 0,45 мм рт.ст., 0,50 мм рт.ст., 0,55 мм рт.ст., 0,60 мм рт.ст., 0,65 мм рт.ст., 0,70 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Например, в таблице 103 показано, что среднее увеличение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения составляет 0,51 мм рт.ст.

[0090] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу поддержания 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта при поддержании в то же время 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 уд./мин, например, приблизительно 0,1 уд./мин, 0,2 уд./мин, 0,3 уд./мин, 0,4 уд./мин, 0,5 уд./мин, 0,6 уд./мин, 0,7 уд./мин, 0,8 уд./мин, 0,9 уд./мин или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Как показано в таблице 103, например, субъекты испытывали среднее изменение 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного приблизительно 0,80 на протяжении 4-недельного периода лечения.

[0091] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении периода лечения, где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин, например,

приблизительно 0,1 уд./мин, 0,2 уд./мин, 0,3 уд./мин, 0,4 уд./мин, 0,5 уд./мин, 0,6 уд./мин, 0,7 уд./мин, 0,8 уд./мин, 0,9 уд./мин или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. Например, в таблице 103 показано, что среднее изменение 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении 4-недельного периода лечения на 0,96 уд./мин выше, чем значение для субъектов, которым вводят плацебо.

[0092] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу поддержания одного или нескольких из: дневного амбулаторного кровяного давления, дневного амбулаторного систолического кровяного давления, дневного амбулаторного диастолического кровяного давления, дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений, 24-часового амбулаторного кровяного давления, 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления, 24-часового диастолического амбулаторного кровяного давления и/или 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря при поддержании в то же время одного или нескольких из: дневного амбулаторного кровяного давления, дневного амбулаторного систолического кровяного давления, дневного амбулаторного диастолического кровяного давления, дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений, 24-часового амбулаторного кровяного давления, 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления, 24-часового диастолического амбулаторного кровяного давления и/или 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг.

[0093] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение систолического кровяного давления при С_{макс} менее чем приблизительно 0,50 мм рт.ст., например, приблизительно 0,05 уд./мин, 0,1 уд./мин, 0,15 уд./мин, 0,2 уд./мин, 0,25 уд./мин, 0,3 уд./мин, 0,35 уд./мин, 0,4 уд./мин, 0,45 уд./мин или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее изменение 24-часового систолического кровяного давления менее чем приблизительно 0,50 мм рт.ст., например, приблизительно 0,05 уд./мин, 0,1 уд./мин, 0,15 уд./мин, 0,2 уд./мин, 0,25 уд./мин, 0,3 уд./мин, 0,35 уд./мин, 0,4 уд./мин, 0,45 уд./мин или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений.

[0094] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает максимум среднего изменения кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает максимум среднего изменения систолического

кровенного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования, и при этом максимум среднего изменения составляет менее чем приблизительно 1,75 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо, например, приблизительно 1,0 мм рт.ст., 1,05 мм рт.ст., 1,10 мм рт.ст., 1,15 мм рт.ст., 1,20 мм рт.ст., 1,25 мм рт.ст., 1,30 мм рт.ст., 1,35 мм рт.ст., 1,40 мм рт.ст., 1,45 мм рт.ст., 1,50 мм рт.ст., 1,55 мм рт.ст., 1,60 мм рт.ст., 1,65 мм рт.ст., 1,70 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает максимум среднего изменения систолического кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст., например, приблизительно 1,0 мм рт.ст., 1,05 мм рт.ст., 1,10 мм рт.ст., 1,15 мм рт.ст., 1,20 мм рт.ст., 1,25 мм рт.ст., 1,30 мм рт.ст., 1,35 мм рт.ст., 1,40 мм рт.ст., 1,45 мм рт.ст., 1,50 мм рт.ст., 1,55 мм рт.ст., 1,60 мм рт.ст., 1,65 мм рт.ст., 1,70 мм рт.ст., 1,75 мм рт.ст., 1,80 мм рт.ст., 1,85 мм рт.ст., 1,90 мм рт.ст., 1,95 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает максимум среднего изменения диастолического кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования, и при этом максимум среднего изменения составляет менее чем приблизительно 1,25 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо, например, приблизительно 1,0 мм рт.ст., 1,05 мм рт.ст., 1,10 мм рт.ст., 1,15 мм рт.ст., 1,20 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает максимум среднего изменения диастолического кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем 0,75 мм рт.ст., например, приблизительно 0,10 мм рт.ст., 0,15 мм рт.ст., 0,20 мм рт.ст., 0,25 мм рт.ст., 0,30 мм рт.ст., 0,35 мм рт.ст., 0,40 мм рт.ст., 0,45 мм рт.ст., 0,50 мм рт.ст., 0,55 мм рт.ст., 0,60 мм рт.ст., 0,65 мм рт.ст., 0,70 мм рт.ст. или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений.

[0095] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает максимум среднего изменения частоты сердечных сокращений от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем приблизительно 2,0 уд./мин. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает максимум среднего изменения частоты сердечных сокращений от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования, где максимум среднего изменения составляет менее чем приблизительно 1,50 уд./мин от значения у субъекта, которому вводят плацебо, например, приблизительно 1,0 уд./мин, 1,05 уд./мин, 1,10 уд./мин, 1,15 уд./мин, 1,20 уд./мин, 1,25 уд./мин, 1,30 уд./мин, 1,35 уд./мин, 1,40 уд./мин, 1,45 уд./мин или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений.

[0096] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества от приблизительно 75 мг до приблизительно 400 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает меньший максимум среднего изменения систолического кровяного давления, чем субъект, которому вводят терапевтически

эффективное количество мирабегрона. В некоторых вариантах осуществления, субъект, которому вводят вибегрон, испытывает увеличение максимума среднего изменения систолического кровяного давления на от приблизительно 1,5 мм рт.ст. до приблизительно 4,0 мм рт.ст. меньшее, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества от приблизительно 75 мг до приблизительно 400 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает меньшее среднее 24-часовое изменение систолического кровяного давления, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона. В некоторых вариантах осуществления, субъект, которому вводят вибегрон, испытывает увеличение среднего 24-часового изменения систолического кровяного давления на от приблизительно 1,0 мм рт.ст. до приблизительно 10,0 мм рт.ст. меньшее, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества от приблизительно 75 мг до приблизительно 400 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает меньший максимум среднего увеличения частоты сердечных сокращений, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона. В некоторых вариантах осуществления, субъект, которому вводят вибегрон, испытывает увеличение максимума среднего увеличения частоты сердечных сокращений, которое на от приблизительно 2 уд./мин до приблизительно 14 уд./мин меньшее, чем у субъекта, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0099] В некоторых вариантах осуществления, количество вибегрона в сутки составляет от приблизительно 75 мг до приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления, количество вибегрона в сутки составляет менее чем приблизительно 400 мг или менее чем приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления, количество вибегрона в сутки составляет более чем приблизительно 75 мг.

[0100] В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество мирабегрона составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество мирабегрона составляет 50 мг, 100 мг или 200 мг.

[0101] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект имеет массу тела более чем приблизительно 65 кг, и где субъект испытывает сходное среднее изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0102] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где возраст субъекта составляет или превышает приблизительно 67 лет, и где субъект испытывает сходное среднее изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0103] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у субъекта с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря (BOO), включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки. В некоторых аспектах, субъект не испытывает задержки мочеиспускания. В некоторых аспектах, субъект испытывает задержку мочеиспускания. В некоторых вариантах осуществления, способ включает мониторинг у субъекта признаков и/или симптомов задержки мочеиспускания.

[0104] В различных вариантах осуществления, относящихся к амбулаторному кровяному давлению и частоте сердечных сокращений, субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления, человек представляет собой мужчину. В некоторых вариантах осуществления, человек представляет собой женщину. В некоторых вариантах осуществления, человек имеет массу тела более чем приблизительно 65 кг. В некоторых вариантах осуществления, человек имеет массу тела менее чем приблизительно 65 кг. В некоторых вариантах осуществления, возраст человека составляет или превышает приблизительно 67 лет. В некоторых вариантах осуществления, возраст человека составляет от приблизительно 67 лет до приблизительно 75 лет. В некоторых вариантах осуществления, возраст человека составляет менее приблизительно 67 лет.

[0105] В различных вариантах осуществления, относящихся к амбулаторному кровяному давлению и частоте сердечных сокращений, человек является гипертензивным или подвержен риску стать гипертензивным. В других различных вариантах осуществления, относящихся к амбулаторному кровяному давлению и частоте сердечных сокращений, человек имеет гипертензию или подвержен риску гипертензии. Термин «гипертензивный», или «гипертензия», в рамках изобретения, относится к субъекту, имеющему кровяное давление, или к субъекту, принимающему антигипертензивное лекарственное средство. Высокое кровяное давление, как правило, обозначает систолическое кровяное давление (SBP) приблизительно 139 мм рт.ст. или более, диастолическое кровяное давление (DBP) приблизительно 89 мм рт.ст. или более, или оба.

[0106] В некоторых вариантах осуществления, человек имеет хроническую почечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления, хроническая почечная недостаточность имеет стадию 1, стадию 2, стадию 3a или стадию 3b. В некоторых вариантах осуществления, человек имеет оцененную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) более чем приблизительно 30 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления, eGFR выбрана от приблизительно 30 до приблизительно 44 мл/мин/1,73 м², от приблизительно 45 до приблизительно 59 мл/мин/1,73 м², от приблизительно 60 до

приблизительно 89 мл/мин/1,73 м² или приблизительно 90, или выше мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления, eGFR составляет более чем приблизительно 72 мл/мин/1,73 м². eGFR составляет менее чем приблизительно 72 мл/мин/1,73 м².

[0107] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0108] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с уменьшением в то же время среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0109] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов UII за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0110] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов UII за 24 часа у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0111] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0112] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0113] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0114] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0115] Настоящее изобретение относится также к способу увеличения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у субъекта, страдающего гиперактивным

мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0116] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с увеличением в то же время среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0117] Настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) - (5) в течение 12-недельного периода лечения:

(1) уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеродина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг;

(2) уменьшение среднего количества эпизодов UUI за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеродина ER 4 мг, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой OAB;

(3) уменьшение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеродина ER 4 мг;

(4) уменьшение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеродина ER 4 мг; и

(5) увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, превышающее или эквивалентное увеличению, достигаемому с использованием толтеродина ER 4 мг.

[0118] В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает по меньшей мере для одного из изменений (1) - (5) изменение, превышающее достигаемое с использованием толтеродина ER 4 мг. В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает по меньшей мере для одного из изменений (1) - (5) изменение, эквивалентное изменению, достигаемому с использованием толтеродина ER 4 мг.

[0119] В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает для изменений (2) и (4) изменение, превышающее достигаемое с использованием толтеродина ER 4 мг, и изменение, превышающее достигаемое с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает для изменения (1) изменение, превышающее достигаемое с использованием толтеродина ER 4 мг, но менее чем достигаемое с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает для изменения (5) изменение, превышающее достигаемое с использованием толтеродина ER 4 мг, но менее чем достигаемое с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0120] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) - (5) в течение 12-недельного периода лечения:

(1) уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, превышающее уменьшение, достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона;

(2) уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24 часа, превышающее уменьшение, достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ;

(3) уменьшение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, превышающее уменьшение, достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона;

(4) уменьшение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, превышающее уменьшение, достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона; и

(5) увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, превышающее увеличение, достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона.

[0121] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) - (5) в течение 12-недельного периода лечения:

(1) уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона;

(2) уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ;

(3) уменьшение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона;

(4) уменьшение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона; и

(5) увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, превышающее или эквивалентное увеличению, достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0122] В некоторых вариантах осуществления, лечение обеспечивает для изменений (2) и (4) изменение, превышающее достигаемое с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0123] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) или (5) в течение 12-недельного периода лечения:

(1) уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, меньшее, чем уменьшение, достигаемое с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона; или

(5) увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, меньшее, чем увеличение, достигаемое с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0124] Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с уменьшением в то же время среднего количества мочеиспусканий за 24

часа у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0125] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0126] В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека в возрасте 65 лет или более. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период для указанного субъекта составляет в между приблизительно 1,0 и приблизительно 2,5 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо, например, приблизительно в 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 0,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг, например, приблизительно в 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,5 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0127] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу уменьшения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа на от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,5 у нуждающегося в этом субъекта в возрасте 65 лет или более, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа на от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,5 у нуждающегося в этом субъекта в возрасте 65 лет или более, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона или его

фармацевтически приемлемой соли, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления, для субъекта достигают изменение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа на от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5; и/или изменение среднего количества эпизодов UII за 24 часа на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ. В некоторых вариантах осуществления, человек имеет возраст выше 75 лет.

[0128] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводили антихолинергическое средство вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,0 и приблизительно 2,5 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо, например, приблизительно в 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 0,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг, например, в приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет между приблизительно в 1,0 и приблизительно 1,5 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0129] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводили бета-3-агонист, отличный от вибегрона, вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет на между приблизительно 1 и приблизительно 10 менее, чем для среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо, например, приблизительно на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет на между приблизительно 1 и приблизительно 4 менее, чем для среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,0 и приблизительно 3,0 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг, например, приблизительно в 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0 или диапазон между

любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между 2,0 и 2,5 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг

[0130] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов UII за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0131] В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека в возрасте 65 лет или более. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период для указанного субъекта составляет в между приблизительно 0,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо, например, в приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период для указанного субъекта составляет в между приблизительно 1,25 и приблизительно 1,75 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо.

[0132] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводили антихолинергическое средство вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,0 и приблизительно 2,5 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо, например, приблизительно в 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 0,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг, например, в приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,25 и приблизительно 1,75 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0133] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводили бета-3-агонист, отличный от вибегрона, вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона. В некоторых

вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 2 и приблизительно 10 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо, например, приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 4 и приблизительно 6 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 0,5 и приблизительно 3,5 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг, например, приблизительно в 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, снижение или уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,5 и приблизительно 3,0 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0134] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0135] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг. Настоящее изобретение относится также к способу увеличения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с увеличением в то же время среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода

лечения, где увеличение является большим или эквивалентным увеличению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0136] В некоторых вариантах осуществления, уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, среднего количества эпизодов UII за 24 часа, среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, или среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа представляет собой уменьшение, превышающее уменьшение, достигаемое с использованием толтеролина ER 4 мг. В некоторых вариантах осуществления уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, среднего количества эпизодов UII за 24 часа, среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа или среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа представляет собой уменьшение, эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина ER 4 мг.

[0137] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов UII у субъекта, где субъект представляет собой женщину. В некоторых вариантах осуществления уменьшение количества эпизодов UII у субъекта-женщины составляет более, чем достигаемое для субъекта-мужчины.

[0138] В некоторых вариантах осуществления, увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, представляет собой увеличение, превышающее увеличение, достигаемое с использованием толтеролина ER 4 мг. В некоторых вариантах осуществления увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, представляет собой увеличение, эквивалентное увеличению, достигаемому с использованием толтеролина ER 4 мг.

[0139] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона.

[0140] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов UII за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов UII за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона.

[0141] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного

мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона.

[0142] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона.

[0143] Настоящее изобретение относится также к способу увеличения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с увеличением в то же время среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где увеличение превышает достигаемое с использованием эквивалентной дозы мирабегрона.

[0144] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0145] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов UII за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов UII за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0146] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки

в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0147] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0148] Настоящее изобретение относится также к способу увеличения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с увеличением в то же время среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где увеличение является большим или эквивалентным достигаемому с использованием 50 мг или 100 мг вибегрона.

[0149] В некоторых вариантах осуществления, субъекта подвергают лечению с использованием вибегрона в течение периода лечения, или субъекта подвергают лечению с использованием вибегрона на протяжении периода лечения, где период лечения выбран из группы, состоящей из приблизительно 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 и 52 недель. В некоторых вариантах осуществления, период лечения представляет собой диапазон между любыми из этих недель. В некоторых вариантах осуществления, период лечения выбран из приблизительно 2 недель, приблизительно 4 недель, приблизительно 8 недель, приблизительно 12 недель или приблизительно 52 недель. В некоторых вариантах осуществления, период лечения составляет приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления, период лечения составляет приблизительно 52 недели.

[0150] Настоящее изобретение относится к способу уменьшения совладающего поведения у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, или к способу улучшения балла в домене совладания у субъекта на основании OAB-q LF (длинной формы OAB-q). Настоящее изобретение относится также к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время совладающего поведения или с улучшением в то же время балла в домене совладания у субъекта на основании OAB-q LF (длинной формы OAB-q). Способ включает пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где совладающее поведение у субъекта уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо. Балл домена совладания

ОАВ-q LF оценивает конкретные аспекты ОАВ, которые представляют собой поддающиеся измерению задачи и являются важными для пациентов. В конкретных вариантах осуществления, совладающее поведение или задачи включают, но без ограничения, планирование маршрутов выхода в туалеты, тщательное планирование своих поездок к месту работы, более тщательное планирование активности, уменьшение физической активности, установление местонахождения ближайшего туалета при прибытии на новое место, коррекцию планирования путешествий, избегание активности вдали от туалетов, и ощущение дискомфорта при путешествиях с другими людьми. В некоторых вариантах осуществления, совладающее поведение субъекта уменьшено, по сравнению с моментом до начала лечения субъекта с использованием вибегрона (т.е., исходной точкой) или по сравнению с совладающим поведением у субъекта, которому вводят плацебо, толтеродин с замедленным высвобождением (ER) 4 мг или другое соединение для лечения ОАВ. В некоторых вариантах осуществления, балл домена совладания у субъекта улучшен, по сравнению с моментом до начала лечения субъекта с использованием вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, балл домена совладания у субъекта улучшен, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо, толтеродин с замедленным высвобождением (ER) 4 мг или другое соединение для лечения ОАВ. В конкретных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу улучшения балл домена совладания у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, улучшение балла домена совладания превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг. В некоторых вариантах осуществления, улучшение балла домена совладания превышает улучшение, достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, улучшение измеряют от исходного. В некоторых вариантах осуществления, балл домена совладания для субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен на балл по меньшей мере приблизительно 3,2, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо. Например, как показано в таблице 59, балл домена совладания для субъектов, подвергнутых лечению с использованием вибегрона на протяжении 12-недельного периода лечения, подвергнут улучшению на 3,6 более, чем у субъектов, которым вводили плацебо.

[0151] Настоящее изобретение относится также к способу улучшения сна у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с улучшением в то же время сна, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, улучшение сна превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг. В некоторых вариантах осуществления, улучшение сна превышает улучшение, достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, улучшение измеряют от исходного. В некоторых

вариантах осуществления, сон субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо, на балл по меньшей мере приблизительно 2,6. Например, как показано в таблице 60, балл сна у субъектов, подвергнутых лечению с использованием вибегрона на протяжении 12-недельного периода лечения подвергнут улучшению на 4,5 более, чем у субъектов, которым вводили плацебо.

[0152] Настоящее изобретение относится также к способу улучшения связанного с состоянием здоровья качества жизни (HRQL) у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с улучшением в то же время связанного с состоянием здоровья качества жизни (HRQL), включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, улучшение HRQL превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг. В некоторых вариантах осуществления, улучшение HRQL превышает улучшение, достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, HRQL включает один или несколько подклассов, выбранных из совладания, беспокойства, сна или социального взаимодействия. В некоторых вариантах осуществления, улучшение HRQL измеряют от исходного. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен общий балл по меньшей мере приблизительно на 3,8, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо. Например, как показано в таблице 60, общий балл HRQL для субъектов, подвергнутых лечению с использованием вибегрона на протяжении 12-недельного периода лечения, подвергнут улучшению балла на 3,8 более, чем у субъектов, которым вводили плацебо.

[0153] Настоящее изобретение относится также к способу уменьшения доставляемого симптомом беспокойства у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, или к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с уменьшением в то же время доставляемого симптомом беспокойства, включающему пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение доставляемого симптомом беспокойства превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение доставляемого симптомом беспокойства превышает улучшение, достигаемое с использованием плацебо. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение измеряют от исходного. В некоторых вариантах осуществления, доставляемое симптомом беспокойство у субъекта, которому вводят вибегрон, уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо, на балл по меньшей мере приблизительно -5,0. Например, как показано в таблице 60, балл доставляемого симптомом беспокойства субъектов, подвергнутых лечению с использованием вибегрона на протяжении 12-недельного периода лечения, уменьшен на 6,9 более, чем у субъектов, которым вводили плацебо.

[0154] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет симптомы неотложного недержания мочи, неотложного позыва к мочеиспусканию и учащенного мочеиспускания.

[0155] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет один или несколько симптомов неотложного недержания мочи (или императивного недержания мочи), неотложного позыва к мочеиспусканию, учащенного мочеиспускания и ноктурии.

[0156] В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека или животного. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека.

[0157] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 18 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст менее приблизительно 18 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст между приблизительно 6 до приблизительно 18 лет, от приблизительно 6 до приблизительно 12 лет или от приблизительно 12 до приблизительно 18 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более приблизительно 20 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст более приблизительно 25 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более приблизительно 30 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более приблизительно 35 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 40 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 45 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 50 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 55 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 60 лет. В некоторых вариантах осуществления, возраст субъекта составляет или превышает 65 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 70 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 75 лет.

[0158] В некоторых вариантах осуществления, способ включает измельчение композиции фармацевтической единичной дозы, содержащей вибегрон, до введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления, субъекту перорально вводят измельченную фармацевтическую единичную дозу, содержащую вибегрон.

[0159] В некоторых вариантах осуществления, субъект страдает почечной недостаточностью или подвержен риску страдать почечной недостаточностью. В некоторых вариантах осуществления, субъект страдает мягкой почечной недостаточностью, умеренной почечной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью.

[0160] В некоторых вариантах осуществления, субъекта подвергали предшествующей терапии ОАВ. В некоторых вариантах осуществления, субъекта не подвергали предшествующей терапии ОАВ.

[0161] В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят с вторым лекарственным средством, включающим, например, любое, перечисленное в настоящем

описании. В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят одновременно с вторым лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят последовательно с вторым лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят до и/или после второго лекарственного средства. Варианты осуществления, описанные ниже, включают такие последовательные введения

[0162] В некоторых вариантах осуществления, субъект подвергался введению, принимал или иным образом ранее подвергался воздействию агониста β_3 -AR, такого как мирабегрон или солабегрон.

[0163] В некоторых вариантах осуществления, субъект подвергался введению, принимал или иным образом ранее подвергался воздействию антихолинергического средства.

[0164] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря у подвергавшегося лечению нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения:

а. уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта на от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 превышает уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо; или

б. среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшается с от приблизительно 1,7 до приблизительно 6-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо.

[0165] В некоторых вариантах осуществления, уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта составляет на между приблизительно 1,5 и приблизительно 9, между приблизительно 1,5 и приблизительно 8, между приблизительно 1,5 и приблизительно 7, между приблизительно 1,5 и приблизительно 6, между приблизительно 1,5 и приблизительно 5, между приблизительно 1,5 и приблизительно 4, или между приблизительно 1,5 и приблизительно 3 более, чем среднее количество мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта, которому вводят плацебо. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта составляет на от приблизительно 2 до приблизительно 4 более, чем уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта составляет на от приблизительно 2 до приблизительно 3 более, чем уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо.

[0166] В некоторых вариантах осуществления, среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшено с от приблизительно 1 до приблизительно 2, от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,9, от приблизительно

1,3 до приблизительно 1,8, от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,8 или от приблизительно 1,5 до приблизительно 1,8-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо. В некоторых вариантах осуществления, среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшено с приблизительно 1,7-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо.

[0167] В некоторых вариантах осуществления, среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшено с от приблизительно 5 до приблизительно 6,5, от приблизительно 5,1 до приблизительно 6,4, от приблизительно 5,2 до приблизительно 6,3, от приблизительно 5,3 до приблизительно 6,4, от приблизительно 5,4 до приблизительно 6,1 или приблизительно 5,5 до приблизительно 6,2-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо. В некоторых вариантах осуществления, среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшено с приблизительно 6-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо.

[0168] В некоторых вариантах осуществления, среднее количество мочеиспусканий за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -2,0 до приблизительно -4,0, от приблизительно -1,9 до -3,9, от приблизительно -1,8 до приблизительно -3,8, от приблизительно -1,7 до приблизительно -3,7, от приблизительно -1,6 до приблизительно -3,6, от -1,5 до приблизительно -3,5, от приблизительно -1,4 до приблизительно -3,4, от приблизительно -1,3 до приблизительно -3,3, от приблизительно -1,2 до приблизительно -3,2, от приблизительно -1,1 до приблизительно -3,1 или от приблизительно -1,0 до приблизительно -3,0. В некоторых вариантах осуществления, среднее количество мочеиспусканий за 24 часа уменьшено на от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5.

[0169] В некоторых вариантах осуществления, среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -2,0 до приблизительно -4,0, от приблизительно -1,9 до -3,9, от приблизительно -1,8 до приблизительно -3,8, от приблизительно -1,7 до приблизительно -3,7, от приблизительно -1,6 до приблизительно -3,6, от -1,5 до приблизительно -3,5, от приблизительно -1,4 до приблизительно -3,4, от приблизительно -1,3 до приблизительно -3,3, от приблизительно -1,2 до приблизительно -3,2, от приблизительно -1,1 до приблизительно -3,1 или от приблизительно -1,0 до приблизительно -3,0.

[0170] В некоторых вариантах осуществления, после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения, среднее количество мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта уменьшено на приблизительно -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4, -1,5, -1,6, -1,7, -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4, 2,5, -2,6, -2,7, -2,8, -2,9 или -3,0, и среднее количество эпизодов UII за 24 часа у субъекта уменьшено на приблизительно -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4, -1,5, -1,6, -1,7, -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4, 2,5, -2,6, -2,7, -2,8, -2,9 или -3,0. В некоторых вариантах осуществления, среднее количество мочеиспусканий уменьшено на от приблизительно -1,3

до приблизительно -2,5, и среднее количество эпизодов UUI уменьшено на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5.

[0171] В некоторых вариантах осуществления, после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта уменьшено на между приблизительно 1,5 и приблизительно 10, по сравнению с средним количеством мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо, и среднее количества эпизодов UUI за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5.

[0172] В некоторых вариантах осуществления, после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа уменьшено на от приблизительно -1,5 до приблизительно -4,2, от приблизительно -1,6 до приблизительно -4,1, от приблизительно -1,7 до приблизительно -4,0, от приблизительно -1,8 до приблизительно -3,9, от приблизительно -1,9 до приблизительно -3,8, от приблизительно -2,0 до приблизительно -3,7, от приблизительно -2,1 до приблизительно -3,6 или от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,5.

[0173] В некоторых вариантах осуществления, после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения, среднее количество эпизодов тотального недержания уменьшено на от приблизительно -1,0 до приблизительно -3,0, от приблизительно -1,1 до приблизительно -2,9, от приблизительно -1,2 до приблизительно -2,8, от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,7, от приблизительно -1,4 до приблизительно -2,6, от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,7, от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,7, от приблизительно -1,6 до приблизительно -2,6 или от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5. В некоторых вариантах осуществления, среднее количество эпизодов тотального недержания уменьшено на от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,7.

[0174] В некоторых вариантах осуществления, после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения, средний уровень объема, выделяемого на мочеиспускание, увеличен на от приблизительно 10 мл до приблизительно 40 мл, от приблизительно 11 мл до приблизительно 39 мл, от приблизительно 12 мл до приблизительно 38 мл, от приблизительно 13 мл до приблизительно 37 мл, от приблизительно 14 мл до приблизительно 36 мл, от приблизительно 15 мл до приблизительно 35 мл, приблизительно 16 мл до приблизительно 34 мл, от приблизительно 17 мл до приблизительно 33 мл, от приблизительно 18 мл до приблизительно 30 мл, от приблизительно 19 мл до приблизительно 29 мл, от приблизительно 20 мл до приблизительно 28 мл, или приблизительно 21 мл до приблизительно 27 мл. В некоторых вариантах осуществления, средний уровень объема, выделяемого на мочеиспускание, увеличен на от приблизительно 18 до приблизительно 30 мл.

[0175] В некоторых вариантах осуществления, испытывавшего лечение субъекта ранее подвергали лечению с использованием антихолинергического средства. В некоторых вариантах осуществления, испытывавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием антихолинергического средства в пределах 12 месяцев до лечения с

использованием вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, испытывшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием антихолинэргического средства более чем за 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, испытывшего лечение субъекта одновременно подвергают лечению с использованием антихолинэргического средства во время лечения с использованием вибегрона.

[0176] В некоторых вариантах осуществления, испытывшего лечение субъекта ранее подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, испытывшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона, в пределах 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, испытывшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона, более чем за 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, испытывшего лечение субъекта одновременно подвергают лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона, во время лечения с использованием вибегрона. В некоторых вариантах осуществления, бета-3-агонист представляет собой мирабегрон. В некоторых вариантах осуществления, бета-3-агонист представляет собой солабегрон.

[0177] В некоторых вариантах осуществления, субъект одновременно подвергается введению, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора цитохрома P450, такого как ингибитор CYP3A, и лекарственных средств, являющихся субстратами следующих CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

[0178] В некоторых вариантах осуществления, субъект одновременно подвергается введению, принимает или иным образом подвергается воздействию субстрата CYP2D6.

[0179] Субстраты CYP 2D6 включают, но без ограничения, имипрамин, амитриптилин, флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, венлафаксин, дулоксетин, миансерин, миртазапин, опиоиды, кодеин, морфин, трамадол, О-десметилтрамадол, N, О-дидесметилтрамадол, оксикодон, гидрокодон, гидроморфон, тапентадол, галоперидол, рисперидон, перфеназин, тиоридазин, зуклопентиксол, илоперидон, арипипразол, хлорпромазин, левомепромазин, ремоксиприд, минаприн, тамоксифен, гидрокситамоксифен, бета-блокаторы, метопролол, тимолол, алпренолол, карведилол, буфуралол, небиволол, пропранолол, дебризоквин, флечианид, пропафенон, энкаинид, мексилетин, лидокаин, спартеин, ондансетрон, донепезил, фенформин, трописетрон, амфетамин, метоксиамфетамин, декстрометамфетамин, атомоксетин, хлорфенамин, дексфенфлурамин, декстрометорфан, дексторфан, метоклопрамид, пергексиллин, фенацетин, прометазин, м-тирамин, варфарин, толтеродин и п-тирамин.

[0180] В некоторых вариантах осуществления, субъект одновременно подвергается введению, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора Р-гликопротеина.

[0181] Ингибиторы СYP3A/P-гликопротеина включают, но без ограничения, амиодарон, карведилол, кларитромицин, дронедазон, итраконазол, лапатиниб, лопинавир и ритонавир, пропафенон, квинидин, ранолазин, ритонавир, саквинавир и ритонавир, телапревир, типранавир и ритонавир, верапамил, куркумин, циклоспорин А, элтромбопаг, атазанавир и ритонавир, кларитромицин, циклоспорин, эритромицин, гемфиброзил, лопинавир и ритонавир, рифампин (например, однократную дозу), симепревир, р-аминогиппуровую кислоту (РАН)(b), пробенецид, терифлуномид, циметидин, долутегравир, изавуконазол, ранолазин, триметоприм и вандетаниб.

[0182] В некоторых вариантах осуществления, субъект одновременно подвергается введению, принимает или иным образом подвергается воздействию антагониста мускаринового рецептора.

[0183] Антагонисты мускаринового рецептора включают, но без ограничения, скополамин, атропин, гидроксизин, ипратропиум, тропикамид, пирензепин, дифенгидрамин, доксиламин, дименгидринат, дициломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, циклопентолат, метонитрат атропина, тригексилфенидил/бензгексол, толтеродин, солифенацин, дарифенацин, бензтропин, мебеверин, проциклидин и бромид аклидиния.

[0184] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он одновременно подвергается введению, принимает или иным образом подвергается воздействию антагониста мускаринового рецептора.

[0185] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он одновременно подвергается введению, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора СYP3A.

[0186] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки и он одновременно подвергается введению, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора Р-гликопротеина.

[0187] В некоторых вариантах осуществления, субъект одновременно не подвергается введению, не принимает или иным образом не подвергается воздействию бета-блокатора.

[0188] В некоторых вариантах осуществления, субъект одновременно не подвергается введению, не принимает или иным образом не подвергается воздействию амлодипина.

[0189] В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят вместе с едой, в пределах 60 минут после еды или в пределах 2 часов после еды.

[0190] В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят без еды или до еды. В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят более чем за два часа до еды. В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят независимо от того, принимал или не принимал субъект пищу.

[0191] В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления, вибегрон вводят один раз в сутки.

[0192] Изменения от исходного кровяного давления (BP) и частоты сердечных сокращений (HR) для субъектов, принимающих вибегрон, по существу не отличаются для субъектов, принимающих плацебо. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления (SBP) от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), и среднее максимальное изменение составляет менее чем 2,0 мм рт.ст., менее чем 1,9 мм рт.ст., менее чем 1,8 мм рт.ст., менее чем 1,7 мм рт.ст., менее чем 1,6 мм рт.ст., менее чем 1,5 мм рт.ст., менее чем 1,4 мм рт.ст., менее чем 1,3 мм рт.ст., менее чем 1,2 мм рт.ст., менее чем 1,1 мм рт.ст., менее чем 1,0 мм рт.ст., менее чем 0,9 мм рт.ст., менее чем 0,8 мм рт.ст., менее чем 0,7 мм рт.ст., менее чем 0,6 мм рт.ст., или менее чем 0,5 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0193] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 2 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0194] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 65 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 2 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 65 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0195] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 45 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 2 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 45 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0196] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления (DBP) от исходного на

максимальное изменение DBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо, и среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0202] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления (SBP) от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 10 мм рт.ст., менее чем 9,5 мм рт.ст., менее чем 9 мм рт.ст., менее чем 8,5 мм рт.ст., менее чем 8 мм рт.ст., менее чем 7,5 мм рт.ст., менее чем 7 мм рт.ст., менее чем 6,5 мм рт.ст., менее чем 6 мм рт.ст., менее чем 5,5 мм рт.ст. или менее чем 5 мм рт.ст.

[0203] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 10 мм рт.ст.

[0204] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 65 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 10 мм рт.ст.

[0205] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 45 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 10 мм рт.ст.

[0206] В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления (DBP) от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 7 мм рт.ст., менее чем 6,5 мм рт.ст., менее чем 6 мм рт.ст., менее чем 5,5 мм рт.ст., менее чем 5 мм рт.ст., менее чем 4,5 мм рт.ст., менее чем 4 мм рт.ст., менее чем 3,5 мм рт.ст., менее чем 3 мм рт.ст., менее чем 2,5 мм рт.ст. или менее чем 2 мм рт.ст.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение DBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 7 мм рт.ст.

[0208] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, где изменение составляет более, чем изменение для субъекта, которому вводят плацебо. Отличие от плацебо (т.е., изменение с коррекцией по плацебо) составляет от приблизительно -0,1 до приблизительно -1,5, например, приблизительно 0,1, -0,2, -0,3, -0,4, -0,5, -0,6, -0,7, -0,8, -0,9, -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4 или -1,5, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет от приблизительно -1,0 до приблизительно -0,1 или от

приблизительно -0,8 до приблизительно -0,2. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет приблизительно -0,5.

[0209] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества мочеиспусканий за 24 часа от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5, например, приблизительно -1,3, -1,4, -1,5, -1,6, -1,7, -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4 или -2,5, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества мочеиспусканий за 24 часа составляет от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,3, от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,1, или от приблизительно -1,6 до приблизительно -2,0. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества мочеиспусканий за 24 часа составляет приблизительно -1,8.

[0210] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет в среднем ≥ 1 эпизодов неотложного недержания мочи (UII) в сутки до лечения, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества эпизодов UII, где изменение составляет более, чем изменение для субъекта, которому вводят плацебо. Отличие от плацебо (т.е., изменение с коррекцией по плацебо) составляет от приблизительно -0,1 до приблизительно -1,5, например, приблизительно -0,2, -0,3, -0,4, -0,5, -0,6, -0,7, -0,8, -0,9, -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4 или -1,5, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет от приблизительно -1,1 до приблизительно -0,1 или от приблизительно -0,9 до приблизительно -0,3. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет приблизительно -0,6.

[0211] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества эпизодов UII от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5, например, приблизительно -1,3, -1,4, -1,5, -1,6, -1,7, -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4 или -2,5, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества эпизодов UII составляет от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5, от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,3, или от приблизительно -1,8 до приблизительно -2,2. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества эпизодов UII составляет приблизительно -2,0.

[0212] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, где изменение составляет более, чем изменение для

субъекта, которому вводят плацебо. Отличие от плацебо (т.е., изменение с коррекцией по плацебо) составляет от приблизительно -0,4 до приблизительно -1,5, например, приблизительно -0,4, -0,5, -0,6, -0,7, -0,8, -0,9, -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4 или -1,5, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет от приблизительно -1,2 до приблизительно -0,2 или от приблизительно -0,9 до приблизительно -0,4. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет приблизительно -0,7.

[0213] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,2, например, приблизительно -2,2, -2,3, -2,4, -2,5, -2,6, -2,7, -2,8, -2,9, -3,0, -3,1 или -3,2, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа составляет от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,2, от приблизительно -2,4 до приблизительно -3,0, или предпочтительно от приблизительно -2,5 до приблизительно -2,9. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа составляет приблизительно -2,7.

[0214] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, где изменение составляет более, чем изменение для субъекта, которому вводят плацебо. Отличие от плацебо (т.е., изменение с коррекцией по плацебо) составляет от приблизительно -0,4 до приблизительно -1,5, например, приблизительно -0,4, -0,5, -0,6, -0,7, -0,8, -0,9, -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4 или -1,5, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет от приблизительно -1,2 до приблизительно -0,2 или от приблизительно -1,0 до приблизительно -0,4. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет приблизительно -0,7.

[0215] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа от приблизительно -1,8 до приблизительно -2,8, например, приблизительно -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4, -2,5, -2,6, -2,7 или -2,8, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа составляет от приблизительно -1,8 до приблизительно -2,8, от приблизительно -2,0 до приблизительно -2,6, или от приблизительно -2,1 до

приблизительно -2,5. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа составляет приблизительно -2,3.

[0216] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение объема, выделяемого на мочеиспускание (мл), где изменение составляет более, чем изменение для субъекта, которому вводят плацебо. Отличие от плацебо (т.е., изменение с коррекцией по плацебо) составляет от приблизительно 20 мл до приблизительно 35 мл, например, приблизительно 20 мл, 21 мл, 22 мл, 23 мл, 24 мл, 25 мл, 26 мл, 27 мл, 28 мл, 29 мл, 30 мл, 31 мл, 32 мл, 33 мл, 34 мл или 30 мл, или диапазон между любыми двумя из предшествующих значений. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет от приблизительно 15,0 до приблизительно 26 от приблизительно 18,0 до приблизительно 23,0. В некоторых вариантах осуществления, изменение с коррекцией по плацебо составляет приблизительно 21,2.

[0217] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) объема, выделяемого на мочеиспускание, (мл), от приблизительно 18 мл до приблизительно 30 мл, от приблизительно 20 мл до приблизительно 28 мл, или от приблизительно 22 мл до приблизительно 26 мл. В некоторых вариантах осуществления, изменение от исходного объема, выделяемого на мочеиспускание, (мл) составляет приблизительно 23 или приблизительно 24 мл.

[0218] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет в среднем ≥ 1 эпизодов неотложное недержание мочи (UII) в сутки до лечения, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85% уменьшение среднего количества ежесуточных эпизодов UII на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель).

[0219] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет в среднем ≥ 1 эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию в сутки до лечения, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75% уменьшение среднего количества ежесуточных эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель).

[0220] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 65 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение DBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 7 мм рт.ст.

[0221] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет возраст более 45 лет, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает среднее максимальное изменение DBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 7 мм рт.ст.

[0222] В некоторых вариантах осуществления, субъекту в возрасте более 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона один раз в сутки, он испытывает среднее максимальное изменение DBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 7 мм рт.ст., и среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 10 мм рт.ст.

[0223] В некоторых вариантах осуществления, субъекту в возрасте более 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона один раз в сутки, он испытывает среднее максимальное изменение DBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 7 мм рт.ст., и среднее максимальное изменение SBP от исходного на протяжении периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) менее чем 10 мм рт.ст.

[0224] В некоторых вариантах осуществления, вибегрон имеет начало действия приблизительно 4 недель. В некоторых вариантах осуществления, вибегрон имеет начало действия приблизительно 3 недель. В некоторых вариантах осуществления, вибегрон имеет начало действия приблизительно 2 недель. «Начало действия», в рамках изобретения, относится к длительности времени, которое необходимо для начала проявления эффектов лекарственного средства после введения.

[0225] Способ лечения вибегроном для пациентов с ОАВ, как описано в настоящем описании, является хорошо переносимым, с очень небольшим количеством неблагоприятных событий более чем в 2% и более, чем для плацебо, и эти неблагоприятные события включают головную боль, назофарингит, диарею и тошноту.

[0226] Вибегрон имеет сходные частоты для других неблагоприятных событий, по сравнению с плацебо, таких как гипертензия, увеличение кровяного давления, тахикардия, гипотензия, головокружение, инфекция мочевыводящих путей, задержка мочеиспускания, сухость полости рта, констипация и утомляемость. В некоторых вариантах осуществления, лечение вибегроном не приводит к какому-либо увеличению риска гипертензии по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, лечение вибегроном не приводит к какому-либо увеличению риска увеличения кровяного давления. В некоторых вариантах осуществления, лечение вибегроном не приводит к какому-либо увеличению риска тахикардии. В некоторых вариантах осуществления, лечение вибегроном не приводит к какому-либо увеличению риска гипотензии. В некоторых вариантах осуществления, лечение вибегроном не приводит к какому-либо увеличению риска одного или нескольких из гипертензии, кровяного давления, тахикардии или гипотензии.

[0227] Для систолического кровяного давления (SBP) и диастолического кровяного давления (DBP), мониторируют изменения от исходного. Измеряют категориальные

изменения SBP и DBP, например, изменения ≥ 5 мм рт.ст., ≥ 10 мм рт.ст., ≥ 15 мм рт.ст. или ≥ 20 мм рт.ст.

Композиция фармацевтической единичной дозы

[0228] Настоящее описание относится к композициям фармацевтической единичной дозы, содержащим дозу вибегрона, описанную в настоящем описании, где композиция единичной дозы является пригодной для перорального введения. Пероральные лекарственные формы, как известно специалисту в данной области, включают, например, такие формы в форме жидких составов, таблеток, капсул и желатиновых капсул. В некоторых вариантах осуществления, композиции единичной дозы представляют собой твердые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы. В некоторых вариантах осуществления, композиции единичной дозы представляют собой таблетки.

[0229] Фармацевтически приемлемые наполнители представляют собой наполнители, общеизвестные как безопасные, такие как лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, карбонат кальция, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, коллоидный диоксид кремния, маннит, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления, композиция фармацевтической единичной дозы, описанная в настоящем описании, содержит разбавитель, дезинтегрирующее средство, связующее и смазывающее вещество. См. в общем, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000), полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

[0230] В некоторых вариантах осуществления, композиции фармацевтической единичной дозы по настоящему описанию могут являться измельченными. В некоторых вариантах осуществления, композиции фармацевтической единичной дозы по настоящему описанию измельчают до перорального введения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Состав таблетки вибегрона

[0231] Композиция таблеток вибегрона (50 мг, 75 мг и 100 мг) показана в таблице 1.

Таблица 1 Композиции таблеток вибегрона

Компоненты	Функция	Единичная дозировка		
		50 мг	75 мг	100 мг

Сердцевина таблетки		мг/таблетку	мг/таблетку	мг/таблетку
МК4618	Активное вещество	50,00	75,00	100,0
Маннит	Разбавитель	20,75	31,125	41,50
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	20,75	31,125	41,50
Кроскармеллоза натрия	Дезинтегрирующее средство	3,000	4,500	6,000
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующее	4,500	6,75	9,000
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,000	1,500	2,000
Очищенная вода ¹	Растворитель	(35,00-45,00)	(52,5-67,5)	(70,00-90,00)
Суммарная масса сердцевин		100,0	150,0	200,00
<u>Суспензия для покрытия пленкой</u>				
Очищенная вода ¹	Растворитель	(45,00)	(67,50)	(90,00)
OPADRY II Green (39K110004)	Краситель	5,000	7,500	10,00
Всего		105,0	157,5	210,0

1-Удаляют в ходе переработки

Пример 2

Данные клинической эффективности

[0232] Завершено рандомизированное, двойное слепое исследование фазы 2b вибегрона у мужчин и женщин с ОАВ (стратифицированным как мокрая форма ОАВ и сухая форма ОАВ), с контролем плацебо и активного вещества, с параллельными группами, из двух частей. Часть 1 представляла собой исследование для определения оптимальной дозы для оценки безопасности, переносимости и эффективности вибегрона, и исследование для подтверждения правильности концепции для совместного дозирования вибегрона с толтероидом ER 4 мг. Приблизительно 980 субъектов в части 1 поровну рандомизировали двойным слепым образом в одну из семи групп лечения: вибегрон 3 мг, 15 мг, 50 мг или 100 мг один раз в сутки в течение 8 недель; толтеродин ER 4 мг один раз в сутки в течение 8 недель; плацебо один раз в сутки в течение 8 недель; или вибегрон 50 мг с толтероидом ER 4 мг в течение 4 недель, с последующим вибегроном 50 мг в течение 4 недель. Часть 2 была разработана для продолжения оценки безопасности и эффективности совместного дозирования. В части 2, 408 субъектов рандомизировали двойным слепым образом в одну из четырех групп лечения в соотношении 2:2:2:1: вибегрон 100 мг, толтеродин ER 4 мг, вибегрон 100 мг с толтероидом ER 4 мг или плацебо один раз в сутки в течение 4 недель. Субъекты как в части 1, так и в части 2 имели возможность регистрации для 1-годичного расширения. От участников требовали поддержания дневника мочеиспускания,

регистрирующего встречаемость каждого эпизода сильного неотложного, тотального недержания и императивного недержания. Данные эффективности для части 1 и части 2 суммированы в настоящем описании.

[0233] В исходной точке, субъекты должны иметь среднее количество мочеиспусканий ≥ 8 на описанные в дневнике сутки в дневнике мочеиспускания. Кроме того, субъекты в страте мокрой формы ОАВ должны иметь среднее количество эпизодов императивного недержания ≥ 1 на описанные в дневнике сутки. Субъекты в страте сухой формы ОАВ должны иметь среднее количество эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию ≥ 3 на описанные в дневнике сутки и в среднем < 1 эпизода императивного недержания на описанные в дневнике сутки. Общее количество эпизодов императивного недержания должно превышать общее количество эпизодов стрессового недержания для всех субъектов.

[0234] Первичными целями этого исследования являлись оценка безопасности и переносимости лечения выбранными дозами вибегрона (отдельно или в комбинации с толтероидом) и исследование связанных с дозой уменьшений среднего количества ежедневных мочеиспусканий по сравнению с плацебо на неделе 8.

[0235] В части 1, статистически значимые уменьшения среднего количества ежедневных мочеиспусканий наблюдали в группах лечения 100 мг и 50 мг вибегрона, по сравнению с группой плацебо на неделе 8. Статистически значимые уменьшения от исходного по сравнению с плацебо наблюдали также в группах лечения 100 мг и 50 мг вибегрона для вторичных конечных точек, которые включали императивное недержание и тотальное недержание (у субъектов с мокрой формой ОАВ), и эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию у всех субъектов. Статистически значимые увеличения от исходного по сравнению с плацебо наблюдали также для вторичной конечной точки объема, выделяемого на мочеиспускание, в группах лечения 15, 50 и 100 мг вибегрона. (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 Анализ изменения от исходного объема, выделяемого (мл) на мочеиспускание, на неделе 8

Лечение	N	Отличие от плацебо	
		Неделя 8	
		Различие LS средних	Значение p
Вибегрон 3 мг	144	15,99	0,032
Вибегрон 15 мг	131	28,23	$< 0,001$
Вибегрон 50 мг	146	29,05	$< 0,001$
Вибегрон 100 мг	148	23,36	0,002
Толтеродин ER 4 мг	133	30,77	$< 0,001$

Таблица 3 Анализ изменения от исходного среднего ежесуточного количества событий на неделе 8 - модель анализа связанных продольных данных (cLDA) (популяция полной выборки для анализа - Часть 1 основное исследование)

Таблица 1. Основные исходные данные (популяция по всем выбранным для анализа группам в соответствии с основными исходными данными)															
		Ежесуточное количество событий				Изменение от исходного		Отличие от плацебо		Корректированное отличие от плацебо					
		Исходная точка		Неделя 8		Неделя 8		Неделя 8		Неделя 8					
		Средне		Средне		Различие LS		Различие LS		SE		95% CI		Значение р	
Событие	Лечение	N	е	SD	N	е	SD	Среднее	SD	средних ^b	Значение р	средних ^d			
Мочеиспускания	Плацебо	141	10,86	2,84	131	9,77	2,51	-1,09	2,17	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Вибегрон 3 мг	144	10,93	2,35	139	9,35	2,43	-1,56	1,97	-0,46	0,056	-0,5	0,23	-0,9 - -0,0	0,0367
	Вибегрон 15 мг	132	11,32	3,48	125	9,53	2,85	-1,71	2,22	-0,45	0,064	-0,5	0,23	-0,9 - -0,0	0,0395
	Вибегрон 50 мг	148	11,21	3,16	141	9,05	2,28	-1,87	1,78	-0,64	0,007	-0,7	0,23	-1,1 - -0,2	0,0028
	Вибегрон 100 мг	148	11,15	2,32	140	9,02	2,59	-2,11	1,81	-0,91	< 0,001	-0,9	0,23	-1,4 - -0,5	<0,0001
	Толтеродин ER 4 мг	134	11,00	2,17	124	9,24	2,11	-1,73	2,02	-0,54	0,026	-0,6	0,23	-1,0 - -0,1	0,0123
Эпизоды императивного недержания	Плацебо	118	3,11	2,68	112	1,71	2,50	-1,34	1,77	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Вибегрон 3 мг	113	2,70	1,94	110	1,21	1,68	-1,38	1,38	-0,28	0,167	-0,2	0,20	-0,6-0,2	0,2406
	Вибегрон 15 мг	111	2,94	2,23	107	1,12	2,06	-1,81	1,60	-0,57	0,005	-0,6	0,20	-0,9 - -0,2	0,0053
	Вибегрон 50 мг	121	2,81	2,06	117	0,86	1,16	-1,90	1,75	-0,72	< 0,001	-0,7	0,19	-1,1 - -0,3	0,0003
	Вибегрон 100 мг	122	2,96	2,42	116	0,84	1,74	-2,05	1,99	-0,71	< 0,001	-0,7	0,19	-1,1 - -0,3	0,0003
	Толтеродин ER 4 мг	100	2,80	2,13	93	1,15	2,18	-1,67	1,55	-0,46	0,030	-0,4	0,20	-0,8 - -0,0	0,0359

Эпизоды тотального недержания с	Плацебо	118	3,61	3,26	112	1,88	2,68	-1,68	2,01	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Вибегрон 3 мг	113	3,05	2,11	110	1,38	1,75	-1,56	1,55	-0,18	0,401	-0,1	0,21	-0,5-0,3	0,6345
	Вибегрон 15 мг	111	3,32	2,44	107	1,31	2,26	-1,99	1,64	-0,48	0,029	-0,4	0,21	-0,9 - -0,0	0,0371
	Вибегрон 50 мг	121	3,10	2,26	117	1,02	1,40	-2,02	1,82	-0,60	0,005	-0,5	0,21	-1,0 - -0,1	0,0095
	Вибегрон 100 мг	122	3,43	2,83	116	1,12	2,08	-2,26	2,41	-0,58	0,007	-0,6	0,21	-1,0 - -0,2	0,0063
	Толтерод ин ER 4 мг	100	3,08	2,39	93	1,32	2,38	-1,80	1,47	-0,34	0,140	-0,3	0,22	-0,7-0,2	0,2210
Эпизоды неотложног о позыва к мочевыделению	Плацебо	141	6,52	4,37	131	4,99	3,77	-1,57	3,28	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Вибегрон 3 мг	144	6,49	3,66	139	4,68	4,16	-1,69	2,65	-0,18	0,598	-0,2	0,32	-0,8-0,4	0,5331
	Вибегрон 15 мг	132	6,93	4,69	125	4,42	4,40	-2,35	2,50	-0,67	0,052	-0,7	0,33	-1,4 - -0,1	0,0319
	Вибегрон 50 мг	148	6,43	4,22	141	3,71	3,76	-2,36	2,35	-0,76	0,024	-0,8	0,32	-1,4 - -0,1	0,0173
	Вибегрон 100 мг	148	7,34	4,14	140	4,22	4,36	-2,98	2,84	-1,24	< 0,001	-1,3	0,32	-2,0 - -0,7	<0,0001
	Толтерод ин ER 4 мг	134	6,39	3,78	124	3,91	3,65	-2,52	2,73	-0,94	0,007	-1,0	0,33	-1,6 - -0,3	0,0029
а. Модель анализа связанных продольных данных включает термины для времени, области и зависимости эффекта лечения от времени. б. Отрицательные средние различия лечения свидетельствуют в пользу прошлых видов лечения при сравнении. с. Только у субъектов с мокрой формой ОАВ. д. Модель смешанных эффектов для повторных измерений включает ковариации для номера осмотра в исследовании, пола, региона, количества эпизодов в исходной точке и зависимости эффекта лечения от номера осмотра в исследовании															

[0236] Завершено двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое исследование фазы 3, с контролем плацебо, разработанное для оценки безопасности и эффективности вибегрона у мужчин и женщин с ОАВ. После завершения подготовительного периода с плацебо, 1232 пациентов рандомизировали для проведения исследуемого лечения слепым способом в течение 12 недель, включающего: вибегрон 50 мг (N=370), вибегрон 100 мг (N=369), плацебо (N=369) или имидафенацин 0,2 мг (препарат сравнения; N=117). Результаты показывают, что вибегрон один раз в сутки приводил к статистически значимым уменьшениям параметров эффективности, включающих: мочеиспускания, эпизоды UUI, эпизоды тотального недержания и эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию (таблица 4).

Таблица 4 Анализ изменения от исходного среднего ежесуточного количества событий на неделе 12 - Модель анализа связанных продольных данных (sLDA)

	Доза 50 мг	Доза 100 мг
Событие		
Мочеиспускания	-0,86 (-1,12, -0,60) p < 0,0001	-0,81 (-1,07, -0,55) p < 0,0001
Эпизоды неотложного недержания мочи	-0,27 (-0,44, -0,10) p=0,0015	-0,39 (-0,55, -0,22) p < 0,0001
Эпизоды тотального недержания	-0,30 (-0,49, -0,12) p=0,0015	-0,43 (-0,61, -0,24) p < 0,0001
Эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию	-0,51 (-0,76, -0,25) p=0,0001	-0,67 (-0,93, -0,42) p < 0,0001
Объем, выделяемый на мочеиспускание (мл)	25,76 (20,02, 31,46) p < 0,0001	22,16 (16,44, 27,89) p < 0,0001

а. Результаты представлены как рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение от исходного с коррекцией по плацебо (95% доверительный интервал [CI]), значение p.

Пример 3

Данные безопасности

3.1 Данные безопасности фазы I

[0237] Собирали данные безопасности из 16 исследований фазы 1, которые включали 15 завершенных исследований фазы 1 и 1 исследование, прекращенное преждевременно (это исследование прекращено по причинам, не связанным с эффективностью или безопасностью). В программе фазы 1, всего 466 субъектам вводили по меньшей мере одну дозу вибегрона; 238 субъектам вводили однократные дозы в диапазоне от 2 до 600 мг, и 238 субъектам вводили множественные дозы в диапазоне от 25 до 400 мг в течение вплоть до 28 суток. На протяжении программы фазы 1, вибегрон, как правило, являлся хорошо переносимым. Не присутствовало зарегистрированных вызванных лечением серьезных неблагоприятных событий (SAE) или смертей, и большинство неблагоприятных событий (AE) являлись временными и мягкими или умеренными по интенсивности.

[0238] В исследованиях фазы 1, присутствовали отдельные случаи ортостатической гипотензии (уменьшения систолического кровяного давления > 20 мм рт.ст. и/или уменьшение диастолического кровяного давления > 10 мм рт.ст.), в присутствии или в отсутствие симптомов (например, пространственной дезориентации, головокружения, предобморочного состояния). Встречаемость ортостатических АЕ после совместного введения вибегрона 100 мг или 150 мг и толтеролина ER 4 мг являлась сходной с встречаемостью этих АЕ после введения вибегрона или толтеролина отдельно. При дозах вплоть до 100 мг в исследованиях множественных доз фазы 1, для АЕ, таких как постуральное головокружение, головокружение, предобморочное состояние или обморок, не показана явная зависимость ответа от дозы. Однако, постуральное головокружение, по-видимому, увеличивалось при дозах 100 мг и выше, и встречаемость АЕ «ортостатическая гипотензия с симптомами» проявляла тенденцию являться более высокой при дозах вибегрона > 200 мг. Не присутствовало случаев ортостатических АЕ, когда вибегрон 100 мг вводили совместно субъектам с эссенциальной гипертензией, которых подвергали стабильному режиму введения либо метопролола (репрезентативного бета-блокатора), либо амлодипина (репрезентативного сосудорасширяющего средств).

[0239] Обзор предварительных данных безопасности фазы 1 не позволяет предполагать клинически значимых изменений лабораторных параметров безопасности (химии, гематологии и анализа мочи) или параметров ЭКГ, включающих интервалы PR, QRS и QTc. Завершено тщательное исследование QT, в котором не обнаружено клинически значимых эффектов на QTc или кровяное давление.

3.2 Данные безопасности фазы II

[0240] Собирали данные безопасности фазы 2 из одного исследования фазы 2B, которое было завершено, в котором 933 субъектам вводили по меньшей мере одну дозу вибегрона. Субъектам вводили дозы вибегрона в диапазоне от 3 до 100 мг в течение вплоть до 8 недель в ходе основного исследования (отдельно или в комбинации с толтеролином). Из завершивших первоначальное исследование, 605 субъектам вводили дозы вибегрона 50 мг (отдельно) или вибегрона 100 мг (отдельно или в комбинации с толтеролином 4 мг) в течение вплоть до 52 недель в ходе расширенного исследования. Группу плацебо включали в основное исследование, и группу, подвергаемую монотерапии толтеролином, включали в основное исследование и в расширенное исследование. Не зарегистрировано смертей в ходе исследования. Вибегрон, как правило, являлся хорошо переносимым. Не наблюдали значимых различий общей встречаемости или тяжести АЕ или связанных с лекарственным средством АЕ среди групп лечения, по сравнению с плацебо.

[0241] Неблагоприятные события зарегистрированы у 607 (43,6%) из 1393 распределенных субъектов в основном исследовании. Доля субъектов с одним или несколькими АЕ в группах лечения вибегроном 50 мг и вибегроном 100 мг являлась сходной с плацебо (см. таблицу 14). Зарегистрирована более высокая доля субъектов с одним или несколькими АЕ в группах лечения вибегроном 15 мг и вибегроном 50 мг+толтеролином 4 мг, по сравнению с плацебо. Наиболее часто зарегистрированные АЕ

представляли собой сухость полости рта, головную боль, инфекции мочевыводящих путей (UTI) и назофарингит. Встречаемость сухости полости рта была выше в группах, в которых вводили толтеродин (отдельно или с вибегроном), по сравнению с группами плацебо или монотерапии вибегроном.

[0242] Присутствовали 221 субъект со связанными с лекарственным средством АЕ, с наиболее низкой встречаемостью связанных с лекарственным средством АЕ, зарегистрированной в группе лечения вибегроном 100 мг. Доля субъектов со связанными с лекарственным средством АЕ являлась сходной в группах монотерапии вибегроном, по сравнению с плацебо, и только немного более высокой в группах совместного лечения, по сравнению с плацебо или любой монотерапией. Доля субъектов, прекративших участие из-за связанного с лекарственным средством АЕ, являлась низкой и сходной среди всех групп лечения.

[0242] Всего присутствовало 9 SAE, зарегистрированных у 8 субъектов и возникших среди всех групп лечения (2 плацебо; 1 вибегрон 3 мг; 1 вибегрон 50 мг; 3 толтеродин 4 мг; 1 вибегрон 50 мг+толтеродин 4 мг). Зарегистрированные SAE представляли собой фибрилляцию предсердий, анафилактическую реакцию, аденокарциному легких стадии IV, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертензию, передозировку, перелом стопы и у одного субъекта как желудочно-пищеводный рефлюкс, так и головокружение возникли после панэндоскопической процедуры, что продлило госпитализацию. Ни одного специфического наименования АЕ не зарегистрировано у более чем 1 субъекта. Все SAE исследователь считал не связанными с исследуемым лекарственным средством.

[0244] В ходе 52-недельного расширения, значимых различий общей встречаемости неблагоприятных событий или серьезных неблагоприятных событий не наблюдали среди групп лечения.

[0245] Неблагоприятные события зарегистрированы у 531 (62,8%) из 845 субъектов. Доля субъектов с одним или несколькими АЕ являлась сходной среди всех групп лечения. Наиболее часто зарегистрированные неблагоприятные события представляли собой UTI, назофарингит, инфекцию верхних дыхательных путей и сухость полости рта. Встречаемость сухости полости рта являлась более высокой в группе лечения толтеродином ER 4 мг, по сравнению с другими группами лечения. Встречаемость констипации являлась более высокой в группе совместного лечения, по сравнению с группами лечения монотерапией.

[0246] Доля субъектов со связанными с лекарственным средством АЕ являлась немного более высокой для толтеродина ER 4 мг и группы совместного дозирования, по сравнению с группами лечения вибегроном 50 мг и 100 мг. Доля субъектов, прекративших участие из-за АЕ или связанного с лекарственным средством АЕ, являлась более высокой для толтеродина ER 4 мг, по сравнению с другими группами лечения. Присутствовало всего 46 SAE, зарегистрированных у 41 субъекта в ходе расширенного исследования. Общая более высокая частота встречаемости зарегистрирована в группах лечения толтеродином ER 4 мг и вибегроном 50 мг, по сравнению с группой лечения вибегроном 100 мг.

Присутствовало одно связанное с лекарственным средством SAE паралитической кишечной непроходимости, зарегистрированное в группе лечения толтероидом ER 4 мг; субъект прекратил участие из-за этого АЕ.

[0247] В таблице 5 ниже обобщены неблагоприятные события, обычно наблюдаемые в программе фазы 2 вибегрона у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем.

Таблица 5 Неблагоприятные события у $\geq 2\%$ субъектов в исследовании фазы 2 (первые 12 недель лечения)

	Плацебо	Вибегрон 3 мг	Вибегрон 15 мг	Вибегрон 50 мг	Вибегрон 100 мг	Толтеродин ER 4 мг	Вибегрон 100 мг+толтеродин ER 4 мг	Вибегрон 50 мг+толтеродин ER 4 мг	Всего
	N=205	N=144	N=134	N=148	N=261	N=257	N=110	N=134	N=1393
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≥ 1 АЕ	88 (42,9)	55 (38,2)	70 (52,2)	62 (41,9)	107 (41,0)	116 (45,1)	40 (36,4)	69 (51,5)	
Серьезное АЕ	2 (1,0)	1 (0,7)	0	1 (0,7)	0	3 (1,2)	0	8 (0,7)	
Связанное с лекарственным средством АЕ	30 (14,6)	21 (14,6)	23 (17,2)	23 (15,5)	31 (11,9)	42 (16,3)	21 (19,1)	30 (14,6)	
Прекращение участия из-за АЕ	5 (2,4)	3 (2,1)	4 (3,0)	2 (1,4)	6 (2,3)	4 (1,6)	2 (1,8)	3 (2,2)	
Прекращение участия из-за связанного с лекарственным средством АЕ	3 (1,5)	2 (1,4)	4 (3,0)	0	3 (1,1)	0	1 (0,9)	2 (1,5)	
СОС/предпочтительный термин									
Офтальмологические нарушения									
Синдром сухого глаза	10 (4,9)	2 (1,4)	4 (3,0)	2 (1,4)	4 (1,5)	10 (3,9)	3 (2,7)	2 (1,5)	18 (1,3)
Желудочно-кишечные нарушения									
Констипация	5 (2,4)	5 (3,5)	6 (4,5)	6 (4,1)	2 (0,8)	5 (1,9)	4 (3,6)	6 (4,5)	39 (2,8)
Диарея	5 (2,4)	4 (2,8)	2 (1,5)	1 (0,7)	5 (1,9)	9 (3,5)	1 (0,9)	6 (4,5)	33 (2,4)
Сухость полости рта	6 (2,9)	5 (3,5)	6 (4,5)	7 (4,7)	4 (1,5)	22 (8,6)	13 (11,8)	11 (8,2)	74 (5,3)
Тошнота	3 (1,5)	2 (1,4)	2 (1,5)	3 (2,0)	3 (1,1)	6 (2,3)	0 (0,0)	2 (1,5)	21 (1,5)
Общие нарушения и состояния в участке введения									
Утомляемость	1 (0,5)	4 (2,8)	6 (4,5)	5 (3,4)	2 (0,8)	6 (2,3)	2 (1,8)	2 (1,5)	28 (2,0)
Инфекции и инфекации									
Назофарингит	14 (6,8)	3 (2,1)	7 (5,2)	8 (5,4)	10 (3,8)	4 (1,6)	2 (1,8)	3 (2,2)	51 (3,7)
Синусит	2 (1,0)	0 0	2 (1,5)	1 (0,7)	0 0	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (3,0)	10 (0,7)

Инфекция мочевыводящих путей	7 (3,4)	5 (3,5)	5 (3,7)	8 (5,4)	8 (3,1)	12 (4,7)	5 (4,5)	7 (5,2)	57 (4,1)
Ранение, отравление и осложнения, вызванные проведением процедур									
Случайная передозировка	2 (1,0)	3 (2,1)	6 (4,5)	4 (2,7)	11 (4,2)	6 (2,3)	1 (0,9)	2 (1,5)	35 (2,5)
Исследования									
Увеличение уровня аланинаминотрансферазы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (2,2)	4 (0,3)
Увеличение уровня аспаратаминотрансферазы	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	4 (0,3)
Нарушения скелетно-мышечной и соединительной ткани									
Артралгия	2 (1,0)	0 0	2 (1,5)	3 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,9)	0 (0,0)	11 (0,8)
Остеоартрит	1 (0,5)	2 (1,4)	1 (0,7)	4 (2,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,6)
Боль в конечностях	0 0	2 (1,4)	0 0	2 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (2,7)	2 (1,5)	11 (0,8)
Нарушения нервной системы									
Головокружение	5 (2,4)	1 (0,7)	6 (4,5)	3 (2,0)	7 (2,7)	5 (1,9)	3 (2,7)	1 (0,7)	31 (2,0)
Головная боль	9 (4,4)	3 (2,1)	6 (4,5)	6 (4,1)	12 (4,6)	9 (3,5)	7 (6,4)	6 (4,5)	58 (4,0)
Почечные и мочевыделительные нарушения									
Дизурия	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	3 (1,2)	3 (2,7)	0 (0,0)	8 (0,6)

[0248] Серьезные неблагоприятные события, наблюдаемые в течение первых 12 недель лечения с использованием монотерапии вибегроном, включали аденокарциному легких стадии IV (n=1) и хроническое обструктивное заболевание легких (n=1); SAE передозировки зарегистрировано в группе комбинации вибегрона-толтеролина. В ходе расширенного исследования фазы 2, SAE, зарегистрированные у 2 или более субъектов, подвергаемых монотерапии, включали острое нарушение мозгового кровообращения (n=2) и остеоартрит (n=2). Единственное SAE, зарегистрированное в группе комбинации вибегрона-толтеролина, представляло собой инфекцию боррелия. SAE, потенциально связанные с изменением частоты сердечных сокращений или кровяного давления (в любое время в ходе лечения), включали: потерю сознания после 8 недель введения вибегрона, которая не повторялась при повторном назначении препарата (n=1), и в группе монотерапии толтеролином фибрилляция предсердий (n=1) и головокружение (n=1). Частота ранений являлась в числовом выражении более высокой в группе толтеролина, чем с использованием вибегрона (2,1%, n=5, против 0,9%, n=4). С учетом низкой встречаемости и отсутствия паттерна для SAE, никакое серьезное событие не считали ожидаемым для вибегрона.

[0249] Потенциальные риски, которые могут быть ассоциированы с лечением вибегроном, на основании неклинических данных и данных, доступных для сходных соединений, включают ортостатическую гипотензию и увеличенное воздействие (~2-кратное) у пациентов, принимающих сопутствующие сильные индукторы P-gr.

3.3 Безопасность для сердечно-сосудистой системы

[0250] Безопасность вибегрона для сердечно-сосудистой системы оценивали у пациентов с ОАВ и здоровых добровольцев. В рандомизированном исследовании эффективности и безопасности из 2 частей с 52-недельным расширением, с контролем плацебо и активного препарата сравнения (толтеролина), семь ортостатических связанных АЕ (которые включали наименования неблагоприятных событий постурального головокружения, предобморочного состояния и ортостатической гипотензии) возникли у 6 (0,4%) субъектов. События возникли у одного субъекта в каждой из группы плацебо (0,5%), группы вибегрона 15 мг (0,3%), и группы лечения вибегроном 50 мг+толтеролином ER/вибегроном 50 мг (0,8%), и у 3 субъектов в группе вибегрона 100 мг (1,1%). События возникли в случайные периоды времени на протяжении исследования и, по мнению исследователя, являлись мягкими по тяжести. Ни одно не привело к прекращению участия. Общая встречаемость ортостатических симптомов являлась низкой.

[0251] Изменения от исходного ВР и HR среди всех групп лечения показаны в таблице 6. Для систолического кровяного давления (SBP) и диастолического кровяного давления (DBP), средние изменения на неделе 1 и средние максимальные изменения в течение 8 недель для 50 мг и 100 мг являлись сравнимыми между плацебо и вибегроном, с различиями < 1 мм рт.ст. Категориальные изменения в SBP и DBP также являлись сходными между плацебо и вибегроном, с небольшим увеличением при 100 мг процента субъектов с введением вибегрона с изменением от исходного DBP > 15 мм рт.ст. (1,3% 100

HR, изменение от исходного							
Лечение	n	Среднее (95% CI) (неделя 1)	n	Средний (95% CI) максимум	≥5 уд./мин n/N (%)	≥10 уд./мин n/N (%)	≥15 уд./мин n/N (%)
Плацебо	186	0,12 (-1,04, 1,28)	200	5,08 (4,02, 6,13)	17/188 (9,0)	1/188 (0,5)	0
3 мг	141	0,36 (-0,90, 1,62)	143	5,57 (4,25, 6,90)	16/140 (11,4)	5/140 (3,6)	1/140 (0,7)
15 мг	126	0,35 (-1,15, 1,85)	134	6,56 (5,20, 7,92)	17/132 (12,9)	4/132 (3,0)	1/132 (0,8)
50 мг	140	0,29 (-0,88, 1,46)	146	5,49 (4,28, 6,69)	12/144 (8,3)	4/144 (2,8)	1/144 (0,7)
100 мг	237	0,35 (-0,69, 1,38)	257	6,12 (5,10, 7,15)	28/237 (11,8)	7/237 (3,0)	1/237 (0,4)
Толтеродин 4 мг	246	0,68 (-0,31, 1,67)	257	5,66 (4,69, 6,63)	29/242 (12,0)	11/242 (4,5)	4/242 (1,7)
Средний максимум от недели 1 до 8. Значения основаны на 3 последовательных осмотрах после исходной точки.							
SBP, изменение от исходного							
Лечение	n	Среднее (95% CI) (неделя 1)	n	Средний (95% CI) максимум	≥5 мм рт.ст. n/N (%)	≥10 мм рт.ст. n/N (%)	≥15 мм рт.ст. n/N (%)
Плацебо	186	-0,21 (-1,85, 1,43)	200	7,84 (6,27, 9,40)	24/188 (12,8)	10/188 (5,3)	3/188 (1,6)
3 мг	141	-0,35 (-2,34, 1,65)	143	7,14 (5,18, 9,10)	21/140 (15,0)	10/140 (7,1)	4/140 (2,9)
15 мг	126	-0,34 (-2,46, 1,78)	134	8,93 (7,18, 10,67)	22/132 (16,7)	9/132 (6,8)	1/132 (0,8)
50 мг	140	-0,79 (-2,65, 1,08)	146	7,01 (5,31, 8,70)	24/144 (16,7)	14/144 (9,7)	3/144 (2,1)
100 мг	237	-0,77 (-2,22, 0,68)	257	6,51 (5,09, 7,93)	28/237 (11,8)	10/237 (4,2)	3/237 (1,3)
Толтеродин 4 мг	246	0,04 (-1,36, 1,43)	257	7,29 (6,01, 8,57)	41/242 (16,9)	19/242 (7,9)	7/242 (2,9)
Средний максимум от недели 1 до 8. Значения основаны на 3 последовательных осмотрах после исходной точки.							

HR, изменение от исходного							
Лечение	n	Среднее (95% CI) (неделя 1)	n	Средний (95% CI) максимум	≥5 уд./мин n/N (%)	≥10 уд./мин n/N (%)	≥15 уд./мин n/N (%)
DBP, изменение от исходного							
Лечение	n	Среднее (95% CI) (неделя 1)	n	Среднее (95% CI) Макс.	≥5 мм рт.ст. n/N (%)	≥10 мм рт.ст. n/N (%)	≥15 мм рт.ст. n/N (%)
Плацебо	186	0,11 (-0,94, 1,17)	200	4,89 (3,89, 5,89)	18/188 (9,6)	6/188 (3,2)	1/188 (0,5)
3 мг	141	-0,37 (-1,69, 0,95)	143	5,03 (3,92, 6,15)	14/140 (10,0)	3/140 (2,1)	1/140 (0,7)
15 мг	126	0,03 (-1,52, 1,59)	134	6,37 (5,20, 7,53)	15/132 (11,4)	3/132 (2,3)	1/132 (0,8)
50 мг	140	-0,70 (-2,07, 0,67)	146	4,19 (3,10, 5,29)	11/144 (7,6)	5/144 (3,5)	1/144 (0,7)
100 мг	237	-0,69 (-1,72, 0,34)	257	4,80 (3,88, 5,72)	31/237 (13,1)	8/237 (3,4)	3/237 (1,3)
Толтеродин 4 мг	246	-0,12 (-1,10, 0,86)	257	5,19 (4,26, 6,13)	30/242 (12,4)	13/242 (5,4)	3/242 (1,2)
Средний максимум от недели 1 до 8. Значения основаны на 3 последовательных осмотрах после исходной точки.							

[0252] Более интенсивные оценки частоты сердечных сокращений и кровяного давления проводили для здоровых добровольцев в нескольких исследованиях фазы 1. Двойное слепое, рандомизированное исследование из 6 частей, с контролем плацебо для оценки безопасности, переносимости и РК множественных доз вибегрона у здоровых субъектов, включавшее специфические анализы для частоты сердечных сокращений. Дозы лежали в диапазоне от 25 до 400 мг один раз в сутки в течение 7-28 суток, в зависимости от когорты. Рассчитанное способом наименьших квадратов среднее и 90% доверительные интервалы максимального изменения от исходного для скользящего среднего частоты сердечных сокращений в течение 4 часов после дозирования (MA4 HR) представлены в таблице 7. Эффекты на частоту сердечных сокращений являлись зависимыми от дозы, и для дозы 100 мг показано < 1 уд./мин отличие от плацебо.

Таблица 7 Максимум MA4 HR и различие между вибегроном и плацебо на сутки 14

Панель	Доза (мг)	N ^a	Максимум MA4 HR ^b	Отличие от плацебо ^c
Все	Плацебо	14	3,07 (0,26, 5,88)	
A	25	5	1,47 (-3,24, 6,17)	-1,60 (-7,09, 3,88)
B	50	6	1,50 (-2,79, 5,79)	-1,57 (-6,70, 3,56)
C	100	6	3,28 (-1,02, 7,57)	0,21 (-4,93, 5,34)
D	150	6	3,17 (-1,13, 7,46)	0,10 (-5,04, 5,23)
G	200	5	5,67 (0,96, 10,37)	2,60 (-2,89, 8,08)
H	300	6	9,06 (4,76, 13,35)	5,98 (0,85, 11,12)
I	400	6	10,33 (6,04, 14,63)	7,26 (2,13, 12,39)

а. По одному субъекту в каждой из панелей A и G прекратили участие и не имели доступных данных на сутки 14

б. Рассчитанное способом наименьших квадратов среднее и соответствующий 90% доверительный интервал

с. Различие наименьших квадратов (активный препарат - плацебо) и соответствующий 90% доверительный интервал, рассчитанный по линейной модели с фиксированными эффектами

[0253] Безопасность для сердечно-сосудистой системы оценивали также у здоровых добровольцев в исследовании с акцентом на интервал QT после однократных доз 200 и 400 мг, с воздействиями приблизительно 100 мг и 200 мг вибегрона в состоянии равновесия, соответственно. Средние максимумы эффектов на кровяное давление и интервал RR уменьшались при более низкой дозе, как показано в таблице 8. С использованием дважды логарифмического регрессионного анализа, из воздействий множественных доз вибегрона (из трех исследований фазы 1), рассчитанные среднее±стандартное отклонение C_{макс} и AUC для дозы 75 мг составляли 120±74,7 нг/мл и 1140±476 нг·час/мл, соответственно. Эти оценки представляют C_{макс} и AUC, которые приблизительно в 3,3 раз и 2 раза ниже, соответственно, чем для однократной дозы 200 мг, и в 9,2 раз и 6 раз ниже, соответственно, чем для однократной дозы 400 мг.

Таблица 8 Фармакокинетические параметры и среднее изменение от исходного интервала RR и кровяного давления для однократной дозы с коррекцией по плацебо

Доза (мг)	Среднее±S D C _{макс} (нг/мл)	Среднее±S D AUC (нг.час/мл)	Максимум среднего изменения от исходного интервала RR с коррекцией по плацебо (90% CI) (мс)	Максимум среднего изменения от исходного систолического ВР с коррекцией по плацебо (90% CI) (мм рт.ст.)	Максимум среднего изменения от исходного диастолического ВР с коррекцией по плацебо (90% CI) (мм рт.ст.)
Вибегрон 400	1100±436	6800±2300	-162,45 (-184,24, -140,65)	3,97 (2,12, 5,81)	3,99 (2,62, 5,36)
Вибегрон 200	406±180	2430±974	-84,36 (-106,37, -62,35)	2,20 (0,34, 4,06)	2,42 (1,04, 3,81)

Пример 4

Подбор дозы

4.1 Сравнение эффективности доз

[0254] Исследование фазы 2, обсуждаемое в примере 2, показало зависимый от дозы эффект на мочеиспускание, как видно в таблице 9. И наоборот, зависимый от дозы эффект на императивное недержание или тотальное недержание не наблюдали. Эти данные выявили относительно слабую зависимость ответа от дозы между 50 и 100 мг один раз в сутки. Поскольку эффективность вибегрона начинает достигать плато от 50 до 100 мг, 75 мг захватывает большую часть эффективности, достигаемой с использованием 100 мг.

Таблица 9 Эффективность вибегрона 50 мг и 100 мг в исследовании фазы 2

Параметр	50 мг - Плацебо	100 мг - Плацебо	100 мг - 50 мг
Мочеиспускания ^a	-0,64	-0,91	-0,27
Императивное недержание ^b	-0,72	-0,71	0,01
Тотальное недержание ^b	-0,60	-0,58	0,02
Эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию ^b	-0,76	-1,24	-0,48
Объем, выделяемый на мочеиспускание ^c (мл)	29,1	23,4	-5,69

Данные представлены как различие LS средних

a. изменение от исходного среднего количества мочеиспусканий на неделе 8

b изменение от исходного среднего количества эпизодов на неделе 8

c изменение от исходного среднего объема на мочеиспускание на протяжении одних описанных в дневнике суток на неделе 8

[0255] Неожиданно, уменьшения эпизодов UII и мочеиспускания не являлись пропорциональными дозе при измерении на неделе 8. При сравнении данных изменения от исходной точки для 50 мг на неделе 8 из исследования фазы 2 (таблица 3) с данными изменения от исходной точки для 75 мг на неделе 8 из исследования фазы 3, применительно к эпизодам UII (таблица 15), является неожиданным, что доза 75 мг, использованная в исследованиях фазы 3? обеспечивает более низкое уменьшение относительно дозы 50 мг, использованной в фазе 2. Подобным образом, уменьшение количества мочеиспусканий являлось ниже для дозы 75 мг (таблица 16), чем уменьшение, наблюдаемое с использованием 50 мг (таблица 3).

4.2 Смягчение побочных эффектов

[0256] Для вибегрона показано большее, чем пропорциональное дозе, увеличение воздействий. Неожиданно, увеличение дозы от 50 до 100 мг приводит к приблизительно 3-кратному увеличению C_{макс}, PK параметра, считаемого наиболее близко ассоциированным с сердечно-сосудистыми эффектами. Для контекстуализации PK параметров дозы 75 мг, модели доза-C_{макс} и доза-AUC получали с использованием данных из исследований фазы 1. На основании симуляций, обнаружено, что доза 75 мг вибегрона устраняет приблизительно 29% воздействий, наблюдаемых для дозы 100 мг, следовательно, уменьшая верхний диапазон воздействий, который можно достигать с использованием дозы 100 мг. Это уменьшение выпадающих значений C_{макс} уменьшает потенциал клинически значимых сердечно-сосудистых эффектов.

[0257] В исследованиях множественных доз фазы 1, при дозах вплоть до 100 мг, для неблагоприятных событий, таких как постуральное головокружение, головокружение, предобморочное состояние, обморок, не показана явная зависимость ответа от дозы. Однако, постуральное головокружение, по-видимому, увеличивалось при дозах ≥ 100 мг, и встречаемость неблагоприятного события «ортостатическая гипотензия с симптомами» являлась более высокой при дозах вибегрона более чем 150 мг. Риск этих связанных с дозой неблагоприятных событий можно непропорционально уменьшать посредством

уменьшения дозы от 100 мг до 75 мг, поскольку 25% уменьшение дозы приводит к приблизительно 40% уменьшению $C_{\text{макс}}$ (120 нг/мл с использованием 75 мг против 206 нг/мл с использованием 100 мг). Без желания быть связанными с теорией, более чем пропорциональное дозе увеличение биодоступности с увеличением дозы может быть обусловлено поддающимся насыщению опосредованным Р-гликопротеином (Р-рр) эффлюксом в кишечнике.

[0258] Более низкое воздействие с использованием дозы 75 мг, по сравнению с дозой 100 мг непропорционально уменьшает риск неблагоприятных событий также в особых популяциях. Субъекты с умеренной почечной недостаточностью имели среднее увеличение AUC в 1,6 раз, по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек, в то время как субъекты, которым вводили сильный ингибитор CYP3A/Р-рр, имели приблизительно в 2 раза более высокое воздействие. Принимая 2-кратное увеличение $C_{\text{макс}}$ для дозы 75 мг, вероятность в этих особых популяциях достижения $C_{\text{макс}}$ вибегрона более, чем наблюдаемые с использованием 100 мг, составляет 15% (см. фигуру 1). Минимизация воздействия для субъектов, попадающих в экстремумы, является важной для пожилых и женщин, для которых показана приблизительно на 50-70% более высокая $C_{\text{макс}}$, чем у здоровых молодых мужчин.

Пример 5

Фармакокинетические данные для дозы 75 мг и дозы 100 мг

[0259] Завершено фармакокинетическое исследование, оценивающее взаимодействие лекарственных средств вибегрона и рифампина. Все субъекты представляли собой здоровых взрослых. Обобщение предварительных результатов представлено в таблице 10. Субъектам вводили однократную дозу вибегрона 75 мг на сутки 1, рифампина 600 мг QD на сутки 10-23 и однократную дозу вибегрона 75 мг на сутки 17 одновременно с дозой рифампина. Введения вибегрона и рифампина являлись хорошо переносимыми у здоровых субъектов мужского и женского пола. Не зарегистрировано тяжелых TEAE, SAE или смертей в ходе исследования. Три из 20 субъектов (15%) испытывали АЕ, связанное с исследуемым лекарственным средством, 2 случая головной боли и 1 констипации, все мягкие. Никаких клинически значимых изменений или обнаружений не наблюдали для жизненно важных показателей, ЭКГ или клинических лабораторных оценок.

Таблица 10. Геометрическое среднее (%CV): фармакокинетические параметры вибегрона

Фармакокинетические параметры	Режимы	
	Вибегрон отдельно (N=18)	Вибегрон+рифампин (N=18)
$t_{\text{макс}}^a$ (час)	1,0 (0,5, 2,0)	1,0 (0,5, 2,0)
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	82,3 (43,2)	153,9 (47,1)
AUC ₀₋₄ (нг·час/мл)	1160 (34,3)	1210 (30,7)

AUC _{0-∞} (нг·час/мл)	1310 (36,4)	1310 (31,5)
t _{1/2} (час)	84,0 (15,0)	74,2 (25,2)
CL/F (л/час)	57,2 (39,7)	57,3 (30,1)
V/F (л)	6930 (48,6)	6140 (47,0)
а. Медиана (минимум, максимум)		

[0260] Завершено двойное слепое, рандомизированное исследование с двумя плацебо и с контролем плацебо, оценивающее взаимодействие лекарственных средств вибегрона и толтеролина, чувствительного субстрата CYP2D6. Все субъекты представляли собой здоровых взрослых. Обобщение предварительных результатов представлено в таблице 11 и на фигуре 2. Субъектам вводили либо дозу вибегрона 100 мг QD одновременно с дозой толтеролина 4 мг QD либо дозу вибегрона 100 мг QD с плацебо для толтеролина на сутки 1-7. Субъектам, которым вводили плацебо для толтеролина, вводили дозу вибегрона 100 мг QD и толтеролина 4 мг QD на сутки 29-35. Тем, которым первоначально вводили толтеролин 4 мг QD, вводили дозу вибегрона 100 мг QD и плацебо для толтеролина на сутки 29-35. Исследуемые виды лечения являлись хорошо переносимыми, без доказательств увеличения количества неблагоприятных событий во время комбинированного введения с вибегроном. Как показано в таблице 11, совместное введение вибегрона не изменяло геометрическое среднее максимума концентрации в плазме (C_{макс}) и площадь под кривой (AUC) толтеролина. Время полувыведения толтеролина являлось сходным отдельно и в присутствии состояния равновесия вибегрона. Кроме того, концентрация в плазме с течением времени для толтеролина отдельно являлась сходной с профилем, наблюдаемым с использованием толтеролина и вибегрона (фигура 2). Эти результаты показывают, что вибегрон не ингибирует CYP2D6 и имеет благоприятный профиль взаимодействия лекарственное средство-лекарственное средство для использования у пациентов с ОАВ.

Таблица 11. Фармакокинетические параметры вибегрона в комбинации с толтеролином ER

Фармакокинетический параметр	Толтеролин ER+вибегрон (N=12)	Толтеролин ER (n=12)	Соотношение: Толтеролин+вибегрон/толтеролин	
	GM (%CV)	GM (%CV)	GMR	90% CI
AUC ₀₋₂₄ (нг·час/мл)	30,7 (102)	28,4 (104)	1,08	(0,97, 1,21)
C _{макс} (нг/мл)	2,57 (92,5)	2,28 (83,8)	1,12	(1,00, 1,26)
t _{1/2} (час)	10,0 (46,9)	10,0 (37,1)		NA

Толтеролин ER 4 мг; вибегрон 100 мг

AUC=площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 часов; C_{макс}=Максимум концентрации; t_{1/2}=время полужизни; GM=геометрическое среднее;

CV=коэффициент изменчивости; CI=доверительный интервал; GMR=соотношение геометрических средних

[0261] Завершено также фармакокинетическое исследование, оценивающее взаимодействие лекарственных средств вибегрона и сукцината метопролола, умеренно чувствительного субстрата CYP2D6. Все субъекты представляли собой здоровых взрослых. Обобщение предварительных результатов представлено в таблице 12 и на фигуре 3. Субъектам вводили однократную дозу сукцината метопролола 100 мг с варфарином 10 мг на сутки 1, вибегрона 75 мг QD на сутки 8-16, Доза вибегрона 75 мг одновременно с дозой сукцината метопролола 100 мг и варфарина 10 мг на сутки 17, и вибегрона 75 мг QD на сутки 18-23. Исследуемые виды лечения являлись хорошо переносимыми, без доказательств увеличения количества неблагоприятных событий во время комбинированного введения с вибегроном. Значения геометрического среднего C_{макс} и AUC для метопролола немного увеличивались в присутствии вибегрона. Однако, время полувыведения метопролола являлось сходным отдельно и с вибегроном, позволяя предполагать, что CYP2D6 маловероятно являлся ингибированным. Концентрация в плазме с течением времени для метопролола отдельно являлась сходной с профилем, наблюдаемым с использованием метопролола и вибегрона (фигура 3).

Таблица 12. Фармакокинетические параметры вибегрона в комбинации с метопрололом

Фармакокинетический параметр	Метопролол+вибегрон (N=24)	Метопролол (n=24)	Соотношение: Метопролол+вибегрон/метопролол отдельно		
	GM (%CV)	GM (%CV)	Соотношение средних GLS		90% CI
AUC _{0-∞} (нг·час/мл)	539 (79,4)	384 (74,7)	1,40		(1,30-1,52)
C _{макс} (нг/мл)	32,7 (64,7)	21,9 (67,6)	1,49		(1,35-1,65)
t _{1/2} (час)	10,9 (52,8)	9,5 (45,2)		NA	

Метопролол 100 мг; Вибегрон 75 мг

AUC=площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до бесконечности; C_{макс}=Максимум концентрации; t_{1/2}=время полужизни;

GM=геометрическое среднее; CV=коэффициент изменчивости; GLS=рассчитанное способом наименьших квадратов геометрическое среднее; CI=доверительный интервал

Пример 6

Рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование фазы 3 с контролем плацебо и активного препарата (толтеродина)

[0262] Проводили международное, рандомизированное, двойное слепое многоцентровое исследование фазы 3, с контролем плацебо, с контролем активного

препарата (толтеродина), с параллельными группами, у мужчин и женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Регистрация пациентов включала индивидуумов с мокрой формой ОАВ (индивидуумов с UII, непроизвольным испусканием мочи, сопровождающимся неотложным позывом к мочеиспусканию) и сухой формой ОАВ (индивидуумов без UII). Всего 1518 пациентов рандомизировали в 215 центрах исследования в одну из трех групп на 12-недельный период лечения.

[0263] Исследование состояло из периода скрининга (1-5 недель), одностороннего слепого подготовительного периода (2 недели), рандомизированного двойного слепого периода лечения (12 недель) и периода отслеживания (4 недели).

[0264] Исследование оценивало безопасность, переносимость и эффективность 75 мг вибегрона против плацебо. Толтеродин ER 4 мг представлял собой активный контроль. Пациентов рандомизировали 5:5:4 двойным слепым образом в одну из трех групп лечения: вибегрон 75 мг, плацебо или толтеродин ER 4 мг, все вводимые один раз в сутки в течение 12 недель в ходе периода лечения. Между осмотрами в исходной точке и на неделе 12, пациентов подвергали оценкам для исследования на неделе 4 и неделе 8.

6.1. Критерии включения

[0265] Чтобы подходить для участия в этом исследовании, пациент должен соответствовать всем из следующих критериев включения и ни одному из следующих критериев исключения, до регистрации.

6.1.1 Критерии включения

[0266] 1. Желание и возможность предоставить письменное информированное согласие.

[0267] 2. Мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет. Примечание: Вплоть до 15% пациентов могут являться мужчинами.

[0268] 3. Имеет ОАВ в анамнезе (как диагностировано терапевтом) в течение по меньшей мере 3 месяцев до осмотра при скрининге. Примечание: ОАВ определяют как неотложный позыв к мочеиспусканию, в присутствии или в отсутствие неотложного недержания мочи (UII), обычно ассоциированный с учащением и ноктурией. Уродинамическая оценка не требуется.

[0269] 4. Соответствует критериям либо мокрой формы ОАВ, либо сухой формы ОАВ, описанным ниже, на основании дневника мочеиспускания пациента, к которому возвращаются как при вводном осмотре, так и при осмотре в исходной точке (все полные описанные в дневнике сутки необходимо использовать при определении пригодности). Минимум 5 полных описанных в дневнике суток [не обязательно последовательных] необходимо для дневника, к которому возвращаются при вводном осмотре, и 4 полных описанных в дневнике суток необходимо для дневника, к которому возвращаются при осмотре в исходной точке. Средние не следует округлять до целого количества:

а. Критерии мокрой формы ОАВ:

- i. В среднем $\geq 8,0$ мочеиспусканий на описанные в дневнике сутки; и
- ii. В среднем $\geq 1,0$ эпизодов UII на описанные в дневнике сутки; и

iii. Если присутствует стрессовое недержание мочи, общее количество эпизодов UII должно превышать общее количество эпизодов стрессового недержания мочи в дневнике с предшествующего осмотра.

b. Критерии сухой формы OAB:

i. В среднем $\geq 8,0$ мочеиспусканий на описанные в дневнике сутки; и,

ii. В среднем $\geq 3,0$ эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию на описанные в дневнике сутки; и

iii. В среднем $< 1,0$ эпизодов UII на описанные в дневнике сутки; и

iv. Если присутствует стрессовое недержание мочи, общее количество эпизодов UII должно превышать общее количество эпизодов стрессового недержания мочи в дневнике с предшествующего осмотра.

[0270] 5. Для женщин с репродуктивным потенциалом: Согласие соблюдать воздержание или использовать (или вынуждать своего партнера мужского пола использовать) приемлемый способ предохранения (как определено в разделе 5.2.1) каждый раз при половом акте пациента, от осмотра при скрининге до завершения осмотра при отслеживании.

[0271] 6. Для женщин с репродуктивным потенциалом: Согласие не становиться донором женских половых клеток (яйцеклеток) по меньшей мере до 1 месяца после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[0272] 7. Показано $\geq 80\%$ соблюдение режима самостоятельного введения исследуемого лекарственного средства в ходе подготовительного периода.

[0273] 8. Является амбулаторным и в хорошем общем состоянии физического и психического здоровья, как определено исследователем.

[0274] 9. По мнению исследователя, является способным и желающим соблюдать требования протокола, включающие заполнение электронных версий опросников, дневника мочеиспускания пациента, и дневника объема мочи (может потребоваться возможность сбора, измерения и регистрации выделенного при мочеиспускании объема им/ею самостоятельно с использованием градуированного контейнера для сбора и измерения мочи [предоставленного спонсором, при необходимости]).

6.1.2. Критерии исключения

Урологический анамнез

[0275] 1. Пациент имеет в анамнезе 24-часовой объем мочи более чем 3000 мл за последние 6 месяцев, или измерение объема мочи за описанные в дневнике сутки более чем 3000 мл в ходе подготовительного периода.

[0276] 2. Имеет патологию нижних мочевыводящих путей, которая может, по мнению исследователя, являться ответственной за неотложный позыв к мочеиспусканию, учащение или недержание; включая, но без ограничения, уrolитиаз, интерстициальный цистит, рак предстательной железы, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта (GI), туберкулез, почечнокаменную болезнь, уротелиальную опухоль, простатит и клинически значимую доброкачественную гипертрофию предстательной железы (BPH) или

обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря, по мнению исследователя. Примечание: пациенты мужского пола с ВРН от мягкой до умеренной без доказательств обструкции мочевого пузыря, как определено исследователем, могут быть включены, при условии, что они принимали лекарственное средство для лечения ВРН в течение по меньшей мере 1 года до скрининга, без изменения дозы лекарственных средств растительного происхождения, лекарственных средств альфа-антагонистов или других видов симптоматического лечения, или лекарственных средств в пределах 3 месяцев до скрининга, и без изменения дозы ингибиторов 5-альфа-редуктазы в пределах 6 месяцев от скрининга.

[0277] 3. Имеет хирургическое вмешательство в анамнезе для коррекции стрессового недержание мочи, опущения тазовых органов, или виды процедурного лечения ВРН в пределах 6 месяцев от скрининга.

[0278] 4. Имеет в настоящее время в анамнезе или имеет доказательство опущения тазовых органов стадии 2 или большей (опущение простирается за гименальное кольцо).

[0279] 5. Пациент в настоящее время использует пессарий для лечения опущения тазовых органов.

[0280] 6. Имеет в анамнезе известный увеличенный объем остаточной мочи после мочеиспускания, определенный как более чем 150 мл.

[0281] 7. Был подвергнут тренировке или электростимуляции мочевого пузыря в пределах 28 суток до скрининга или планирует любую из них в ходе исследования.

[0282] 8. Имеет активную или рецидивирующую (> 3 эпизодов в год) инфекцию мочевыводящих путей по клиническим симптомам или лабораторным критериям (≥ 5 лейкоцитов [WBC] или положительный посев мочи, определенный как $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц [КОЕ]/мл в 1 образце). Пациентов с диагностированной инфекцией мочевыводящих путей (UTI) при осмотре при скрининге можно подвергать лечению и повторному скринингу после разрешения инфекции.

[0283] 9. Имеет необходимость постоянного катетера или прерывистой катетеризации.

[0284] 10. Был подвергнут инъекции ботулотоксина в сжиматель в пределах 9 месяцев до скрининга.

Другой медицинский анамнез

[0285] 11. Имеет неконтролируемую гипергликемию (определенную как уровень глюкозы в крови натощак > 150 мг/дл или 8,33 ммоль/л и/или уровень глюкозы в крови не натощак > 200 мг/дл или 11,1 ммоль/л) или, если по мнению исследователя, она является неконтролируемой.

[0286] 12. Имеет доказательство несахарного диабета.

[0287] 13. Является беременной, кормящей или планирует зачатие во время проектной длительности исследования.

[0288] 14. Имеет сопутствующее злокачественное новообразование или любое злокачественное новообразование в анамнезе в пределах 5 лет до подписания

информированного согласия, за исключением подвергнутого адекватному лечению базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ*.

[0289] 15. Имеет неконтролируемую гипертензию (систолическое кровяное давление ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое кровяное давление ≥ 100 мм рт.ст.), или имеет частоту сердечных сокращений в покое (по пульсу) > 100 ударов в минуту.

[0290] 16. Пациентов, имеющих систолическое кровяное давление ≥ 160 мм рт.ст., но < 180 мм рт.ст., исключают, если исследователь и/или медицинский наблюдатель не считает, что для них безопасно продолжать это исследование, и они являются способными завершить исследование по протоколу; эти пациенты должны принимать стабильное лекарственное средство против гипертензии в течение по меньшей мере 90 суток.

[0291] 17. Всех пациентов с признаками и симптомами неконтролируемой гипертензии, независимо от измерения кровяного давления, исключают из исследования. Они включают, но без ограничения, неврологические симптомы или обнаружения, гематурию, протеинурию, ретинопатию, нестабильную стенокардию и острую сердечную недостаточность.

[0292] 18. Имеют узкоугольную глаукому (первичную открытоугольную глаукому не исключают).

[0293] 19. Имеет в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, вмешательства в коронарную артерию (например, обходное шунтирование коронарной артерии или чрескожное вмешательство в коронарные сосуды [например, ангиопластику, имплантацию стента]), или нейроваскулярные вмешательства (например, стентирование сонной артерии) в пределах 6 месяцев до осмотра при скрининге. Пациенты с этими состояниями должны подвергаться стабильной медицинской терапии в течение по меньшей мере 3 месяцев до осмотра при скрининге.

[0294] 20. Имеет в анамнезе известное заболевание печени.

[0295] 21. Имеет в анамнезе ранение, хирургическое вмешательство или нейродегенеративные заболевания (например, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона), которые могут влиять на нижние мочевыводящие пути или их иннервацию.

6.2 Оценки и процедуры в исследовании

[0296] Исследователь или квалифицированный уполномоченный проверял предшествующее использование лекарственных средств, включающее любые указанные в протоколе требования вымывания, и регистрировал предшествующие лекарственные средства, принимаемые пациентом в пределах 28 суток до начала заполнения электронного дневника скрининга.

[0297] Все лекарственные средства для лечения ОАВ, принимаемые в пределах 1 года от осмотра при скрининге, регистрировали. Медицинский анамнез оценивали для пациентов мужского пола с ВРН от мягкой до умеренной в анамнезе, чтобы убедиться в стабильном режиме лечения, соответствующем критериям включения.

[0298] Сопутствующие лекарственные средства проверяли и регистрировали при каждом осмотре в исследовании от скрининга до недели 12 и при любых не включенных в расписание осмотрах.

[0299] Пациенты мужского пола с ВРН от мягкой до умеренной без доказательства обструкции мочевого пузыря, как определено исследователем, могут быть включены, при условии, что они принимали лекарственное средство для лечения ВРН в течение по меньшей мере 1 года до исходной точки, с использованием лекарственных средств растительного происхождения, альфа-антагонистических лекарственных средств, или других видов симптоматического лечения или лекарственных средств без изменения дозы в пределах 3 месяцев до исходной точки. Чтобы являться подходящими для исследования, эти лекарственное средство/средства против ВРН должны являться стабильными от осмотра при скрининге до осмотра в исходной точке.

[0300] Пациенты с гипертензией в анамнезе должны были соблюдать стабильный режим лечения кровяного давления в течение 90 суток до осмотра в исходной точке, и исследователь и/или медицинский наблюдатель должен считать, что для них безопасно продолжать это исследование, и они являются способными завершить исследование по протоколу.

6.2.1 Дневник мочеиспускания пациента

[0301] Дневник мочеиспускания пациента использовали участники (посредством электронного дневника или бумажного дневника) для регистрации частоты ежедневных симптомов ОАВ, включающих все мочеиспускания, неотложные позывы к мочеиспусканию, недержание и основную причину недержания посредством выбора соответствующей рамки для каждого симптома, возникающего в течение соответствующих дня и ночи.

[0302] «Описанные в дневнике сутки» определяют как время между тем, когда пациент встает утром каждого дня (т.е., от времени, когда пациент встал утром вчерашнего дня до времени, когда пациент встал утром сегодняшнего дня; приблизительно 24-часовой период).

[0303] «Полные описанные в дневнике сутки» определяют как описанные в дневнике сутки, для которых пациент указывает, что они имеют все зарегистрированные мочеиспускания и любые подтекания, которые возникли в течение описанных в дневнике суток. Конкретно, в электронном дневнике пациент отвечает Да на соответствующий пункт в Опроснике начала суток, чтобы указать, что его данные являются полными для предшествующих описанных в дневнике суток.

6.2.2 Дневник объема мочи

[0303] Данные объема мочи пациенты собирали отдельно с использованием компонента объема мочи электронного дневника, или бумажного графика объема мочи. График объема мочи представляет собой инструмент, используемый в клинической практике и клинических исследованиях для оценки функций мочеиспускания в течение 24-часового периода, и его считают полезным инструментом для исследования пациентов с

симптомами мочеиспускания. Объем мочи можно собирать в течение любых одних (1) из 7 описанных в дневнике суток до осмотра, и его следует регистрировать в течение ~24 часов, начинающихся от времени, когда пациент встает утром этого дня, и продолжающихся до времени, когда пациент встает утром следующего дня.

6.2.3 *Сообщенные пациентами исходы*

[0305] Пациенты заполняли бумажные опросники в центре в начале каждого необходимого осмотра в исследовании для оценки воспринимаемого пациентом облегчения симптома, доставляемого симптомом беспокойства и связанного с состоянием здоровья качества жизни при осмотрах в исследовании. Рекомендованные руководства для использования показателей сообщенных пациентами исходов можно обнаружить в «Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims», U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, December 2009, полное содержание которых приведено в качестве ссылки. Они включали следующие опросники:

[0306] 1. Пункты общего впечатления включают общее впечатление пациента о тяжести (PGI-тяжесть), общее впечатление пациента о контроле (PGI-контроль), общее впечатление пациента о частоте (PGI-частота), общее впечатление пациента о подтекании (PGI-подтекание) и общее впечатление пациента об изменении (PGI-изменение).

[0307] 2. Опросник для оценки симптомов гиперактивного мочевого пузыря (длинная форма OAB-q [OAB-q LF], результаты за 1-неделю) представляет собой заполняемый пациентом, специфический для заболевания опросник из 33 пунктов, который включает шкалу связанного с состоянием здоровья QoL (HRQL) (25 пунктов) и шкалу доставляемого симптомом беспокойства (8 пунктов). HRQL представляет собой мультидоменную концепцию, представляющую собой общее восприятие пациентом эффекта болезни и лечения на физические, психологические и социальные аспекты жизни. Заявление о статистическом и значимом улучшении HRQL означает: (1) что все домены HRQL, которые являются важными для интерпретации изменения того, как популяция из клинического исследования чувствует или функционирует, в результате целевого заболевания и его лечения, измерены; (2) что показано общее улучшение; и (3) что не показано уменьшения в каком-либо домене. В настоящем исследовании, шкала HRQL разделена на 4 подшкалы: совладания, беспокойства/тревоги, сна, и социального взаимодействия. Подшкала совладания (также обозначена как балл домена совладания) представляла собой вторичную конечную точку, с пунктами, оцененными в баллах от 1 (никогда) до 6 (все время), где более высокие баллы указывают на лучший QoL. Общий балл HRQL рассчитывают посредством суммирования индивидуальных баллов подшкалы HRQL. Пункты шкалы доставляемого симптомом беспокойства оценивают в баллах от 1 (совсем не) до 6 (очень сильно), где более высокие баллы доставляемого симптомом беспокойства указывают на большую тяжесть симптома. Инструмент разработан и подтвержден как у способных контролировать мочевой пузырь, так и у неспособных

контролировать мочевой пузырь пациентов с ОАВ, включающих как мужчин, так и женщин.

[0308] 3. Опросник для оценки нарушения работоспособности и повседневной деятельности-симптомов мочевыделительной системы (WPAI-US), версии 2,0, представляет собой опросник из 6 пунктов, оценивающий связанную с состоянием здоровья потерю работоспособности из-за симптомов мочевыделительной системы с 1-недельным периодом оценки.

[0309] 4. Опросник состояния здоровья EQ-5D представляет собой стандартизованный инструмент для использования в качестве показателя исхода состояния здоровья. Он является применимым для широкого диапазона состояний здоровья и видов лечения; он обеспечивает простой описательный профиль и однократное значение индекса для состояния здоровья.

6.2.4 Объем остаточной мочи после мочеиспускания

[0310] Риск острой задержки мочеиспускания или осложнений, связанный с увеличением объема остаточной мочи после мочеиспускания (PVR) доставляет опасения применительно к антимускариновой терапии, которая стимулирует расслабление гладких мышц посредством ингибирования индуцированного ацетилхолином сокращения гладких мышц. Если, во время сокращения, мочевой пузырь не может образовывать достаточное давление для преодоления сопротивления выходного отверстия уретры, либо из-за плохой сократительной способности сжимателя, либо из-за выраженной обструкции (наиболее обычно, из-за ВРН), может возникать в результате острая задержка мочеиспускания или неполное опустошение мочевого пузыря.

[0311] Объем мочи, который остается в мочевом пузыре после мочеиспускания (PVR), является объективным показателем, который может служить в качестве заместителя нарушенной способности к мочеиспусканию.

[0312] Анализ PVR проводили посредством ультразвука при осмотрах, указанных в расписании активности.

6.3 Сбор фармакокинетических образцов

[0313] Сбор РК образцов проводили в субпопуляции пациентов (приблизительно 30% от общей исследуемой популяции) в выбранных центрах для оценки эффекта демографических ковариаций посредством популяционного РК анализа.

6.4 Соображения безопасности

[0314] Оценки безопасности в исследовании включали неблагоприятные события, физические обследования, жизненно важные показатели (и массу) и клинические лабораторные тесты

[0315] Неблагоприятное событие представляет собой любое нежелательное медицинское явление у пациента или пациента в клиническом исследовании, ассоциированное по времени с использованием медицинского продукта, независимо от того, считают ли или нет его связанным с медицинским продуктом.

[0316] Неблагоприятное событие может, таким образом представлять собой любой неблагоприятный и нежелательный признак (включающий аномальное лабораторное обнаружение), симптом или заболевание (новые или обострившиеся), ассоциированные по времени с использованием медицинского продукта или указанной в протоколе процедурой, независимо от того, считают ли или нет их связанными с медицинским продуктом или указанной в протоколе процедурой.

[0317] События, соответствующие определению неблагоприятного события, включали:

[0318] 1. Ухудшение, исключая незначительные колебания, характера, тяжести, частоты или длительности предсуществующего состояния;

[0319] 2. Новое состояние, детектированное или диагностированное после введения исследуемого продукта, даже хотя оно могло присутствовать до начала исследования;

[0320] 3. Ранение или несчастные случаи: если известно, что медицинское состояние вызвало ранение или несчастный случай, медицинское состояние и несчастный случай следует регистрировать как 2 отдельных медицинских события (например, для падения, вторичного по отношению к головокружению, как «головокружение», так и «падение» следует регистрировать отдельно);

[0321] 4. Исследовательская аномалия (например, лабораторный параметр, жизненно важный показатель, ЭКГ), только если исследователь считает аномалию клинически значимой, на основании по меньшей мере одного из следующих критериев:

- a. Индуцирует клинические признаки или симптомы;
- b. Требует активного вмешательства;
- c. Требует прерывания или прекращения исследуемого лечения.

[0322] 5. Признаки, симптомы или клинические последствия подозреваемого взаимодействия.

[0323] 6. Признаки, симптомы, или клинические последствия подозреваемой передозировки либо исследуемого продукта, либо сопутствующего лекарственного средства.

[0324] Исследователь или персонал центра являлся ответственным за детекцию, документацию и регистрацию событий, соответствующих определению неблагоприятного события или серьезного неблагоприятного события.

[0325] Представляющие клинический интерес неблагоприятные события для этого исследования включали:

[0326] 1. Потенциальные серьезные нежелательные кардиологические и цереброваскулярные события (МАССЕ), которые признаны независимой внешней клинической экспертной комиссией (САС) в следующих категориях, в соответствии с определениями в кодексе САС:

- Смерть или любое событие с летальным исходом
- Инфаркт миокарда/Сердечный приступ
- Острое нарушение мозгового кровообращения/Инсульт

Госпитализация из-за нестабильной стенокардии/Боль в груди

Госпитализация из-за сердечной недостаточности

Коронарная реваскуляризация/Ангиопластика/Стент

[0327] 2. Гипертензия:

Неблагоприятное событие гипертензии регистрировали и учитывали как АЕСИ следующим образом:

Для пациентов без гипертензии (среднее SBP <140 мм рт.ст., DBP <90 мм рт.ст.) в исходной точке, при двух последовательных осмотрах, среднее из трех измерений систолического кровяного давления (SBP) ≥ 140 мм рт.ст. или диастолического кровяного давления (DBP) ≥ 90 мм рт.ст. (или оба); при 2 последовательных осмотрах у пациентов, которые не являлись гипертензивными в исходной точке; или, для пациентов с гипертензией в исходной точке, увеличение, по сравнению с исходной точкой при 2 последовательных осмотрах, среднего из трех SBP на ≥ 20 мм рт.ст. или DBP на ≥ 10 мм рт.ст.;

Начало введения или увеличение дозы лекарственного средства для лечения гипертензии у любого пациента.

[0328] 3. Неблагоприятные события, согласующиеся с ортостатической гипотензией, как подтверждено по ортостатическим жизненно важным показателям.

[0329] 4. Неблагоприятные события, позволяющие предполагать цистит или инфекцию мочевыводящих путей.

[0330] 5. Повышенное лабораторное значение AST или ALT, требующее, чтобы введение исследуемого лекарственного средства было временно приостановлено или постоянно прекращено.

6.5 Статистические анализы

[0331] Конечные точки эффективности, безопасности и поисковые конечные точки, которые оценивали для различий внутри вида лечения и/или между видами лечения, перечислены ниже.

[0332] При описании представляющих интерес переменных эффективности ниже, описания были ограничены представляющей интерес первичной временной точкой на неделе 12 в исследовании. Однако, многие переменные измеряли в дополнительных временных точках, и анализировали в других временных точках.

[0333] Совместные первичные конечные точки эффективности представляли собой:

[0334] 1. Изменение от исходного (CFB) на неделе 12 среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у всех пациентов с ОАВ;

[0335] 2. CFB на неделе 12 среднего количества эпизодов UII за 24 часа у пациентов с мокрой формой ОАВ.

[0336] Для целей этого исследования, количество мочеиспусканий определяли как количество раз, когда пациент осуществлял мочеиспускание в туалете, как указано в дневнике мочеиспускания пациента. Средние ежедневные мочеиспускания рассчитывали с использованием ежедневных записей в дневнике мочеиспускания пациента, который

заполняли в течение 7 суток перед каждым осмотром в исследовании. Среднее ежесуточное количество мочеиспусканий рассчитывали как общее количество мочеиспусканий, произошедших в полные описанные в дневнике сутки, деленные на количество полных описанных в дневнике суток в дневнике мочеиспускания пациента. Полные описанные в дневнике сутки требуют подтверждения пациентом в дневнике мочеиспускания пациента, что все мочеиспускания и подтекания зарегистрированы для описанных в дневнике суток. Исходную точку определяли как среднее количество мочеиспусканий, происходящих на протяжении последних поддающихся оценки записей в дневнике до осмотра в исходной точке.

[0337] Количество эпизодов UII определяли как количество раз, когда пациент отмечал «неотложное» в качестве причины для случайного подтекания мочи. Среднее ежесуточное количество эпизодов UII для каждого осмотра в исследовании рассчитывали таким же способом как описано выше для конечной точки мочеиспускания. Конечную точку UII анализировали с использованием только пациентов с мокрой формой OAB.

[0338] Вторичные конечные точки эффективности представляли собой:

[0339] 1. CFB на неделе 12 среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию (необходимости помочиться немедленно) в течение 24 часов у всех пациентов с OAB

[0340] 2. Процент всех пациентов с OAB с 50% уменьшением от исходного эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию (необходимости помочиться немедленно) за 24 часа на неделе 12

[0341] 3. Процент пациентов с мокрой формой OAB с 75% уменьшением от исходного количества эпизодов UII за 24 часа на неделе 12

[0342] 4. CFB на неделе 4 среднего количества ежесуточных мочеиспусканий у всех пациентов с OAB

[0343] 5. CFB на неделе 4 среднего количества ежесуточных эпизодов UII у пациентов с мокрой формой OAB

[0344] 6. CFB на неделе 12 балла совладания из длинной формы опросника для оценки симптомов гиперактивного мочевого пузыря (OAB-q LF, 1-недельная оценка) у всех пациентов с OAB

[0345] 7. CFB до недели 2 среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у всех пациентов с OAB

[0346] 8. CFB до недели 2 среднего количества эпизодов UII за 24 часа у пациентов с мокрой формой OAB

[0347] 9. CFB на неделе 12 среднего количества эпизодов тотального недержания в течение 24 часов у пациентов с мокрой формой OAB

[0348] 10. CFB на неделе 12 среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у всех пациентов с OAB

[0349] Дополнительные вторичные конечные точки эффективности представляли собой:

[0350] 1. CFB на неделе 12 общего балла HRQL из OAB-q LF (1-недельная оценка) у всех пациентов с OAB

[0351] 2. CFB на неделе 12 балла доставляемого симптомом беспокойства из OAB-q-LF (1-недельная оценка) у всех пациентов с OAB

[0352] 3. Процент пациентов с мокрой формой OAB с нулем эпизодов UUI на неделе 12

[0353] 4. Процент всех пациентов с OAB с средним количеством мочеиспусканий < 8 за 24 часа на неделе 12

[0354] 5. Процент пациентов с мокрой формой OAB с 50% уменьшением от исходного эпизодов тотального недержания за 24 часа на неделе 12

[0355] 6. CFB на неделе 12 общих симптомов мочевого пузыря на основании PGI-тяжести у всех пациентов с OAB

[0356] 7. CFB на неделе 12 общего контроля над симптомами мочевого пузыря на основании PGI-контроль у всех пациентов с OAB

[0357] Поисковые конечные точки представляли собой:

[0358] 1. CFB процента сухих описанных в дневнике суток (нуль эпизодов UUI) на неделе 12 и неделе 4 у пациентов с мокрой формой OAB

[0359] 2. CFB процента сухих описанных в дневнике суток (нуль эпизоды тотального недержания) на неделе 12 у пациентов с мокрой формой OAB

[0360] 3. CFB, на неделе 12 и неделе 4, общего балла из опросника для оценки нарушения работоспособности и повседневной деятельности-симптомов мочевыделительной системы (WPAI-US) у всех пациентов с OAB

[0361] 4. CFB на неделе 12 баллов EQ-5D у всех пациентов с OAB

[0362] 5. Для всех пациентов с OAB с ≥ 1 NVU в исходной точке, CFB на неделе 12 среднего количества NVU за 24 часа

[0363] 6. CFB на неделе 12 общей частоты симптомов на основании PGI-частоты у всех пациентов с OAB

[0364] 7. CFB на неделе 12 общего связанного с неотложным позывом к мочеиспусканию подтекания среди симптомов мочевого пузыря на основании PGI-подтекания у всех пациентов с мокрой формой OAB

[0365] 8. Общее изменение симптомов мочевого пузыря на основании PGI-изменения у всех пациентов с OAB на неделе 12

[0366] 9. CFB на неделе 12 балла беспокойства из OAB-q LF (1-недельная оценка) у всех пациентов с OAB

[0367] 10. CFB на неделе 12 балла сна из OAB-q LF (1-недельная оценка) у всех пациентов с OAB

[0368] 11. CFB на неделе 12 балла социального взаимодействия из OAB-q LF (1-недельная оценка) у всех пациентов с OAB

[0369] 12. CFB на неделе 52 среднего количества ночных мочеиспусканий для всех пациентов

[0370] 13. CFB на неделе 52 среднего количества ночных мочеиспусканий для пациентов с ноктурией в исходной точке

6.6 Популяции для анализа

[0371] Популяция полной выборки для анализа (FAS) служила в качестве первичной популяции для анализа данных эффективности в этом исследовании. Поскольку конечные точки, связанные с недержанием, могут являться применимыми только к пациентам, которые соответствуют определению недержания при включении в исследование, являлось необходимым иметь отдельное определение FAS с дополнительным критерием для определения первичной популяции для анализа для конечных точек недержания.

[0372] Следующие популяции FAS были определены в исследовании:

[0373] 1. Полная выборка для анализа (FAS): все рандомизированные пациенты с ОАВ, принявшие по меньшей мере одну дозу лекарственного средства из двойного слепого исследования и имеющие по меньшей мере одно поддающееся оценке изменение от исходного измерения мочеиспускания.

[0374] 2. Полная выборка для анализа для недержания (FAS-I): все рандомизированные пациенты с мокрой формой ОАВ, принявшие по меньшей мере одну дозу лекарственного средства из двойного слепого исследования и имеющие по меньшей мере одно поддающееся оценке изменение от исходного измерения UUI.

[0375] Из популяции без нарушений протокола (PP) и популяции без нарушений протокола для недержания (PP-I) могут быть исключены пациенты из-за важных отклонений от протокола, которые могут значительно влиять на результаты первичных конечных точек эффективности. Вспомогательный анализ с использованием популяций без нарушений протокола можно проводить для совместных первичных и вторичных конечных точек эффективности.

[0376] Пациенты могут быть включены в группу лечения, в которую их рандомизировали, для анализа данных эффективности с использованием FAS и популяций без нарушений протокола.

[0377] Выборку для анализа безопасности (SAF) использовали для анализа данных безопасности в этом исследовании. SAF состояла из всех пациентов, которым вводили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства.

[0378] РК популяция включала всех субъектов в Выборке для анализа безопасности, которые подвергнуты отбору РК образцов плазмы и имеют поддающиеся оценке результаты РК анализов.

6.7 Статистические способы

[0379] Для анализа совместных первичных конечных точек (изменения от исходного среднего количества ежедневных мочеиспусканий на неделе 12 и изменения от исходного среднего количества ежедневных эпизодов неотложного недержания мочи на неделе 12, и коррекции каждого по плацебо), использовали смешанную модель для повторных измерений (MMRM) с ограниченной оценкой максимального правдоподобия. Эта модель осуществляет коррекцию на выбывание и учитывает тот факт, что измерения, полученные

для одного и того же пациента с течением времени, имеют тенденцию к корреляции с использованием всей доступной информации о пациентах в пределах одной и той же группы ковариаций для выведения оценки эффекта лечения для популяции без выбывания. Модель анализа для каждой конечной точки эффективности включает термины для лечения, осмотра, типа ОАВ (мокрый против сухого), пола (женщины против мужчин), региона (США против остального мира), балла в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра.

[0380] Первичные заключения выведены из различий для лечения для изменений от исходного, выведенных из моделей MMRM на неделе 12. В качестве части вторичных целей, Различия для лечения для каждого осмотра после исходной точки также выводили с использованием такой же модели MMRM. Оцененное различие для лечения для каждого осмотра отображали в обобщении статистического анализа вместе с 95% доверительным интервалом и ассоциированным значением p .

[0381] Неструктурированную ковариационную матрицу использовали для моделирования корреляции среди повторных измерений. Коррекцию Кенварда-Роджера использовали с ограниченным (или остаточным) максимальным правдоподобием (REML) для получения статистического заключения. При неудаче схождения неструктурированной ковариационной модели с используемым по умолчанию алгоритмом Ньютона-Рафсона, алгоритм оценки в баллах Фишера или другие подходящие способы можно использовать для получения исходных значений параметров ковариаций. Для редкого события, для которого ни одним из вышеуказанных способов не достигают сходимости, можно использовать структурированную ковариацию для моделирования корреляции среди повторных измерений.

[0382] Конечные точки эффективности изменение от исходного анализировали с использованием такой же модели MMRM, описанной для совместных первичных конечных точек.

[0383] Анализ конечных точек эффективности доли пациентов с по меньшей мере 75% уменьшением среднего количества ежесуточных эпизодов UII на неделе 12 и доли пациентов с 50% уменьшением среднего количества ежесуточных эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию на неделе 12 проводили с использованием оценки критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля. Отсутствующие на неделе 12 данные анализировали с использованием множественной подстановки. Оцененное различие доли отвечающих и 95% доверительный интервал для различия рассчитывали с использованием оценки критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированной по типу ОАВ (мокрый против сухого) и полу (женщины против мужчин), с весами, предложенными Гринландом и Робинсом.

[0384] Такие же статистические способы, которые использовали для анализа совместных первичных и вторичных конечных точек эффективности, использовали для исследовательских анализов. Исследовательские анализы отвечающих проводили с

использованием такой же модели Кохрана-Мантеля-Гензеля, как описано выше для вторичных конечных точек.

[0385] Анализы безопасности проводили с использованием SAF и обобщали по группам лечения, как подвергали лечению. Период для вызванных лечением событий определяют как период времени от даты первой дозы в двойном слепом исследовании лечения до 28 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства, или даты начала использования другого исследуемого средства или хирургического вмешательства, или регистрации в расширенном исследовании, в зависимости от того, что наступит ранее. Безопасность оценивали посредством обобщений неблагоприятных событий, частоты случаев прекращения лечения из-за неблагоприятных событий и клинических лабораторных оценок.

6.8 Анализы подгрупп и эффекта факторов исходной точки

[0386] Для определения того, являлся ли эффект лечения согласованным среди различных подгрупп, проводили оценку эффекта лечения между группам (с номинальным 95% доверительным интервалом [CI]) для первичной конечной точки и наносили на график внутри каждой категории следующих классификационных переменных:

1. Регион (США против остального мира)
2. Категория возраста (< 40 , $\geq 40 - < 55$, $\geq 55 - < 65$, $\geq 65-75$, ≥ 75 лет)
3. Категория возраста (< 65 , ≥ 65 лет)
4. Раса (европеоиды против других)
5. Пол (женщины против мужчины)
6. Предшествующая терапия ОАВ (наивные против не наивных)
7. Тип ОАВ (мокрая форма ОАВ против сухой формы ОАВ)

[0387] Для каждой подгруппы, осуществляли подбор первичной модели MMRM, включающей зависимость эффекта лечения от наименования подгруппы, и представляли результаты для модели. Согласованность эффекта лечения оценивали описательно посредством сводной статистики по категориям для классификационных переменных, перечисленных выше.

6.9 Данные и результаты клинического исследования

[0388] Демографические характеристики пациентов в этом исследовании показаны в таблице 13, и группировка субъектов показана в таблице 14.

Таблица 13. Демографические характеристики пациентов

	Плацебо (N=520)	Вибегрон (N=526)	Толтеродин (N=417)
Средний возраст, лет (SD)	59,9 (13,33)	60,8 (13,30)	59,8 (13,19)
Субъекты ≥ 65 лет, n (%)	220 (42,3)	242 (46,0)	166 (39,8)
Субъекты ≥ 75 лет,	57 (11,0)	75 (14,3)	47 (11,3)

n (%)			
Женщины, n (%)	445 (85,6)	449 (85,4)	352 (84,4)
Мужчины, n (%)	75 (14,4)	77 (14,6)	65 (15,6)
Раса, n (%)	406 (78,1%)	422 (80,2%)	317 (76,0%)
Европеоиды	79 (15,2%)	74 (14,1%)	69 (16,5%)
Негроиды/афроамериканцы	29 (5,6%)	27 (5,1%)	26 (6,2%)
Азиаты	3 (0,6%)	1 (0,2)	0
Американские индейцы или аборигены Аляски	3 (0,6%)	2 (0,4%)	5 (1,2%)
Другие			
Мокрая форма ОАВ, n (%)	405 (77,9)	403 (76,6)	319 (76,5)
(с недержанием)			
Сухая форма ОАВ, n (%)	115 (22,1)	123 (23,4)	98 (23,5)
(без недержания)			
Регион, n (%)	США: 463 (89,0) Не США: 57 (11,0)	США: 472 (89,7) Не США: 54 (10,3)	США: 376 (90,2) Не США: 41 (9,8)

Таблица 14. Группировка субъектов.

	Плацебо (N=540)	Вибегрон (N=547)	Толтеродин (N=431)
Рандомизированное, n (%)	540 (100,0)	547 (100,0)	431 (100,0)
Завершили 12 недель лечения, n (%)	486 (90,0)	502 (91,8)	385 (89,3)
Прекращение исследования, n (%) - из-за АЕ	54 (10,0) 6 (1,1)	45 (8,2) 8 (1,5)	46 (10,7) 13 (3,0)

[0389] Для вибегрона достигали совместных первичных конечных точек, показывающих статистически значимое уменьшение ежесуточного мочеиспускания и ежесуточного неотложного недержания мочи (UUI), по сравнению с плацебо ($p < 0,001$ и $P < 0,0001$, соответственно). Результаты для совместной первичной эффективности показаны в таблицах 15 и 16. На фигурах 4 и 5 показано, что для вибегрона достигали статистически значимого начала действия через две недели для уменьшения UUI и мочеиспускания, соответственно, и преимущество сохранялось до недели 12.

Таблица 15. Изменение от исходного среднего ежесуточного количества эпизодов UUI (CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних на неделе 12)

Неотложное недержание мочи	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (SD, n)	3,49 (3,1, n=405)	3,43 (2,9, n=403)	3,42 (2,6, n=319)
Неделя 2, n Среднее (SD)	391 2,69 (2,931)	390 2,03 (2,492)	310 2,24 (2,296)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	391 -0,8 -1,0 - -0,5	390 -1,4 -1,6 - -1,2	310 -1,2 -1,5 - -0,9
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,6 (-0,9 - -0,4) <0,0001	-0,4 (-0,7 - -0,2) <0,001
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (n)	3,49 (n=405)	3,43 (n=403)	3,42 (n=319)
Неделя 4, n Среднее (SD)	364 2,50 (2,925)	381 1,77 (2,494)	292 2,06 (2,287)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	364 -1,0 -1,3 - -0,8	381 -1,7 -2,0 - -1,5	292 -1,4 -1,6 - -1,1
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,7 -0,9 - -0,5 <0,0001	-0,4 -0,6 - -0,1 0,0053
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (SD, n)	3,49 (3,1, n=405)	3,43 (2,9, n=403)	3,42 (2,6, n=319)

Неделя 8, n Среднее (SD)	380 2,22 (2,584)	389 1,65 (2,683)	295 1,74 (2,267)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	380 -1,2 -1,5 - -1,0	389 -1,8 -2,1 - -1,6	295 -1,6 -1,9 - -1,4
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,6 -0,9 - -0,3 <0,0001	-0,4 -0,7 - -0,1 0,0033
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (SD, n)	3,49 (3,1, n=405)	3,43 (2,9, n=403)	3,42 (2,6, n=319)
Неделя 12, n Среднее (SD)	372 2,01 (2,478)	383 1,46 (2,446)	286 1,55 (2,040)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	372 -1,4 -1,7 - -1,2	383 -2,0 -2,3 - -1,8	286 -1,8 -2,1 - -1,5
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	-----	-0,6 (-0,9 - -0,3) <0,0001	-0,4 (-0,7 - -0,1) 0,0123

Таблица 16. изменение от исходного среднего ежесуточного количества мочеиспусканий (CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних на неделе 12)

Мочеиспускания	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (SD, n)	11,75 (4,0, n=520)	11,31 (3,4, n=526)	11,48 (3,2, n=417)
Неделя 2, n Среднее (SD)	499 10,99 (3,930)	508 10,18 (3,337)	406 10,40 (3,216)

Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	499 -0,3 -0,6-0,0	508 -0,8 -1,1 - -0,5	406 -0,6 -1,0 - -0,3
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,5 (-0,7 - -0,2) <0,001	-0,3 (-0,6 - -0,1) 0,0113
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (SD, n)	11,75 (4,0, n=520)	11,31 (3,4, n=526)	11,48 (3,2, n=417)
Неделя 4, n Среднее (SD)	469 10,77 (3,873)	497 9,84 (3,282)	380 10,10 (3,190)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	469 -0,5 -0,8 - -0,2	497 -1,1 -1,4 - -0,8	380 -0,9 -1,3 - -0,6
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,6 (-0,8 - -0,3) <0,0001	-0,4 (-0,7 - -0,2) 0,0015
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (SD, n)	11,75 (4,0, n=520)	11,31 (3,4, n=526)	11,48 (3,2, n=417)
Неделя 8, n Среднее (SD)	486 10,32 (3,595)	504 9,53 (3,342)	390 9,80 (3,317)
изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	486 -0,9 -1,2 - -0,5	504 -1,4 -1,8 - -1,1	390 -1,2 -1,6 - -0,9
Активное вещество - Плацебо	----	-0,6 -0,9 - -0,3 <0,0001	-0,4 -0,7 - -0,1 0,0141

Различие LS средних (95% CI) Значение p			
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, Среднее (SD, n)	11,75 (4,0, n=520)	11,31 (3,4, n=526)	11,48 (3,2, n=417)
Неделя 12, n Среднее (SD)	475 10,05 (3,336)	492 9,32 (3,482)	378 9,58 (3,298)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	475 -1,3 -1,6 - -1,0	492 -1,8 -2,1 - -1,5	378 -1,6 -1,9 - -1,3
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	-----	-0,5 (-0,8 - -0,2) <0,001	-0,3 (-0,6-0,1) 0,0988

[0390] Изменения ежесуточного неотложного недержания мочи (UUI) в нескольких подгруппах показаны в таблицах 17-21.

Таблица 17. UUI: общие и по подгруппам (изменение от исходного LS среднего на неделе 12 (коррекция по плацебо))

Подгруппа	Вибегрон LS среднее (95% CI)	n	Толтеродин LS среднее (95% CI)	n
Общая	-0,6 (-0,9 - -0,3)	383	-0,4 (-0,7 - -0,1)	286
Регион: США	-0,5 (-0,8 - -0,2)	330	-0,3 (-0,7-0,0)	253
Регион: не США	-1,1 (-1,8 - -0,3)	53	-0,6 (-1,5-0,2)	33
Возраст < 65 лет	-0,5 (-0,9 - -0,1)	200	-0,2 (-0,6-0,2)	170
Возраст ≥ 65 лет	-0,8 (-1,2 - -0,3)	183	-0,6 (-1,1 - -0,1)	116
Возраст ≥75 лет ¹	-1,6 (-2,4 - -0,8)	56	-1,6 (-2,5 - -0,7)	30
Европеоиды	-0,8 (-1,1 - -0,4)	308	-0,5 (-0,8 - -0,2)	228
Не европеоиды	0,0 (-0,6-0,7)	75	0,1 (-0,6-0,7)	58
Женщины	-0,7 (-1,0 - -0,4)	341	-0,4 (-0,7 - -0,1)	253
Мужчины	-0,1 (-0,9-0,8)	42	-0,5 (-1,4-0,4)	33

¹ Апостериорный анализ

[0391] Неожиданно, для женщин показано большее уменьшение количества эпизодов UUI, чем для мужчин.

Таблица 18. UUI: Общее и по подгруппам (CFB LS среднего на неделе 12 (95% CI))

Подгруппа	Плацебо Среднее (95% CI)	n	Вибегрон Среднее (95% CI)	n	Толтеродин Среднее (95% CI)	n
Общая	-1,4 (-1,7 - -1,2)	372	-2,0 (-2,3 - -1,8)	383	-1,8 (-2,1 - -1,5)	286
Регион: США	-1,4 (-1,6 - -1,2)	321	-1,9 (-2,2 - -1,7)	330	-1,7 (-2,0 - -1,5)	253
Регион: не США	-1,4 (-1,9 - -0,8)	51	-2,4 (-3,0 - -1,9)	53	-2,0 (-2,7 - -1,3)	33
Возраст < 65 лет	-1,5 (-1,9 - -1,2)	214	-2,0 (-2,4 - -1,7)	200	-1,8 (-2,1 - -1,4)	170
Возраст ≥ 65 лет	-1,2 (-1,6 - -0,9)	158	-2,0 (-2,3 - -1,7)	183	-1,8 (-2,2 - -1,4)	116
Возраст ≥ 75 лет ¹	-0,4 (-1,0-0,2)	40	-2,0 (-2,6 - -1,5)	56	-2,0 (2,7 - -1,3)	30
Европеоиды	-1,4 (-1,7 - -1,1)	303	-2,2 (-2,4 - -1,9)	308	-1,9 (-2,2 - -1,6)	228
Не европеоиды	-1,4 (-1,8 - -0,9)	69	-1,3 (-1,8 - -0,8)	75	-1,3 (-1,8 - -0,8)	58
Женщины	-1,4 (-1,6 - -1,2)	334	-2,1 (-2,3 - -1,8)	341	-1,8 (-2,0 - -1,5)	253
Мужчины	-1,6 (-2,2 - -0,9)	38	-1,6 (-2,2 - -1,0)	42	-2,0 (-2,7 - -1,3)	33

Для анализа подгрупп, ковариации в модели включают регион, номер осмотра в исследовании, пол, количество эпизодов UII в исходной точке, эффект лечения в зависимости от пола, эффект лечения в зависимости от номера осмотра в исследовании и эффект лечения в зависимости от номера осмотра в исследовании, с учетом пола.

¹ Апостериорный анализ

Таблица 19. UII: общее и по подгруппам (описательная статистика: CFB средних (Q1, Q3) на неделе 12

Подгруппа	Плацебо Среднее (Q1,Q3)	n	Вибегрон Среднее (Q1,Q3)	n	Толтеродин Среднее (Q1,Q3)	n
Общая	-1,46 (-2,21 - -0,29)	372	-2,01 (-3,00 - -0,60)	383	-1,75 (-2,43 - -0,71)	286
Регион: США	-1,41 (-2,14 - -0,29)	321	-1,92 (-3,00 - -0,50)	330	-1,69 (-2,43 - -0,70)	253
Регион: не США	-1,74 (-2,83 - -0,14)	51	-2,60 (-3,17 - -1,00)	53	-2,26 (-2,81 - -0,88)	33

Возраст < 65 лет	-1,64 (-2,43 - -0,43)	214	-2,08 (-3,06 - -0,71)	200	-1,72 (-2,43 - -0,72)	170
Возраст ≥ 65 лет	-1,20 (-2,00 - -0,14)	158	-1,94 (-3,00 - -0,57)	183	-1,80 (-2,50 - -0,59)	116
Европеоиды	-1,39 (-2,17 - -0,29)	303	-2,23 (-3,32 - -0,86)	308	-1,92 (-2,64 - -0,88)	228
Не европеоиды	-1,75 (-2,27 - -0,16)	69	-1,14 (-1,71-0,14)	75	-1,11 (-2,14-0,14)	58
Женщины	-1,44 (-2,25 - -0,29)	334	-2,10 (-3,00 - -0,71)	341	-1,71 (-2,43 - -0,61)	253
Мужчины	-1,14 (-2,09 - -0,43)	38	-1,35 (-1,86 - -0,17)	42	-2,08 (-2,43 - -1,00)	33

Таблица 20. UUI: Европеоиды против не европеоидов (описательная статистика)

Подгруппа	Осмотр	Плацебо	n	Вибегрон	n	Толтеродин	n
Общая	Среднее (SD) в исходной точке	3,49 (3,053)	405	3,43 (2,894)	403	3,42 (2,592)	319
	CFB средних на неделе 12 (SD)	-1,46 (2,379)	372	-2,01 (2,495)	383	-1,75 (2,304)	286
Европеоиды	Среднее (SD) в исходной точке Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	3,36 (2,713) 2,43 (1,57-4,29) (0,1-17,4)	325	3,59 (2,972) 2,82 (1,60-4,57) (0,1-27,9)	322	3,46 (2,609) 2,50 (1,71-4,57) (0,3-17,0)	254
	CFB средних на неделе 12 (SD) Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	-1,39 (2,066) -1,17 (-2,17 - -0,29) (-14,0-6,4)	303	-2,23 (2,473) -1,78 (-3,32 - -0,86) (-14,0-5,1)	308	-1,92 (2,358) -1,57 (-2,64 - -0,88) (-11,4-8,9)	228

Не европеоиды	Среднее (SD) в исходной точке Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	4,01 (4,141) 2,57 (1,69-4,86) (0,0-23,7)	80	2,81 (2,482) 2,00 (1,33, 3,43) (0,0-16,1)	81	3,28 (2,539) 2,29 (1,57-4,00) (0,0, 11,6)	65
	CFB средних на неделе 12 (SD) Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	-1,75 (3,438) -1,14 (-2,27 - -0,16) (-19,0-3,4)	69	-1,14 (2,411) -1,00 (-1,71-0,14) (-13,1-4,7)	75	-1,11 (1,968) -1,00 (-2,14-0,14) (-7,1-4,0)	58

Таблица 21. UUI: Дополнительное распределение по расе (описательная статистика)

Подгруппа	Осмотр	Плацебо	n	Вибегрон	n	Толтеродин	n
Европеоиды	Среднее (SD) в исходной точке Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	3,36 (2,713) 2,43 (1,57-4,29) (0,1-17,4)	325	3,59 (2,972) 2,82 (1,60-4,57) (0,1-27,9)	322	3,46 (2,609) 2,50 (1,71-4,57) (0,3-17,0)	254
	CFB средних на неделе 12 (SD) Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	-1,39 (2,066) -1,17 (-2,17 - - 0,29) (-14,0-6,4)	303	-2,23 (2,473) -1,78 (-3,32 - -0,86) (-14,0-5,1)	308	-1,92 (2,358) -1,57 (-2,64 - -0,88) (-11,4-8,9)	228
Афроамериканцы	Среднее (SD) в исходной точке Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	4,46 (4,507) 2,75 (1,67-5,88) (0,0-23,7)	59	3,40 (2,707) 2,71 (1,59-3,95) (0,7-16,1)	56	3,61 (2,506) 3,05 (1,77-4,88) (0,0-11,6)	48
	CFB средних на неделе 12 (SD) Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	-2,42 (3,772) -1,48 (-3,00 - - 0,57) (-19,0-2,5)	48	-1,61 (2,680) -1,26 (-1,84 - -0,64) (-13,1-4,7)	52	-1,42 (2,141) -1,43 (-2,32-0,14) (-7,1-4,0)	43
Азиаты	Среднее (SD) в исходной точке Медиана (Q1, Q3) (мин., макс.)	2,00 (0,911) 2,14 (2,00-2,57) (0,1-3,1)	17	1,43 (1,041) 1,17 (0,57-2,00) (0,0-4,0)	24	2,12 (2,139) 1,86 (1,29-2,00) (0,0-9,1)	14
	CFB средних на неделе 12 (SD) Медиана	-0,28 (1,567) -0,43	17	-0,07 (1,081) 0,00 (-0,86-0,60)	23	-0,21 (1,015) -0,14 (-0,31-0,14)	13

	(Q1, Q3) (мин., макс.)	(-1,14 -, 0,86) (-2,9-3,4)		(-2,0-2,1)		(-2,3-1,9)	
--	---------------------------	----------------------------------	--	------------	--	------------	--

Таблица 22. UUI: Женщины против мужчин (описательная статистика)

Подгруппа	Осмотр	Плацебо	n	Вибегрон	n	Толтеродин	n
Общая	Среднее в исходной точке	3,49	405	3,43	403	3,42	319
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,46 (-2,21-0,29)	372	-2,01 (-3,00 - -0,60)	383	-1,75 (-2,43 - -0,71)	286
Женщины	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	3,50 (1,57-4,50)	364	3,50 (1,67-4,43)	361	3,41 (1,71-4,49)	284
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,44 (-2,25 - -0,29)	334	-2,10 (-3,00 - -0,71)	341	-1,71 (-2,43 - -0,61)	253
Мужчины	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	3,38 (1,29-4,38)	41	2,81 (1,14-3,71)	42	3,49 (1,86-5,29)	35
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,57 (-2,09 - -0,43)	38	-1,35 (-1,86 - -0,17)	42	-2,08 (-2,43 - -1,00)	33

[0392] Изменения ежесуточного неотложного недержания мочи (UUI) у субъектов с/без ВРН, субъектов с/без предшествующего использования (АСН) и субъектов с/без предшествующего использования агониста бета-3 (В3) показаны в таблице 23. Субъекты, использовавшие либо АСН, либо агонист В3 в пределах последних 12 месяцев, имели большее уменьшение UUI после приема вибегрона, чем субъекты, принимающие плацебо.

Таблица 23. UUI: общее и по подгруппам (описательная статистика: CFB средних (Q1, Q3) на неделе 12)

Подгруппа	Плацебо Среднее (Q1,Q3)	n	Вибегрон Среднее (Q1,Q3)	n	Толтеродин Среднее (Q1,Q3)	n
Общая	-1,46 (-0,21 - -0,29)	372	-2,01 (-3,00 - -0,60)	383	-1,75 (-2,43 - -0,71)	286

Мужчины с ВРН	-1,05 (-1,29 - -0,71)	8	-1,09 (-1,57 - -0,08)	16	-2,15 (-2,71 - -1,36)	9
Мужчины без ВРН	-1,71 (-2,71 - -0,43)	30	-1,51 (-2,25 - -0,33)	26	-2,05 (-2,29 - -0,93)	24
Предшествующее использование АСН за последние 12 мес.	-0,83 (-1,77 - -0,08)	68	-1,46 (-2,62 - -0,50)	64	-0,98 (-1,86-0,14)	39
Отсутствие предшествующего использования АСН за последние 12 мес.	-1,60 (-2,29 - -0,41)	304	-2,12 (-3,13 - -0,73)	319	-1,88 (-2,71 - -0,80)	247
Предшествующее использование агониста В3 за последние 12 мес.	-0,31 (-1,00-0,86)	21	-1,64 (-3,43-0,00)	14	-0,65 (-1,43-0,31)	18
Отсутствие предшествующего использования агониста В3 за последние 12 мес.	-1,52 (-2,27 - -0,33)	351	-2,03 (-3,00 - -0,71)	369	-1,83 (-2,57 - -0,74)	268

[0393] Как показано в таблице 23, среднее количество эпизодов UII за 24-часовой период для субъектов с предшествующим использованием АСН уменьшено приблизительно в 1,75 раз, по сравнению с уменьшением для субъектов, подвергнутых лечению с использованием плацебо, в то время как среднее количество эпизодов UII за 24-часовой период для субъектов с предшествующим использованием В3 составляет в между приблизительно 5 и приблизительно 6 раз больше уменьшения для субъектов, подвергнутых лечению с использованием плацебо.

[0394] В таблице 24 и на фигуре 19 показано Общее время до первого возникновения 75% уменьшения количества эпизодов UII. В таблице 25 показаны оценки на неделях 2, 4, 8 и 12 времени до первого возникновения 75% уменьшения количества эпизодов UII, и в таблице 26 показан анализ отвечающих на 75% для UII до недели 12, категоризованный по тяжести UII в исходной точке.

Таблица 24. Время до первого возникновения 75% уменьшения количества эпизодов UII (общее)

Статистика	Плацебо (N=405)	Вибегрон (N=403)	Толтеродин (N=319)
Общее время до первого 75% уменьшения количества эпизодов UII (неделя)			
n	405	403	319

События/цензурированны е	179/226	239/164	166/153
Медиана (95% CI)	12,7 (12,1 - NE)	8,4 (8,1-12,1)	12,1 (8,6-12,3)
25 ^й процентиль, 75 ^й процентиль	4,1, 14,3	3,9, 13,1	4,1, 14,2
мин., макс.	2,0, 16,4+	2,0, 15,6+	2,0, 16,0
Наблюдаемые мин., макс.	2,0, 14,3	2,0, 14,1	2,0, 16,0
Вибегрон/толтеродин, по сравнению с плацебо, с использованием пропорциональных рисков [1]			
Отношение рисков		1,470	1,276
95% CI		1,211-1,784	1,033-1,577
Значение p		<0,0001	0,0238
Вибегрон/толтеродин, по сравнению с плацебо, с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия [2]			
Значение p		<0,0001	<0,0095

Примечание: NE=Не поддается оценке; Субъектов цензурировали при последнем осмотре при отслеживании.

[1] Модель Кокса включает пол в качестве ковариации. Оценка отношения рисков > 1 показывает, что больше подвергнутых лечению субъектов достигают 75% уменьшения, чем для плацебо.

[2] Стратифицированный логарифмический ранговый критерий включает пол в качестве ковариации.

Таблица 25. Время до первого возникновения 75% уменьшения количества эпизодов UII (оценки на неделях 2, 4, 8 и 12)

Статистика	Плацебо (N=405)	Вибегрон (N=403)	Толтеродин (N=319)
Неделя 2			
События/цензурированны е	66/339	98/305	60/259

Оцененная встречаемость субъектов с 75% уменьшением от исходного	16,3	24,3	18,8
95% CI	13,0-20,3	20,4-28,8	14,9-23,5
Неделя 4			
События/цензурированные	74/331	107/296	66/253
Оцененная встречаемость субъектов с 75% уменьшением от исходного	18,3	26,6	20,7
95% CI	14,9-22,5	22,5-31,1	16,7-25,6
Неделя 8			
События/цензурированные	112/293	166/237	107/212
Оцененная встречаемость субъектов с 75% уменьшением от исходного	28,0	41,3	34,3
95% CI	23,9-32,7	36,7-46,3	29,3-39,9
Неделя 12			
События/цензурированные	165/240	210/193	140/179
Оцененная встречаемость субъектов с 75% уменьшением от исходного	42,2	52,7	45,7
95% CI	37,5-47,3	47,9-57,7	40,3-51,5

Таблица 26. Анализ отвечающих на 75% для UUI по тяжести UUI в исходной точке (до недели 12)

Статистика	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
	(N=239)	(N=223)	(N=187)
Количество UUI в исходной точке <3			

Пациенты с по меньшей мере 75% уменьшением UUI от исходного до недели 12			
Некорректированное n (%)	104 (43,5)	112 (50,2)	98 (52,4)
Корректированное n (%)	92 (38,4)	101 (45,5)	91 (48,4)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	-----	7,1 -2,2-16,4 0,1359	10,1 0,4-19,7 0,0411
	(N=166)	(N=180)	(N=132)
Количество UUI в исходной точке ≥ 3			
Пациенты с по меньшей мере 75% уменьшением UUI от исходного до недели 12			
Некорректированное n (%)	45 (27,1)	99 (55,0)	54 (40,9)
Корректированное n (%)	42 (25,0)	98 (54,4)	44 (33,7)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	----	29,4 19,6-39,2 <0,0001	8,4 -2,5-19,3 0,1307

[1] Различия долей и соответствующий CI, и значение p рассчитывали с использованием оценки критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированной по полу (женщины против мужчин), с весами, предложенными Гринландом и Робинсом. - МП использовали для подстановки значений, отсутствующих по любой причине для анализируемых недель. - Представленные частоты и знаменатель, использованные для процентов, основаны на пациентах в FAS-I, категории UUI в исходной точке и рандомизированного лечения.

[0395] В таблице 27 показано общее время до первого возникновения 100% уменьшения для UUI. В таблице 28 показано оцененное время на неделях 2, 4, 8 и 12 до первого возникновения 100% уменьшения количества эпизодов UUI, и в таблице 29 показан анализ отвечающих на 100% для UUI на неделе 12, категоризованный по тяжести UUI в исходной точке.

Таблица 27. Время до первого возникновения 100% уменьшения количества эпизодов UUI (общее)

Статистика	Плацебо (N=405)	Вибегрон (N=403)	Толтеродин (N=319)
------------	--------------------	---------------------	-----------------------

Общее время до первого 100% уменьшения количества эпизодов UUI (недель)			
n	405	403	319
События/цензурированные	108/297	146/257	93/226
Медиана (95% CI)	14,3 (14,3 - NE)	13,3 (12,9 - NE)	13,1 (12,7-16,0)
25 ^й процентиль, 75 ^й процентиль	12,1, NE	8,1, NE	12,1, 16,0
мин., макс.	2,0, 16,4+	2,0, 15,6+	2,0, 16,0
Наблюдаемые мин., макс.	2,0, 14,3	2,0, 14,1	2,0, 16,0
Вибегрон/толтеродин, по сравнению с плацебо, с использованием пропорциональных рисков [1]			
Отношение рисков		1,392	1,141
95% CI		1,085-1,785	0,864-1,505
Значение p		0,0093	0,3521
Вибегрон/толтеродин, по сравнению с плацебо, с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия [2]			
Значение p		0,0081	0,2531

Примечание: NE=Не поддается оценке; Субъектов цензурировали при последнем осмотре при отслеживании.

[1] Модель Кокса включает пол в качестве ковариации. Оценка отношения рисков > 1 показывает, что больше подвергнутых лечению субъектов достигают 100% уменьшения, чем для плацебо.

[2] Стратифицированный логарифмический ранговый критерий включает пол в качестве ковариации.

Таблица 28. Время до первого возникновения 100% уменьшения количества эпизодов UUI (оценки на неделях 2, 4, 8 и 12)

Статистика	Плацебо (N=405)	Вибегрон (N=403)	Толтеродин (N=319)
Неделя 2			
События/цензурированные	25/380	30/373	18/301
Оцененная встречаемость субъектов с 100% уменьшением от исходного	6,2	7,4	5,6
95% CI	4,2-9,0	5,3-10,5	3,6-8,8
Неделя 4			
События/цензурированные	27/378	37/366	24/295
Оцененная встречаемость субъектов с 100% уменьшением от исходного	6,7	9,2	7,6
95% CI	4,6-9,6	6,7-12,4	5,1-11,1
Неделя 8			
События/цензурированные	56/349	86/317	49/270
Оцененная встречаемость субъектов с 100% уменьшением от исходного	14,1	21,4	15,8
95% CI	11,0-17,9	17,7-25,8	12,2-20,3
Неделя 12			
События/цензурированные	92/313	119/284	74/245
Оцененная встречаемость субъектов с 100% уменьшением от исходного	23,7	30,0	24,4

95% CI	19,8-28,3	25,7-34,8	20,0-29,7
--------	-----------	-----------	-----------

Таблица 29. Анализ отвечающих на 100% для UUI по тяжести UUI в исходной точке (до недели 12)

Статистика	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
	(N=239)	(N=223)	(N=187)
Количество UUI в исходной точке <3			
Пациенты с 100% уменьшением UUI от исходного до недели 12			
Некорректированное n (%)	78 (32,6)	79 (35,4)	62 (33,2)
Корректированное n (%)	66 (27,5)	68 (30,4)	54 (29,0)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	-----	2,8 -5,7-11,3 0,5215	1,5 -7,3-10,2 0,7443
	(N=166)	(N=180)	(N=132)
Количество UUI в исходной точке ≥ 3			
Пациенты с 100% уменьшением UUI от исходного до недели 12			
Некорректированное n (%)	13 (7,8)	37 (20,6)	23 (17,4)
Корректированное n (%)	11 (6,9)	34 (19,1)	13 (9,6)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	----	12,3 5,3-19,2 0,0005	2,6 -4,0-9,2 0,4448

[1] Различие доли и соответствующий CI, и значение p рассчитывали с использованием оценки критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированной по полу (женщины против мужчин), с весами, предложенными Гринландом и Робинсом. - MI использовали для подстановки значений, отсутствующих по любой причине для анализируемых недель. - Представленные частоты и знаменатель, использованные для процентов, основаны на пациентах в FAS-I, категории UUI в исходной точке и рандомизированном лечении.

[0396] В таблице 30 и на фигуре 20 показано общее время до первого возникновения 50% уменьшения количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию. В таблице 31 показаны оценки на неделе 2, 4, 8 и 12 времени до первого возникновения 50% уменьшения количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию.

Таблица 30. Время до первого возникновения 50% уменьшения количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию (общее)

Статистика	Плацебо (N=520)	Вибегрон (N=526)	Толтеродин (N=417)
Общее время до первого 50% уменьшения количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию (недель)			
n	520	526	417
События/цензурированные	200/320	256/270	187/230
Медиана (95% CI)	13,1 (12,7 - NE)	12,3 (12,1-12,6)	12,6 (12,3-12,9)
25 ^й процентиль, 50 ^й процентиль	8,1, 13,1	4,1, 12,3	4,3, 12,6
мин., макс.	2,0, 16,4+	2,0, 15,6+	2,0, 16,0+
Наблюдаемые мин., макс.	2,0, 13,1	2,0, 15,1	2,0, 15,1
Вибегрон/толтеродин, по сравнению с плацебо, с использованием пропорциональных рисков [1]			
Отношение рисков		1,333	1,225
95% CI		1,108-1,604	1,004-1,496
Значение p		0,0023	0,0457
Вибегрон/толтеродин, по сравнению с плацебо, с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия [2]			

Значение p		0,0015	0,0276
------------	--	--------	--------

Примечание: NE=Не поддается оценке; Субъектов цензурировали при последнем осмотре при отслеживании.

[1] Модель Кокса включает пол в качестве ковариации. Оценка отношения рисков > 1 показывает, что больше подвергнутых лечению субъектов достигают 50% уменьшения, чем для плацебо.

[2] Стратифицированный логарифмический ранговый критерий включает пол в качестве ковариации.

Таблица 31. Время до первого возникновения 50% уменьшения количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию (оценки на неделях 2, 4, 8 и 12)

Статистика	Плацебо (N=520)	Вибегрон (N=526)	Толтеродин (N=417)
Неделя 2			
События/цензурированные	75/445	103/423	75/342
Оцененная встречаемость субъектов с 50% уменьшением от исходного	14,4	19,6	18,0
95% CI	11,7-17,7	16,4-23,2	14,6-22,0
Неделя 4			
События/цензурированные	83/437	111/415	81/336
Оцененная встречаемость субъектов с 50% уменьшением от исходного	16,0	21,1	19,4
95% CI	13,1-19,4	17,9-24,8	16,0-23,6
Неделя 8			
События/цензурированные	123/397	166/360	127/290
Оцененная встречаемость субъектов с 50% уменьшением от исходного	23,9	31,8	30,9

95% CI	20,5-27,9	27,9-35,9	26,7-35,6
Неделя 12			
События/цензурированные	177/343	225/301	164/253
Оцененная встречаемость субъектов с 50% уменьшением от исходного	35,3	43,8	40,5
95% CI	31,3-39,7	39,6-48,2	35,9-45,5

Примечание: NE=Не поддается оценке; Субъектов цензурировали при последнем осмотре при отслеживании.

[0397] Изменения ежесуточного мочеиспускания в нескольких подгруппах показаны в таблицах 32-38. Для субъектов в возрасте 65 лет или более, которым вводили вибегрон, показано статистически значимое уменьшение количества мочеиспусканий, по сравнению с субъектами в такой же группе возраста, которым вводили толтеродин.

Таблица 32. Мочеиспускания: общие и по подгруппам

Подгруппа	Вибегрон LS среднее (95% CI)	n	Толтеродин LS среднее (95% CI)	n
Общая	-0,5 (-0,8 - -0,2)	492	-0,3 (-0,6-0,1)	378
Регион: США	-0,5 (-0,8 - -0,2)	439	-0,3 (-0,7-0,0)	343
Регион: не США	-0,4 (-1,4-0,5)	53	0,4 (-0,6-1,4)	35
Возраст < 65 лет ¹	-0,2 (-0,6-0,2)	264	-0,2 (-0,6-0,2)	227
Возраст ≥ 65 лет	-0,9 (-1,3 - -0,4)	228	-0,3 (-0,8-0,2)	151
Возраст ≥75 лет ²	-1,0 (-1,8 - -0,1)	69	-0,4 (-1,4-0,6)	41
Европеоиды	-0,5 (-0,8 - -0,2)	396	-0,3 (-0,7-0,0)	288
Не европеоиды	-0,5 (-1,2-0,1)	96	-0,1 (-0,8-0,6)	90
Женщины	-0,5 (-0,8 - -0,2)	417	-0,3 (-0,7-0,0)	318

Мужчины	-0,6 (-1,4-0,1)	75	0,1 (-0,7-0,9)	60
Тип ОАВ: мокрый	-0,5 (-0,8 - -0,1)	383	-0,3 (-0,6-0,1)	286
Тип ОАВ: сухой	-0,7 (-1,4 - -0,1)	109	-0,3 (-1,0-0,3)	92

¹ Зависимость эффекта лечения от категории возраста является статистически значимой. Никакие другие ковариации не являются статистически значимыми в качестве главного эффекта или зависимости эффекта лечения от подгруппы. Примечание: n представляет количество субъектов на неделе 12 для каждой группы лечения.

² Апостериорный анализ

[0398] Неожиданно, субъекты в возрасте ≥ 65 лет имели большее уменьшение мочеиспускания, чем субъекты < 65 лет.

Таблица 33. Мочеиспускания: общие и по подгруппам (CFB LS среднего на неделе 12 (95% CI))

Подгруппа	Плацебо Среднее (95% CI)	n	Вибегрон Среднее (95% CI)	n	Толтеродин Среднее (95% Ci)	n
Общая	-1,3 (-1,6 - -1,0)	475	-1,8 (-2,1 - -1,5)	492	-1,6 (-1,9 - -1,3)	378
Регион: США	-1,4 (-1,6 - -1,1)	423	-1,9 (-2,1 - -1,7)	439	-1,7 (-2,0 - -1,4)	343
Регион: не США	-1,4 (-2,1 - -0,7)	52	-1,8 (-2,5 - -1,2)	53	-1,0 (-1,8 - -0,3)	35
Возраст < 65 лет	-1,5 (-1,9 - -1,2)	271	-1,7 (-2,1 - -1,4)	264	-1,8 (-2,1 - -1,4)	227
Возраст ≥ 65 лет	-1,0 (-1,4 - -0,7)	204	-1,9 (-2,3 - -1,6)	228	-1,3 (-1,7 - -0,9)	151
Возраст ≥ 75 лет ¹	-1,2 (-1,8 - -0,5)	52	-2,1 (-2,7 - -1,6)	69	-1,5 (-2,3 - -0,8)	412
Европеоиды	-1,3 (-1,6, - -1,0)	375	-1,8 (-2,1 - -1,5)	396	-1,6 (-2,0 - -1,3)	288
Не европеоиды	-1,2 (-1,7 - -0,7)	100	-1,7 (-2,2 - -1,2)	96	-1,3 (-1,8 - -0,8)	90
Женщины	-1,4 (-1,7 - -1,1)	406	-1,9 (-2,2 - -1,6)	417	-1,7 (-2,0 - -1,5)	318

Мужчины	-1,1 (-1,7 - -0,5)	69	-1,7 (-2,3 - -1,2)	75	-1,0 (-1,6 - -0,4)	60
---------	-----------------------	----	-----------------------	----	-----------------------	----

¹ Апостериорный анализ

Таблица 34. Мочеиспускания: общие и по подгруппам (описательная статистика: CFB средних (Q1, Q3) на неделе 12

Подгруппа	Плацебо Среднее (Q1,Q3)	n	Вибегрон Среднее (Q1,Q3)	n	Толтеродин Среднее (Q1,Q3)	n
Общая	-1,62	475	-2,04	492	-1,78	378
Регион: США	-1,61 (-2,89-0,14)	423	-2,01 (-3,43 - -0,57)	439	-1,83 (-3,29 - -0,29)	343
Регион: не США	-1,68 (-2,79 - -0,14)	52	-2,26 (-3,48 - -0,73)	53	-1,38 (-2,71 - -0,05)	35
Европеоиды	-1,62 (-2,86-0,14)	375	-2,01 (-3,43 - -0,61)	396	-1,90 (-3,29 - -0,43)	288
Не европеоиды	-1,61 (-3,07-0,36)	100	-2,18 (-4,00 - -0,14)	96	-1,42 (-2,86-0,29)	90
Женщины	-1,65 (-3,04-0,13)	406	-2,05 (-3,45 - -0,57)	417	-1,88 (-3,16 - -0,37)	318
Мужчины	-1,40 (-2,29-0,29)		-1,97 (-3,43 - -0,38)	75	-1,28 (-2,99-0,29)	60

Таблица 35. Мочеиспускания: <65 лет против ≥ 65 лет (описательная статистика)

Подгруппа	Осмотр	Плацебо	n	Вибегрон	n	Толтеродин	n
Общая	Среднее в исходной точке	11,75	520	11,31	526	11,48	417
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,62	475	-2,04	492	-1,78	378
< 65 лет	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	11,93 (9,06-13,38)	300	11,51 (9,00-12,86)	284	11,63 (9,29-13,17)	251
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,87 (-3,43-0,00)	271	-1,99 (-3,46 - -0,57)	264	-1,99 (-3,71 - -0,57)	227

≥ 65 лет	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	11,50 (9,29-12,64)	220	11,09 (9,29-12,29)	242	11,25 (8,88-12,43)	166
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,27 (-2,45-0,43)	204	-2,10 (-3,43 - -0,71)	228	-1,48 (-2,75 - -0,14)	151

Таблица 36. Мочеиспускания: женщины против мужчин (описательная статистика)

Подгруппа	Осмотр	Плацебо	n	Вибегрон	n	Толтеродин	n
Общая	Среднее в исходной точке	11,75	520	11,31	526	11,48	417
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,62	475	-2,04	492	-1,78	378
Женщины	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	11,71 (9,00-13,14)	445	11,23 (9,00-12,57)	449	11,36 (9,00-12,71)	352
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,65 (-3,04-0,13)	406	-2,05 (-3,45 - -0,57)	417	-1,88 (-3,16 - -0,37)	318
Мужчины	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	11,95 (9,71-13,14)	75	11,79 (9,14-12,86)	77	12,12 (9,14-13,43)	65
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,40 (-2,29-0,29)	69	-1,97 (-3,43 - -0,38)	75	-1,28 (-2,99-0,29)	60

Таблица 37. Мочеиспускания: общие и по подгруппам (описательная статистика: CFB средних (Q1, Q3) на неделе 12

Подгруппа	Плацебо Среднее (Q1,Q3)	n	Вибегрон Среднее (Q1,Q3)	n	Толтеродин Среднее (Q1,Q3)	n
Общая	-1,62 (-2,89-0,14)	475	-2,04 (03,43 - -0,57)	492	-1,78 (-3,14 - -0,29)	378
Мужчины с ВРН	-0,68 (-2,29-0,43)	15	-1,50 (-2,90 - -0,14)	29	-1,25 (-2,29-0,29)	21

Мужчины без ВРН	-1,60 (-2,29-0,29)	54	-2,26 (-3,43 - -0,57)	46	-1,29 (-3,13-0,29)	39
Предшествующее использование АСН за последние 12 мес.	-1,25 (-2,18-0,29)	79	-1,97 (-3,33 - -0,83)	74	-1,52 (-2,90 - -0,29)	48
Отсутствие предшествующего использования АСН за последние 12 мес.	-1,69 (-3,00-0,14)	396	-2,05 (-3,45 - -0,57)	418	-1,82 (-3,29 - -0,29)	330
Предшествующее использование агониста ВЗ за последние 12 мес.	0,03 (-0,71-1,29)	25	-2,83 (-4,00 - -0,50)	18	-1,30 (-2,55 - -0,14)	31
Отсутствие предшествующего использования агониста ВЗ за последние 12 мес.	-1,71 (-3,00-0,13)	450	-2,01 (-3,43 - -0,57)	474	-1,83 (-3,16 - -0,29)	347

Таблица 38. Мочеиспускания: мужчины с и без ВРН (описательная статистика)

Подгруппа	Осмотр	Плацебо	n	Вибегрон	n	Толтеродин	n
Общая для мужчин	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	11,95 (9,71-13,14)	75	11,79 (9,14-12,86)	77	12,12 (9,14-13,43)	65
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,40 (-2,29-0,29)	69	-1,97 (-3,43 - -0,38)	75	-1,28 (-2,99-0,29)	60
Мужчины с ВРН	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	11,45 (9,79-12,21)	15	11,22 (8,83-12,14)	29	12,65 (10,00-14,29)	21
	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-0,68 (-2,29-0,43)	16	-1,50 (-2,90 - -0,14)	16	-1,25 (-2,29-0,29)	9
Мужчины без ВРН	Среднее в исходной точке (Q1, Q3)	12,09 (9,67-13,29)	59	12,14 (9,36-14,39)	48	11,84 (9,14-13,29)	43

	CFB средних на неделе 12 (Q1, Q3)	-1,60 (-2,29-0,29)	54	-2,26 (-3,43 - -0,57)	46	-1,29 (-3,13-0,29)	39
--	---	-----------------------	----	--------------------------	----	-----------------------	----

[0399] Результаты для конкретных подгрупп показаны в таблице 39. Больше уменьшение мочеиспускания и эпизодов UII наблюдали в субпопуляциях, в которых вводили дозу вибегрона, по сравнению с теми, в которых вводили дозу толтеролина или плацебо.

Таблица 39. Эффективность вибегрона в некоторых субпопуляциях на неделе 12

Субпопуляция	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Возраст ≥ 65 лет (мочеиспускания)	-1,27 (2,67) n=204	-2,10 (2,83) n=228	-1,48 (2,15) n=151
Возраст ≥ 65 лет (эпизоды UII)	-1,20 (2,70) n=158	-1,94 (2,50) n=183	-1,80 (2,41) n=116
Возраст ≥ 65 лет (ежесуточные неотложные позывы к мочеиспусканию)^c	-1,7 n=204	-2,7 n=228	-2,1 n=151
Предшествующее использование антихолинергического средства^a (мочеиспускания^b) n в исходной точке Значение в исходной точке n через 12 недель изменение через 12 недель	85 11,1 (3,0) 79 -1,25 (2,33)	77 11,7 (3,3) 74 -1,97 (2,40)	51 11,2 (2,6) 48 -1,52 (1,88)
Отсутствие предшествующего использования антихолинергического средства^a (Мочеиспускания^b) n в исходной точке Значение в исходной точке n через 12 недель изменение через 12 недель	435 11,9 (4,2) 396 -1,7 (2,8)	449 11,3 (3,4) 418 -2,1 (2,6)	366 11,5 (3,2) 330 -1,8 (2,7)
Предшествующее использование антихолинергического средства^a (эпизоды UII^b) n в исходной точке Значение в исходной точке n через 12 недель изменение через 12 недель	74 3,2 (2,3) 68 -0,83 (2,18)	64 2,9 (2,4) 64 -1,46 (2,16)	42 3,4 (2,2) 39 -0,98 (1,80)
Отсутствие предшествующего использования антихолинергического средства^a (эпизоды UII^b) n в исходной точке Значение в исходной точке n через 12 недель изменение через 12 недель	331 3,6 (3,2) 304 -1,6 (2,4)	339 3,5 (3,0) 319 -2,1 (2,5)	277 3,4 (2,7) 247 -1,9 (2,4)

Предшествующее использование мирабегрона^a (мочеиспускания^b) n в исходной точке	27 10,4 (2,5)	21 11,2 (2,8)	32 11,0 (3,2)
Значение в исходной точке n через 12 недель	25 0,03 (2,22)	18 -2,83 (3,83)	31 -1,30 (1,99)
Изменение через 12 недель			
Отсутствие предшествующего использования мирабегрона^a (мочеиспускания^b) n в исходной точке	493 11,8 (4,1)	505 11,3 (3,4)	385 11,5 (3,2)
Значение в исходной точке n через 12 недель	450 -1,7 (2,7)	474 -2,0 (2,5)	347 -1,8 (2,7)
Изменение через 12 недель			
Предшествующее использование мирабегрона^a (эпизоды UII^b) n в исходной точке	23 2,6 (1,7)	16 2,6 (1,9)	19 2,3 (1,1)
Значение в исходной точке n через 12 недель	21 -0,31 (1,62)	14 -1,64 (2,59)	18 -0,65 (1,42)
Изменение через 12 недель			
Отсутствие предшествующего использования мирабегрона^a (эпизоды UII^b) n в исходной точке	382 3,6 (3,1)	387 3,5 (2,9)	300 3,5 (2,6)
Значение в исходной точке n через 12 недель	351 -1,5 (2,4)	369 -2,0 (2,5)	268 -1,8 (2,3)
изменение через 12 недель			

^a В течение предшествующих 12 месяцев

^b Рассчитано как общее количество таких событий в полные описанные в дневнике сутки, деленное на количество полных суток

^c Апостериорный анализ

[0400] Как показано в таблице 39, уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъектов с предшествующим использованием АСН составляет приблизительно на 0,7 более, чем уменьшение мочеиспусканий у субъектов, подвергнутых лечению с использованием плацебо, в то время как уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период для субъектов с предшествующим использованием ВЗ составляет приблизительно на 2,9 более, чем уменьшение количества мочеиспусканий у субъектов, подвергнутых лечению с использованием плацебо.

[0401] Неожиданно, для испытавших лечение субъектов (субъектов, ранее подвергнутых лечению с использованием АСН или агониста ВЗ), показано улучшение для уменьшения мочеиспускания и/или эпизодов UII, по сравнению с наивными по отношению к лечению субъектами. Это представляет неожиданное преимущество для пациентов, которые прибегали к другим видам лечения, не были успешно подвергнуты лечению, и таким образом, имеют неудовлетворенные нужды.

[0402] Также неожиданно, для субъектов в возрасте ≥ 65 лет, подвергнутых лечению с использованием вибегрона, показано улучшение для уменьшения мочеиспускания,

эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию и эпизодов UUI, относительно субъектов, подвергнутых лечению с использованием плацебо. Это является значимым, поскольку количество пациентов, испытывающих симптомы ОАВ, является более высоким в этой демографической группе.

[0403] Для вибегрона достигали статистической значимости для всех семи вторичных конечных точек, по сравнению с плацебо: (1) уменьшение ежедневных эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию; (2) 75% и 100% уменьшение для UUI; (3) уменьшение на 50% для ежедневных неотложных позывов к мочеиспусканию; (4) уменьшение ежедневного тотального недержания; (5) балл совладания по ОАВ-q; и (5) средний объем, выделяемый на мочеиспускание. Например, данные уменьшения эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию показаны в таблице 40, и на фигурах 6 и 7.

Таблица 40. изменение от исходного среднего ежедневного количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию (CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних на неделе 12)

Неотложный позыв к мочеиспусканию	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Неделя 2			
Ежедневных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	520 8,13 (4,668)	526 8,11 (4,400)	417 7,92 (3,883)
Неделя 2, n Среднее (SD)	499 7,04 (4,755)	508 6,47 (4,458)	406 6,30 (3,989)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	499 -0,9 -1,2 - -0,6	508 -1,5 -1,8 - -1,2	406 -1,5 -1,8 - -1,1
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,6 (-0,9 - -0,3) <0,001	-0,6 (-0,9 - -0,2) <0,001
Неделя 4			
Ежедневных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	520 8,13 (4,668)	526 8,11 (4,400)	417 7,92 (3,883)
Неделя 4, n Среднее (SD)	469 6,88 (4,893)	497 6,02 (4,458)	380 6,00 (4,097)

Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	469 -1,1 -1,4 - -0,8	497 -1,9 -2,2 - -1,5	380 -1,8 -2,2 - -1,5
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,8 (-1,1 - -0,5) <0,0001	-0,7 (-1,1 - -0,4) <0,0001
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	520 8,13 (4,668)	526 8,11 (4,400)	417 7,92 (3,883)
Неделя 8, n Среднее (SD)	486 6,27 (4,633)	504 5,58 (4,399)	390 5,60 (4,266)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	486 -1,6 -1,9 - -1,2	504 -2,4 -2,7 - -2,0	390 -2,2 -2,6 - -1,8
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,8 -1,2 - -0,4 <0,001	-0,6 -1,1 - -0,2 0,0027
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	520 8,13 (4,668)	526 8,11 (4,400)	417 7,92 (3,883)
Неделя 12, n Среднее (SD)	475 5,76 (4,473)	492 5,29 (4,500)	378 5,36 (4,425)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	475 -2,0 -2,4 - -1,7	492 -2,7 -3,1 - -2,3	378 -2,5 -2,9 - -2,0
Активное вещество - Плацебо	-----	-0,7 (-1,1 - -0,2) 0,0020	-0,4 (-0,9-0,0) 0,0648

Различие LS средних (95% CI) Значение p			
---	--	--	--

[0404] Данные уменьшения эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию в популяции с сухой формой показаны в таблицах 41 и 42, и на фигуре 21.

Таблица 41. Изменение от исходного среднего ежесуточного количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию в популяции с сухой формой (CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних на неделе 12)

Неотложный позыв к мочеиспусканию	Плацебо (N=115)	Вибегрон (N=123)	Толтеродин (N=98)
Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	115 8,60 (5,027)	123 8,58 (4,421)	98 8,41 (3,892)
Неделя 2, n Среднее (SD)	108 7,85 (5,167)	118 6,98 (4,732)	96 6,87 (4,260)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	108 -0,8 (0,25) -1,3 - -0,3	118 -1,5 (0,24) -2,0 - -1,1	96 -1,4 (0,27) -1,9 - -0,8
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	-----	-0,8 (0,35) -1,5 - -0,1 0,0271	-0,6 (0,37) -1,3-0,1 0,1036
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	115 8,60 (5,027)	123 8,58 (4,421)	98 8,41 (3,892)
Неделя 4, n Среднее (SD)	105 7,83 (5,342)	116 6,80 (4,667)	88 7,03 (4,865)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	105 -0,9 (0,27) -1,4 - -0,4	116 -1,8 (0,26) -2,3 - -1,3	88 -1,6 (0,29) -2,2 - -1,0

Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-0,9 (0,37) -1,7 - -0,2 0,0147	-0,7 (0,40) -1,5-0,1 0,0862
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	115 8,60 (5,027)	123 8,58 (4,421)	98 8,41 (3,892)
Неделя 8, n Среднее (SD)	106 7,39 (5,261)	115 6,39 (4,627)	95 6,25 (4,957)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	106 -1,2 (0,31) -1,8 - -0,6	115 -2,2 (0,30) -2,8 - -1,6	95 -2,2 (0,34) -2,9 - -1,5
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	-1,0 (0,44) -1,9 - -0,2 0,0214	-1,0 (0,46) -1,9 - -0,1 0,0261
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	115 8,60 (5,027)	123 8,58 (4,421)	98 8,41 (3,892)
Неделя 12, n Среднее (SD)	103 6,75 (4,888)	109 6,17 (4,958)	92 6,56 (5,480)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	103 -1,6 (0,34) -2,2 - -0,9	109 -2,6 (0,33) -3,2 - -2,0	92 -2,0 (0,36) -2,7 - -1,3
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (95% CI) Значение p	-----	-1,0 (0,47) -2,0 - -0,1 0,0282	-0,4 (0,49) -1,4-0,5 0,3873

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, количество эпизодов неотложного

позыва к мочеиспусканию в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

Тестирование гипотезы проводили для вибегрона - плацебо.

Сравнения между толтероидом ER и плацебо рассматривали как описательные.

[0405] Уменьшение количества неотложных позывов к мочеиспусканию в популяции с сухой формой, категоризованной по группе возраста, показано в таблице 42.

Таблица 42. Уменьшение количества неотложных позывов к мочеиспусканию в популяции с сухой формой по группе возраста (изменение от исходного до недели 12)

Неотложные позывы к мочеиспусканию для возраста <65	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
изменение от исходного LS среднего (n)	-1,5 (63)	-2,9 (64)	-2,3 (57)
Различие LS средних (95% CI) Значение p	----	Вибегрон - Плацебо -1,4 (-2,6, -0,2) 0,0252	Толтеродин - Плацебо -0,8 (-2,1, 0,4) 0,2010
Неотложные позывы к мочеиспусканию для возраста ≥65	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
изменение от исходного LS среднего (n)	-1,7 (46)	-2,2 (45)	-1,5 (35)
Различие LS средних (95% CI) Значение p		Вибегрон - Плацебо -0,5 (-1,9, 0,9) 0,4696	Толтеродин - Плацебо 0,2 (-1,3, 1,7) 0,8207

Примечание: Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой категорию возраста, номер осмотра в исследовании, количество эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию в исходной точке и термины взаимодействия.

[0406] Данные для отвечающих на 50% для неотложного позыва к мочеиспусканию у пациентов с сухой формой ОАВ показаны в таблице 43.

Таблица 43. Анализ у отвечающих на 50% для неотложного позыва к мочеиспусканию в популяции с сухой формой

Статистика	Плацебо (N=115)	Вибегрон (N=123)	Толтеродин (N=98)
Пациенты с по меньшей мере 50%			

уменьшением количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию от исходного до недели 2			
Некорректированное n (%)	19 (16,5)	23 (18,7)	16 (16,3)
Корректированное n (%)	16 (13,5)	22 (18,1)	16 (16,3)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	-----	4,7 -4,6-14,0 0,3209	2,8 -6,9-12,4 0,5714
Пациенты с по меньшей мере 50% уменьшением количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию от исходного до недели 4			
Некорректированное n (%)	23 (20,0)	31 (25,2)	25 (25,5)
Корректированное n (%)	20 (17,1)	28 (22,4)	20 (20,6)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	-----	5,4 -4,9-15,7 0,3068	3,5 -7,2-14,3 0,5217
Пациенты с по меньшей мере 50% уменьшением количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию от исходного до недели 8			

Некорректированное n (%)	27 (23,5)	43 (35,0)	30 (30,6)
Корректированное n (%)	23 (19,7)	39 (31,9)	28 (28,5)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	----	12,4 1,4-23,3 0,0269	8,7 -2,8-20,2 0,1375
Пациенты с по меньшей мере 50% уменьшением количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию от исходного до недели 12			
Некорректированное n (%)	31 (27,0)	53 (43,1)	32 (32,7)
Корректированное n (%)	27 (23,1)	45 (36,9)	28 (29,0)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) Значение p	-----	13,9 1,9-25,9 0,0227	5,8 -6,2-17,9 0,3434

[1] Различие доли и соответствующий CI, и значение p рассчитывали с использованием оценки различия рисков Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированной по полу (женщины против мужчин), с весами, предложенными Гринландом и Робинсом. - MI использовали для подстановки значений, отсутствующих по любой причине для анализируемых недель. - Представленные частоты и знаменатель, использованные для процентов, основаны на пациентах в FAS-I и рандомизированном лечении.

[0407] Данные уменьшения количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию у отвечающих на 75% для UUI показаны в таблице 44.

Таблица 44. Изменение от исходного среднего ежесуточного количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию у отвечающих на 75% для UUI

Неотложный позыв к мочеиспусканию	Плацебо (N=149)	Вибегрон (N=211)	Толтеродин (N=152)
--------------------------------------	--------------------	---------------------	-----------------------

Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	149 7,13 (4,257)	211 7,46 (3,886)	152 7,72 (3,708)
Неделя 2, n Среднее (SD)	142 5,41 (4,295)	203 5,40 (3,762)	146 5,37 (3,577)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	142 -1,8 (0,21) -2,2 - -1,4	203 -2,2 (0,17) -2,5 - -1,8	146 -2,3 (0,21) -2,7 - -1,9
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	149 7,13 (4,257)	211 7,46 (3,886)	152 7,72 (3,708)
Неделя 4, n Среднее (SD)	134 5,15 (4,446)	202 4,72 (3,838)	139 4,93 (3,675)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	134 -2,0 (0,23) -2,4 - -1,5	202 -2,7 (0,19) -3,1 - -2,3	139 -2,8 (0,23) -3,2 - -2,3
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	149 7,13 (4,257)	211 7,46 (3,886)	152 7,72 (3,708)
Неделя 8, n Среднее (SD)	135 3,95 (3,922)	200 3,95 (3,742)	135 4,42 (3,677)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	135 -3,1 (0,25) -3,6 - -2,6	200 -3,5 (0,21) -3,9 - -3,1	135 -3,3 (0,25) -3,8 - -2,8
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	149 7,13 (4,257)	211 7,46 (3,886)	152 7,72 (3,708)

Неделя 12, n Среднее (SD)	126 3,02 (3,653)	192 3,31 (3,433)	126 3,67 (3,542)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	126 -3,9 (0,27) -4,5 - -3,4	192 -4,2 (0,23) -4,6 - -3,7	126 -3,9 (0,27) -4,4 - -3,3

Только субъекты, которых считают отвечающими на 75% для UII на неделе 12, на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, количество эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

[0408] Изменения от исходного среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у отвечающих на 75% для UII на неделе 12 показано в таблице 45.

Таблица 45. Изменение от исходного среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у отвечающих на 75% для UII (изменение от исходного до недели 12)

Статистика	Плацебо (N=149)	Вибегрон (N=211)	Толтеродин (N=152)
Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	148 151,6 (66,83)	210 160,6 (68,05)	152 157,0 (66,40)
n Среднее (SD)	142 148,3 (68,20)	199 174,3 (77,29)	141 170,6 (77,20)
изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	142 -2,3 (4,88) -11,9-7,3	199 17,7 (4,28) 9,3-26,1	141 17,5 (4,96) 7,8-27,3
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	148 151,6 (66,83)	210 160,6 (68,05)	152 157,0 (66,40)
n Среднее (SD)	110 153,8 (73,08)	168 178,1 (82,51)	118 174,8 (73,04)
Изменение от исходного, n	110 2,0 (5,28)	168 20,7 (4,52)	118 16,2 (5,27)

LS среднее 95% CI	-8,4-12,3	11,9-29,6	5,8-26,5
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	148 151,6 (66,83)	210 160,6 (68,05)	152 157,0 (66,40)
n Среднее (SD)	138 151,5 (67,32)	199 184,2 (87,70)	135 182,1 (77,27)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	138 0,1 (5,41) -10,6-10,7	199 27,2 (4,67) 18,0-36,4	135 26,1 (5,51) 15,3-37,0
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	148 151,6 (66,83)	210 160,6 (68,05)	152 157,0 (66,40)
n Среднее (SD)	131 151,4 (78,67)	192 185,0 (87,89)	125 177,3 (77,70)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	131 -0,1 (5,69) -11,3-11,0	192 26,9 (4,87) 17,4-36,5	125 19,1 (5,83) 7,6-30,5

Только субъекты, которых считают отвечающими на 75% для UUI на неделе 12, на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, регион, средний объем, выделяемый на мочеиспускание, в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

[0409] Изменения для PGI-контроля у отвечающих на 75% для UUI показаны в таблице 46, в то время как изменения совладания по OAB-q у отвечающих на 75% для UUI на неделе 12 показаны в таблице 47. Изменения доставляемого симптомом беспокойства по OAB-q у отвечающих на 75% для UUI на неделе 12 показаны в таблице 48.

Таблица 46. Изменение от исходного для PGI-контроля у отвечающих на 75% для UUI

Статистика	Плацебо (N=149)	Вибегрон (N=211)	Толтеродин (N=152)
------------	--------------------	---------------------	-----------------------

Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	149 3,06 (0,995)	210 3,27 (0,920)	152 3,20 (0,864)
n Среднее (SD)	146 2,49 (0,772)	208 2,42 (0,887)	148 2,51 (0,907)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	146 -0,7 (0,07) -0,8 - -0,5	208 -0,8 (0,06) -0,9 - -0,7	148 -0,7 (0,07) -0,8 - -0,5
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	149 3,06 (0,995)	210 3,27 (0,920)	152 3,20 (0,864)
n Среднее (SD)	139 2,21 (0,697)	202 2,25 (0,863)	143 2,18 (0,861)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	139 -0,9 (0,07) -1,1 - -0,8	202 -1,0 (0,06) -1,1 - -0,8	143 -1,0 (0,07) -1,1 - -0,9
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	149 3,06 (0,995)	210 3,27 (0,920)	152 3,20 (0,864)
n Среднее (SD)	128 2,14 (0,820)	193 2,02 (0,784)	127 2,05 (0,862)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	128 -1,0 (0,07) -1,1 - -0,9	193 -1,2 (0,06) -1,3 - -1,1	127 -1,1 (0,07) -1,2 - -1,0

Только субъекты, которых считают отвечающими на 75% для UUI на неделе 12, на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, балл PGI-контроля в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

Таблица 47. Изменения совладания по OAB-q у отвечающих на 75% для UII (изменение от исходного до недели 12)

Статистика	Плацебо (N=149)	Вибегрон (N=211)	Толтеродин (N=152)
Подшкала совладания			
Исходная точка n Среднее (SD)	149 65,21 (22,693)	209 59,53 (25,849)	152 60,13 (25,953)
Неделя 12 n Среднее (SD)	143 83,25 (20,167)	202 83,99 (19,232)	141 83,05 (20,409)
Изменение от исходного на неделе 12 n LS средние (SE) 95% CI	143 17,4 (1,69) 14,1-20,7	202 19,7 (1,48) 16,7-22,6	141 18,4 (1,73) 15,0-21,8

Только субъекты, которых считают отвечающими на 75% для UII на неделе 12, на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в модель ANCOVA, представляют собой регион и балл в исходной точке.

Таблица 48. Изменения доставляемого симптомом беспокойства по OAB-q у отвечающих на 75% для UII (изменение от исходного до недели 12)

Статистика	Плацебо (N=149)	Вибегрон (N=211)	Толтеродин (N=152)
Подшкала доставляемого симптомом беспокойства			
Исходная точка n Среднее (SD)	149 46,07 (19,210)	209 49,33 (20,187)	152 47,46 (20,451)
Неделя 12 n Среднее (SD)	143 23,67 (19,212)	202 20,13 (15,862)	141 22,59 (17,919)
Изменение от исходного на неделе 12 n LS средние (SE) 95% CI	143 -21,5 (1,57) -24,5 - -18,4	202 -25,8 (1,38) -28,5 - -23,1	141 -22,7 (1,60) -25,8 - -19,5

Только субъекты, которых считают отвечающими на 75% для UUI на неделе 12, на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в модель ANCOVA, представляют собой регион и балл в исходной точке.

[0410] Данные уменьшения количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию показаны для конкретных субпопуляций в таблицах 49 и 50.

Таблица 49. Эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию: суммарно и по подгруппам (описательная статистика: CFB средних (Q1, Q3) на неделе 12

Подгруппа	Плацебо Среднее (Q1,Q3)	n	Вибегрон Среднее (Q1,Q3)	n	Толтеродин Среднее (Q1,Q3)	n
Общая	-2,26 (-4,00 - -0,29)	475	-2,93 (-4,71 - -0,65)	492	-2,57 (-4,17 - -0,57)	378
Мужчины с ВРН	-2,43 (-4,29 - -0,0)	15	-1,90 (-4,71-0,10)	29	-3,29 (-5,14-0,31)	21
Мужчины без ВРН	-2,38 (-3,84 - -0,40)	54	-2,56 (-3,71-0,24)	46	-2,32 (-4,29 - -0,04)	39
Предшествующее использование АСН за последние 12 мес.	-1,39 (-3,14-0,86)	79	-2,50 (-4,14 - -0,90)	74	-2,23 (-3,31 - -0,64)	48
Отсутствие предшествующего использования АСН за последние 12 мес.	-2,44 (-4,14 - -0,30)	396	-3,00 (-4,86 - -0,57)	418	-2,62 (-4,43 - -0,57)	330
Prior B3 Агонист Use за последние 12 мес.	-0,91 (-2,29-1,02)	25	-2,56 (-4,71 - -0,57)	18	-2,72 (-4,14-0,00)	31
No Prior B3 Агонист Use за последние 12 мес.	-2,34 (-4,00 - -0,30)	450	-2,94 (-4,71 - -0,67)	474	-2,56 (-4,29 - -0,63)	347

Таблица 50. Ежесуточные эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию: уменьшение от исходного на неделе 12 (LS среднее, (SE))

Группа возраста	Плацебо	Вибегрон 75 мг	Вибегрон - Плацебо различие LS средних (SE) 95% CI	Толтеродин ER 4 мг
Все пациенты	-2,0 (0,19) n=475	-2,7 (0,19) n=492	-0,7 (0,22) -1,1 - -0,2	-2,5 (0,21) n=378
Возраст $\geq$ 65 лет	-1,7 (0,26) n=204	-2,7 (0,25) n=228	-1,0 (0,32) -1,6 - -0,4	-2,1 (0,30) n=151

Возраст ≥ 75 лет	-0,9 (0,46) n=52	-2,6 (0,41) n=69	-1,7 (0,61) -2,9 - -0,5	-2,4 (0,52) n=41
-----------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	---------------------

[0411] Данные для тотального недержания показаны в таблице 51 и на фигуре 9. Среднее изменение от исходного для тотального ежесуточного недержания было уменьшено на 2,3 эпизода в группе вибегрона 75 мг после 12 недель лечения. Корректированное по плацебо среднее количество эпизодов тотального ежесуточного недержания было значимо уменьшено на неделе 12 в группе вибегрона 75 мг на -0,7 эпизодов (SE, 0,16; $P < 0,0001$ против плацебо), что было в числовом выражении больше, чем уменьшение в группе толтеродина, -0,5 (SE, 0,17; $P = 0,0074$ против плацебо) (таблица 35). Быстрое и статистически значимое улучшение для тотального ежесуточного недержания наблюдали на неделе 2 (-0,7, коррекция по плацебо) в группе вибегрона, и оно сохраняло статистическую значимость на протяжении всех временных точек, включая неделю 12.

[0412] Для среднего объема (мл), выделяемого при мочеиспускании, корректированное по плацебо среднее изменение от исходного являлось значимо улучшенным (увеличенным) на неделе 12 в группе вибегрона 75 мг на 21,2 мл (SD, 3,52; $P < 0,0001$ против плацебо), что также было в числовом выражении больше, чем в группе толтеродина, 13,3 мл (SD, 3,76; $P < 0,001$ против плацебо) (таблица 36).

Таблица 51. Изменение от исходного среднего ежесуточного количества эпизодов тотального недержания (CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних на неделях 2, 4, 8 и 12)

Тотальное недержание	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	405 4,17 (3,823)	403 4,14 (3,631)	319 4,06 (3,071)
Неделя 2, n Среднее (SD)	391 3,26 (3,701)	390 2,53 (3,118)	310 2,75 (2,743)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	391 -0,9 (0,14) -1,1 - -0,6	390 -1,6 (0,14) -1,8 - -1,3	310 -1,3 (0,15) -1,6 - -1,1
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI		-0,7 (0,14) -1,0 - -0,4 <0,0001	-0,5 (0,15) -0,8 - -0,2 0,0012

Значение p			
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	405 4,17 (3,823)	403 4,14 (3,631)	319 4,06 (3,071)
Неделя 4, n Среднее (SD)	364 3,06 (3,641)	381 2,28 (3,239)	292 2,54 (2,784)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	364 -1,1 (0,14) -1,4 - -0,8	381 -1,9 (0,14) -2,2 - -1,6	292 -1,6 (0,15) -1,9 - -1,3
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI Значение p		-0,8 (0,14) -1,1 - -0,5 <0,0001	-0,5 (0,15) -0,8 - -0,2 0,0014
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	405 4,17 (3,823)	403 4,14 (3,631)	319 4,06 (3,071)
Неделя 8, n Среднее (SD)	380 2,71 (3,210)	389 2,05 (3,245)	295 2,20 (2,673)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	380 -1,4 (0,15) -1,7 - -1,1	389 -2,1 (0,15) -2,4 - -1,8	295 -1,8 (0,16) -2,1 - -1,5
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI Значение p		-0,7 (0,15) -1,0 - -0,4 <0,0001	-0,5 (0,17) -0,8 - -0,1 0,0054
Неделя 12			

Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	405 4,17 (3,823)	403 4,14 (3,631)	319 4,06 (3,071)
Неделя 12, n Среднее (SD)	372 2,50 (3,807)	383 1,89 (3,120)	286 1,89 (2,353)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	372 -1,6 (0,15) -1,9 - -1,3	383 -2,3 (0,15) -2,6 - -2,0	286 -2,0 (0,16) -2,4 - -1,7
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI Значение p	-----	-0,7 (0,16) -1,0 - -0,4 <0,0001	-0,5 (0,17) -0,8 - -0,1 0,0074

[0413] В таблице 52 показан анализ отвечающих на 75% для тотального недержания, в то время как в таблицах 54-57 показаны данные для отвечающих на 50%.

Таблица 52. Анализ отвечающих на 75% для тотального недержания

Статистика	Плацебо (N=405)	Вибегрон (N=403)	Толтеродин (N=319)
Пациенты с по меньшей мере 75% уменьшением тотального недержания от исходного до недели 2			
Некорректированное n (%)	56 (13,8)	95 (23,6)	58 (18,2)
Корректированное n (%)	52 (12,9)	89 (22,1)	53 (16,5)
Активное вещество - Плацебо [1]	-----	9,3 4,0-14,5 0,0005	3,6 -1,6-8,9 0,1747

Различие СМН (95% CI) значение p			
Пациенты с по меньшей мере 75% уменьшением тотального недержания от исходного до недели 4			
Некорректированное n (%)	95 (23,5)	139 (34,5)	90 (28,2)
Корректированное n (%)	80 (19,8)	127 (31,5)	75 (23,5)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) значение p	----	11,8 5,7-17,8 0,0001	3,7 -2,5-10,0 0,2420
Пациенты с по меньшей мере 75% уменьшением тотального недержания от исходного до недели 8			
Некорректированное n (%)	123 (30,4)	176 (43,7)	116 (36,4)
Корректированное n (%)	111 (27,4)	169 (42,0)	104 (32,5)

Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) значение p		14,7 8,1-21,2 <0,0001	5,1 -1,7-11,9 0,1389
Пациенты с по меньшей мере 75% уменьшением тотального недержания от исходного до недели 12			
Некорректированное n (%)	141 (34,8)	202 (50,1)	144 (45,1)
Корректированное n (%)	127 (31,4)	191 (47,3)	127 (39,9)
Активное вещество - Плацебо [1] Различие СМН (95% CI) значение p	-----	15,8 9,1-22,6 <0,0001	8,4 1,2-15,6 0,0222

[1] Различие доли и соответствующий CI, и значение p рассчитывали с использованием оценки различия рисков Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированной по полу (женщины против мужчин), с весами, предложенными Гринландом и Робинсом.

MI использовали для подстановки значений, отсутствующих по любой причине для анализируемых недель.

Представленные частоты и знаменатель, использованные для процентов, основаны на пациентах в FAS-I и рандомизированном лечении.

Таблица 53. Изменение от исходного среднего ежесуточного количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию у отвечающих на 50% для тотального недержания

Тотальное недержание	Плацебо (N=218)	Вибегрон (N=258)	Толтеродин (N=212)
Неделя 2			

Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	218 7,47 (4,176)	258 7,65 (3,973)	212 7,75 (3,839)
Неделя 2, n Среднее (SD)	212 5,80 (4,176)	249 5,62 (3,792)	205 5,68 (3,690)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	212 -1,7 (0,16) -2,0 - -1,4	249 -2,1 (0,15) -2,4 - -1,8	205 -2,1 (0,17) -2,4 - -1,8
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	218 7,47 (4,176)	258 7,65 (3,973)	212 7,75 (3,839)
Неделя 4, n Среднее (SD)	195 5,55 (4,243)	248 5,01 (3,889)	192 5,18 (3,663)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	195 -1,9 (0,18) -2,3 - -1,5	248 -2,6 (0,16) -3,0 - -2,3	192 -2,6 (0,18) -2,9 - -2,2
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	218 7,47 (4,176)	258 7,65 (3,973)	212 7,75 (3,839)
Неделя 8, n Среднее (SD)	200 4,55 (3,870)	247 4,25 (3,833)	191 4,68 (3,707)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	200 -2,9 (0,21) -3,3 - -2,5	247 -3,4 (0,19) -3,8 - -3,0	191 -3,1 (0,21) -3,5 - -2,7
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	218 7,47 (4,176)	258 7,65 (3,973)	212 7,75 (3,839)
Неделя 12, n Среднее (SD)	192 3,79 (3,736)	239 3,67 (3,481)	183 4,02 (3,539)
Изменение от исходного, n	192 -3,6 (0,22)	239 -4,0 (0,20)	183 -3,6 (0,22)

LS среднее (SE) 95% CI	-4,0 - -3,2	-4,4 - -3,6	-4,1 - -3,2
---------------------------	-------------	-------------	-------------

Примечания: - Только субъекты, которых считают отвечающими на 50% для тотального недержания на неделе 12, на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы. - Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, количество эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

Таблица 54. Изменение от исходного балла совладания по ОАВ-q у отвечающих на 50% для тотального недержания (изменение от исходного до недели 12)

Статистика	Плацебо N=218	Вибегрон N=258	Толтеродин N=212
Подшкала совладания			
Исходная точка n Среднее (SD)	217 61,23 (25,913)	256 59,97 (25,389)	212 60,84 (25,204)
Неделя 12 n Среднее	210 79,90 (22,559)	249 83,08 (18,924)	199 81,66 (20,882)
Изменение от исходного на неделе 12 n LS средние (SE) 95% CI	210 17,0 (1,45) 14,1-19,8	249 20,3 (1,35) 17,7-23,0	199 18,5 (1,49) 15,6-21,5

Примечания: Только субъекты, которых считают отвечающими на 50% для тотального недержания на неделе 12, на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в модель ANCOVA, представляют собой регион и балл в исходной точке.

Таблица 55 Изменение от исходного балла доставляемого симптомом беспокойства по ОАВ-q у отвечающих на 50% для тотального недержания (изменение от исходного до недели 12)

Статистика	Плацебо N=218	Вибегрон N=258	Толтеродин N=212
Подшкала доставляемого симптомом беспокойства			
Исходная точка	217	256	212

n Среднее (SD)	48,49 (19,100)	48,81 (19,153)	48,20 (19,529)
Неделя 12 n Среднее	210 27,58 (19,304)	249 21,18 (15,324)	199 24,70 (18,107)
Изменение от исходного на неделе 12 n LS среднее (SE) 95% CI	210 -19,1 (1,33) -21,7 - -16,4	249 -25,5 (1,24) -27,9 - -23,0	199 -21,7 (1,37) -24,4 - -19,0

Примечания: Только субъекты, которых считают отвечающими на 50% для тотального недержания на неделе 12 на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в модель ANCOVA, представляют собой регион и балл в исходной точке.

Таблица 56. изменение от исходного среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у отвечающих на 50% для тотального недержания (изменение от исходного до недели 12)

Статистика	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	216 149,1 (63,76)	256 161,5 (66,00)	212 153,4 (64,23)
n Среднее (SD)	210 149,5 (68,40)	244 173,8 (76,89)	199 167,1 (75,27)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	210 0,9 (4,01) -7,0-8,7	244 16,1 (3,79) 8,7-23,6	199 16,9 (4,12) 8,8-25,0
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	216 149,1 (63,76)	256 161,5 (66,00)	212 153,4 (64,23)
n Среднее (SD)	161 151,3 (74,85)	207 176,5 (81,31)	164 171,3 (73,88)

Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	161 4,2 (4,33) -4,3-12,7	207 18,0 (3,99) 10,1-25,8	164 16,3 (4,38) 7,7-24,9
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	216 149,1 (63,76)	256 161,5 (66,00)	212 153,4 (64,23)
n Среднее (SD)	202 147,8 (70,61)	245 182,0 (84,53)	192 177,7 (76,78)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	202 -0,4 (4,43) -9,1-8,3	245 24,2 (4,12) 16,1-32,3	192 24,8 (4,56) 15,9-33,8
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	216 149,1 (63,76)	256 161,5 (66,00)	212 153,4 (64,23)
n Среднее (SD)	198 149,3 (74,75)	238 (186,2 (84,24)	181 175,4 (77,58)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	198 0,6 (4,56) -8,4-9,5	238 27,6 (4,24) 19,3-35,9	181 21,1 (4,74) 11,8-30,4

Примечания: Только субъекты, которых считают отвечающими на 50% для тотального недержания на неделе 12 на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, регион, средний объем, выделяемый на мочеиспускание, в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

[0414] Изменение сухих описанных в дневнике суток у 50% отвечающих для тотального недержания показано в таблице 57.

Таблица 57. Изменение от процента сухих описанных в дневнике суток у 50% отвечающих для тотального недержания (изменение от исходного до недели 12)

Статистика	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
------------	---------	----------	------------

	(N=218)	(N=258)	(N=212)
Неделя 2			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	218 6,41 (15,700)	258 5,56 (14,069)	212 4,02 (11,220)
n Среднее (SD)	217 29,79 (35,720)	255 34,64 (36,322)	208 28,44 (35,758)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	217 23,5 (2,29) 19,0-28,0	255 29,0 (2,11) 24,9-33,1	208 23,9 (2,33) 19,4-28,5
Неделя 4			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	218 6,41 (15,700)	258 5,56 (14,069)	212 4,02 (11,220)
n Среднее (SD)	204 37,50 (38,901)	257 43,31 (41,468)	202 36,82 (40,267)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	204 31,0 (2,67) 25,8-36,2	257 37,8 (2,41) 33,0-42,5	202 32,6 (2,69) 27,4-37,9
Неделя 8			
Ежесуточных эпизодов в исходной точке, n Среднее (SD)	218 6,41 (15,700)	258 5,56 (14,069)	212 4,02 (11,220)
n Среднее (SD)	200 45,13 (14,008)	247 53,01 (39,898)	191 44,86 (40,529)
Изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	200 38,4 (2,71) 33,1-43,7	247 47,4 (2,45) 42,6-52,2	191 40,0 (2,76) 34,5-45,4
Неделя 12			
Ежесуточных эпизодов в исходной	218 6,41 (15,700)	258 5,56 (14,069)	212 4,02 (11,220)

точке, n Среднее (SD)			
n Среднее (SD)	193 55,03 (40,822)	239 61,0 (37,857)	183 55,43 (37,734)
изменение от исходного, n LS среднее 95% CI	193 48,7 (2,62) 43,6-53,9	239 55,5 (2,37) 50,8-60,1	183 49,7 (2,68) 44,4-55,0

Примечания: Только субъекты, которых считают отвечающими на 50% для тотального недержания на неделе 12 на основании некорректированных введенных значений, включены в эти анализы.

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, процент сухих описанных в дневнике суток в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

[0415] В таблице 58 и на фигуре 10 показаны изменения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание.

Таблица 58. Изменение от исходного среднего объема, выделяемого на мочеиспускание (мл) (CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних на неделях 2, 4, 8 и 12)

Объем, выделяемый на мочеиспускание,	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Неделя 2			
Исходная точка, n Среднее (SD)	514 148,3 (60,67)	524 155,4 (63,07)	415 147,0 (60,79)
Неделя 2, n Среднее (SD)	492 148,2 (63,83)	497 165,6 (74,26)	398 156,7 (71,23)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	492 2,3 (3,02) -3,6-8,2	497 14,2 (3,02) 8,3-20,1	398 12,5 (3,20) 6,3-18,8
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI Значение p		11,9 (3,05) 5,9-17,9 <0,001	10,2 (3,24) 3,9-16,6 0,0016
Неделя 4			

Исходная точка, n Среднее (SD)	514 148,3 (60,67)	524 155,4 (63,07)	415 147,0 (60,79)
Неделя 4, n Среднее (SD)	382 149,2 (68,47)	399 172,6 (76,57)	304 160,2 (72,76)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	382 4,4 (3,18) -1,8-10,6	399 18,9 (3,15) 12,7-25,1	304 13,3 (3,39) 6,7-20,0
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI Значение p		14,5 (3,32) 8,0-21,0 <0,0001	8,9 (3,55) 2,0-15,9 0,0118
Неделя 8			
Исходная точка, n Среднее (SD)	514 148,3 (60,67)	524 155,4 (63,07)	415 147,0 (60,79)
Неделя 8, n Среднее (SD)	489 149,9 (69,12)	503 173,4 (81,95)	390 162,9 (74,46)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE) 95% CI	489 3,1 (3,22) -3,2-9,4	503 21,4 (3,20) 15,1-27,7	390 17,5 (3,44) 10,7-24,2
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI Значение p		18,3 (3,41) 11,6-25,0 <0,0001	14,4 (3,64) 7,2-21,5 <0,0001
Неделя 12			
Исходная точка, n Среднее (SD)	514 148,3 (60,67)	524 155,4 (63,07)	415 147,0 (60,79)
Неделя 12, n Среднее (SD)	478 149,01 (69,42)	490 175,3 (81,78)	375 162,1 (72,96)
Изменение от исходного, n LS среднее (SE)	478 2,2 (3,28) -4,2-8,7	490 23,5 (3,26) 17,1-29,9	375 15,5 (3,52) 8,6-22,4

95% CI			
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) 95% CI Значение p	-----	21,2 (3,52) 14,3-28,1 <0,0001	13,3 (3,76) 5,9-20,7 <0,001

[0416] Для пациентов, подвергнутых лечению с использованием вибегрона, также показано улучшение балла совладания по OAB-q (см. таблицу 59). Для вибегрона показаны статистически значимые улучшения по шкалам беспокойства ($p < 0,0001$), тревожности ($p < 0,0001$), сна ($p < 0,001$) и совладания ($p = 0,0038$), и общего показателя HRQL ($p < 0,001$), по сравнению с плацебо на неделе 12 (см. таблицу 60). Различие LS средних между вибегроном и плацебо являлось количественно улучшенным для подшкалы социального взаимодействия HRQL, но не достигало статистической значимости ($P = 0,1116$). Результаты для вибегрона были лучше в количественном выражении, чем результаты для толтеролина, для всех измеренных шкал OAB-q. Эти пациенты сообщали об улучшениях QoL, наблюдаемых после лечения с использованием вибегрона, параллельных с значимыми улучшениями, наблюдаемыми для совместных первичных конечных точек эффективности изменения от исходного среднего количества мочеиспусканий и эпизодов UII, по сравнению с плацебо.

Таблица 59. Изменение от исходного балла совладания по OAB-q (CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних на неделе 12)

Балл совладания по OAB-q	Плацебо N=520	Вибегрон N=526	Толтеродин N=417
Исходная точка, n Среднее (SD)	518 58,77 (27,169)	524 57,60 (28,054)	417 59,88 (26,470)
Подшкала совладания, n Неделя 12, Среднее (SD)	504 74,06 (24,416)	512 77,26 (23,242)	401 77,77 (23,439)
Изменение от исходного, n LS средние (SE) 95% CI	504 12,9 (1,32) 10,3-15,5	512 16,5 (1,31) 13,9-19,1	401 15,9 (1,39) 13,2-18,7
Активное вещество - Плацебо различие LS средних (SE) 95% CI Значение p	-----	3,6 (1,24) 1,2-6,0 0,0038	3,1 (1,32) 0,5-5,6 0,0212

Более высокие баллы соответствуют более высокому качеству жизни по баллу совладания по OAB-q.

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, тип ОАВ, пол, регион, балл совладания по ОАВ-q в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

Таблица 60. Рассчитанные способом наименьших квадратов средние изменения от исходного баллов ОАВ-q (CFB на неделе 12)

Балл ОАВ-q	Плацебо N=520	Вибегрон N=526	Толтеродин N=417
Подшкала беспокойства Исходная точка, n Среднее (SD)	518 63,54 (25,890)	524 61,89 (27,427)	417 63,80 (26,063)
Беспокойство на неделе 12, n Среднее (SD)	504 76,10 (23,464)	512 80,58 (21,867)	401 80,93 (21,467)
Изменение от исходного, n LS средние (SE) беспокойства 95% CI	504 10,3 (1,25) 7,8-12,7	512 15,3 (1,24) 12,8-17,7	401 14,7 (1,32) 12,1-17,3
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) беспокойства 95% CI Значение p	-----	5,0 (1,18) 2,7-7,3 <0,0001	4,4 (1,25) 2,0-6,9 <0,001
Подшкала сна Исходная точка, n Среднее (SD)	518 57,15 (26,429)	524 58,05 (27,917)	417 59,68 (25,236)
Сон на неделе 12, n Среднее (SD)	504 70,35 (25,019)	512 75,59 (23,883)	401 74,25 (23,140)
Изменение от исходного, n LS средние (SE) сна 95% CI	504 10,3 (1,35) 7,7-13,0	512 14,9 (1,34) 12,2-17,5	401 12,9 (1,42) 10,1-15,7
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) сна 95% CI Значение p	-----	4,5 (1,27) 2,0-7,0 <0,001	2,6 (1,36) -0,1-5,2 0,0596
Подшкала социального взаимодействия Исходная точка, n Среднее (SD)	518 78,78 (25,049)	524 76,82 (26,026)	417 78,34 (24,721)
Социальное взаимодействие на неделе 12, n Среднее (SD)	504 87,74 (18,191)	512 88,57 (18,011)	401 88,35 (18,214)
Изменение от исходного, n LS средние (SE) социального взаимодействия	504 8,7 (0,97) 6,8-10,6	512 10,2 (0,97) 8,3-12,1	401 9,4 (1,03) 7,3-11,4

95% CI			
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) социального взаимодействия 95% CI Значение p	-----	1,5 (0,92) -0,3-3,3 0,1116	0,6 (0,98) -1,3-2,5 0,5237
Подшкала доставляемого симптомом беспокойства Исходная точка, n Среднее (SD)	518 50,07 (20,642)	524 49,63 (21,912)	416 47,97 (20,552)
Доставляемое симптомом беспокойство на неделе 12, n Среднее (SD)	504 34,92 (22,126)	512 27,78 (19,816)	400 29,33 (19,568)
Изменение от исходного, n LS средние (SE) доставляемого симптомом беспокойства 95% CI	504 -12,7 (1,25) -15,2 - -10,3	512 -19,6 (1,24) -22,1 - -17,2	400 -17,4 (1,31) -19,9 - -14,8
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) доставляемое симптомом беспокойства 95% CI Значение p	-----	-6,9 (1,17) -9,2 - -4,6 <0,0001	-4,6 (1,25) -7,1 - -2,2 <0,001
Общий балл HRQL Исходная точка, n Среднее (SD)	518 63,78 (23,509)	524 62,73 (24,910)	417 64,63 (22,947)
Общий балл HRQL на неделе 12, n Среднее (SD)	504 76,63 (21,065)	512 80,12 (20,175)	401 80,07 (19,826)
Изменение от исходного, n LS средние (SE) общего балла HRQL 95% CI	504 10,8 (1,13) 8,6-13,0	512 14,6 (1,12) 12,4-16,8	401 13,6 (1,19) 11,3-16,0
Активное вещество - Плацебо Различие LS средних (SE) общего балла HRQL 95% CI Значение p	-----	3,8 (1,06) 1,7-5,9 <0,001	2,9 (1,13) 0,6-5,1 0,0117

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, тип OAB, пол, регион, балл совладания по OAB-q в исходной точке и зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании.

Для доставляемого симптомом беспокойства, более высокие баллы соответствуют симптомам, доставляющим большее беспокойство. Для других баллов, более высокие значения соответствуют более высокому качеству жизни, и более низкие баллы представляют меньший уровень беспокойства из-за симптомов.

[0417] В таблице 61 показана доля отвечающих для ОАВ-q на неделе 12. За исключением балла доставляемого симптомом беспокойства, отвечающего определяли как имеющего изменение от исходного ≥ 10 . Для балла доставляемого симптомом беспокойства, отвечающего определяли как имеющего изменение от исходного ≤ 10 . Более высокая доля пациентов представляла собой обеспечивающий преимущество ответ.

[0418] Как показано в таблице, отношения шансов являлись статистически значимыми при сравнении вибегрона с плацебо для подшкалы доставляемого симптомом беспокойства и совладания.

Таблица 61. Доля отвечающих для ОАВ-q на неделе 12 (полная выборка для анализа)

Шкала	Статистика	Плацебо (N=520)	Вибегрон (N=526)	Толтеродин (N=417)
	n	504	512	400
Общий HRQL	Неделя 12, n (%)	245 (48,6)	277 (54,1)	207 (51,8)
	Отличие от плацебо (95% CI) [1]		5,5 (-0,6, 11,6)	3,1 (-3,4, 9,7)
	Отношение шансов (95% CI) [2] Значение p		1,3 (1,0, 1,7) 0,0548	1,3 (0,9, 1,7) 0,1318
Доставляемое симптомом беспокойство	Неделя 12, n (%)	294 (58,3)	359 (70,1)	266 (66,5)
	Отличие от плацебо (95% CI) [2]		11,8 (5,9, 17,6)	8,2 (1,8, 14,5)
	Отношение шансов (95% CI) Значение p		1,9 (1,4, 2,5) <0,0001	1,6 (1,2, 2,2) 0,0009
Беспокойство	Неделя 12, n (%)	251 (49,8)	285 (55,7)	228 (57,0)
	Отличие от плацебо (95% CI) [1]		5,9 (-0,3, 12,0)	7,2 (0,7, 13,7)
	Отношение шансов (95% CI) [2] Значение p		1,3 (1,0, 1,8) 0,0507	1,6 (1,1, 2,1) 0,0051

Совладание	Неделя 12, n (%)	274 (54,4)	317 (61,9)	245 (61,3)
	Отличие от плацебо (95% CI) [1]		7,5 (1,5, 13,6)	6,9 (0,4, 13,3)
	Отношение шансов (95% CI) [2] Значение p		1,4 (1,1, 1,9) 0,0105	1,5 (1,1, 2,0) 0,0092
Сон	Неделя 12, n (%)	261 (51,8)	276 (53,9)	205 (51,3)
	Отличие от плацебо (95% CI) [1]		2,1 (-4,0, 8,3)	-0,5 (-7,1, 6,0)
	Отношение шансов (95% CI) [2] Значение p		1,2 (0,9, 1,6) 0,1933	1,1 (0,8, 1,5) 0,5334
Социальное взаимодействие	Неделя 12, n (%)	177 (35,2)	208 (40,6)	150 (37,4)
	Отличие от плацебо (95% CI) [1]		5,4 (-0,5, 11,4)	2,2 (-4,1, 8,5)
	Отношение шансов (95% CI) [2] Значение p		1,3 (0,9, 1,9) 0,1034	1,2 (0,8, 1,7) 0,3072

[1] 95% 2-сторонние CI для различия доли отвечающих основаны на нормальной аппроксимации.

[2] Отношения шансов, соответствующие 95% CI, и значения p выведены способом модели логистической регрессии, включающей лечение, пол, тип ОАВ и значения в исходной точке.

Примечание: апостериорный анализ с использованием полной выборки для анализа; проценты представлены на основании количества субъектов с не отсутствующими значениями в исходной точке и на неделе 12.

[0419] Сравнение процента отвечающих с 75% и 100% уменьшением количества эпизодов UII и 50% уменьшением количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию показано на фигуре 8. Доля пациентов (отвечающих для UII), достигших клинически значимого (75% или более уменьшения) ежесуточного количества эпизодов UII, являлась наиболее высокой в группе вибегрона 75 мг (49,3%), по сравнению с плацебо (32,8%) ($p < 0,001$) и толтероидом (42,2%), на неделе 12. Для вибегрона показано быстрое начало эффекта, с статистически значимо большим количеством отвечающих для UII к неделе 2 против плацебо ($p < 0,01$).

[0420] Вибегрон являлся хорошо переносимым с очень немногими неблагоприятными событиями $\geq 2\%$ и более, чем для плацебо. Обобщение вызванных лечением неблагоприятных событий показано в таблице 62. Наиболее распространенные неблагоприятные события более чем 2% и более, чем для плацебо, представляли собой головную боль, назофарингит, диарею, тошноту (см. таблицу 63). Данные, относящиеся к другим неблагоприятным событиям, перечислены в таблице 64. Неблагоприятные события для субъектов в возрасте ≥ 75 лет показаны в таблице 65.

Таблица 62. Обобщение вызванных лечением неблагоприятных событий

Популяция для оценки безопасности n (%)	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
Пациенты по меньшей мере с одним вызванным лечением неблагоприятным событием	180 (33,3)	211 (38,7)	166 (38,6)
Любое АЕ, представляющее клинический интерес	40 (7,4%)	36 (6,6%)	38 (8,8%)
Пациенты по меньшей мере с одним вызванным лечением серьезным АЕ	6 (1,1)	8 (1,5)	10 (2,3)
- SAE, приводящие к смерти	0	0	1 (0,2)
- Госпитализация	6 (1,1)	7 (1,3)	8 (1,9)
- Другие критерии серьезности	0	2 (0,4)	2 (0,5)
SAE, считающиеся связанными с лечением, по мнению исследователя	0	2 (0,4)	0

Таблица 63. Сравнение наиболее распространенных неблагоприятных событий ($\geq 2\%$ для вибегрона и $>$ плацебо)

Термин АЕ n (%)	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
Головная боль	13 (2,4)	22 (4,0)	11 (2,6)
Назофарингит	9 (1,7)	15 (2,8)	11 (2,6)
Диарея	6 (1,1)	12 (2,2)	9 (2,1)
Тошнота	6 (1,1)	12 (2,2)	5 (1,2)

Таблица 64. Сравнение других неблагоприятных событий ($\geq 2\%$ для вибегрона и $>$ плацебо плюс все АЕ, представляющие клинический интерес)

Термин АЕ n (%)	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
Инфекция мочевыводящих путей ^b	33 (6,1)	27 (5,0)	25 (5,8)
Инфекция мочевыводящих путей <i>Escherichia</i> ^b	0	0	1 (0,2%)
Задержка мочеиспускания ^b	2 (0,4)	3 (0,6)	3 (0,7)
Гипертензия ^b	9 (1,7)	9 (1,7)	11 (2,6)
Тахикардия	0	0	1 (0,2)
Увеличенное кровяное давление ^b	5 (0,9)	4 (0,7)	8 (1,9)
Увеличенное диастолическое кровяное давление ^b	0	0	1 (0,2%)
Гипотензия	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Головокружение ^b	6 (1,1)	5 (0,9)	4 (0,9)
Поллакиурия ^b	1 (0,2%)	0	0
Обморок ^b	2 (0,4)	0	1 (0,2)
Головокружение	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Позиционное головокружение	1 (0,2)	0	1 (0,2)
Фибрилляция предсердий	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Дискомфорт в грудной клетке	1 (0,2)	4 (0,7)	0
Боль в груди	3 (0,6)	0	0
Застойная сердечная недостаточность ^b	0	1 (0,2%)	0
Утомляемость ^b	5 (0,9)	2 (0,4)	6 (1,4)
Констипация ^b	7 (1,3)	9 (1,7)	6 (1,4)
Сухость полости рта ^b	5 (0,9)	9 (1,7)	28 (6,5)
Сонливость	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,5)

Прилив	2 (0,4)	4 (0,7)	1 (0,2)
Гиперчувствительность к лекарственному средству	1 (0,2)	2 (0,4)	0
Гипергликемия	2 (0,4)	3 (0,6)	2 (0,5)
Сахарный диабет типа 2	0	2 (0,4)	0
Дизурия	3 (0,6)	0	0
Цистит	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Увеличение остаточного объема мочи	2 (0,4)	4 (0,7)	6 (1,4)
Хроническая почечная недостаточность	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Увеличение уровня креатинина крови	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Уменьшение скорости клубочковой фильтрации	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,5)
Увеличение ALT ^b	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Увеличение AST ^b	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Увеличение уровня трансаминаз	0	1 (0,2)	0
Увеличение уровня билирубина	0	0	1 (0,2)
Увеличение уровня ферментов печени	1 (0,2)	0	1 (0,2)

^b АЕ, представляющие клинический интерес

Таблица 65. Обобщение вызванных лечением неблагоприятных событий у пациентов ≥ 75 лет

Популяция для оценки безопасности (%)	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Общая частота АЕ	40,0%	49,3%	50,0%
Наиболее распространенные АЕ (>2% и >плацебо)			
Боль в спине	3,3%	2,7%	2,1%
Тошнота	3,3%	2,7%	0%

Инфекция мочевыводящих путей	6,7%	8,0%	8,3%
Инфекция верхних дыхательных путей	1,7%	4,0%	0%
Диарея	3,3%	4,0%	4,2%
Диспноэ	0%	4,0%	0%
Задержка мочеиспускания	0%	2,7%	4,2%
Сыпь	1,7%	2,7%	0%
Сонливость	0%	2,7%	2,1%

[0421] Не наблюдали отличий от плацебо для неблагоприятных событий гипертензии, увеличения кровяного давления и инфекции мочевыводящих путей. Частоты исключения из исследования из-за АЕ составляли 1,1% для плацебо, 1,5% для вибегрона и 3,0% для толтеродина. Пациенты с по меньшей мере одним серьезным АЕ присутствовали для плацебо (1,1%), вибегрона (1,5%) и толтеродина (2,3%). Частота тахикардии 0,2% была зарегистрирована только в группе лечения толтеродином.

[0422] Данные жизненно важных показателей субъектов, включающие частоту сердечных сокращений и кровяное давление, показаны в таблицах 66-74.

Таблица 66. Изменение частоты сердечных сокращений от исходного на неделе 12

Частота сердечных сокращений (ударов/минуту)	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
Среднее в исходной точке (SD)	71,6 (9,13)	72,2 (9,08)	72,5 (9,15)
Мин., макс.	45, 102	45, 100	49, 100
Среднее изменение от исходного на неделе 12 (SD)	-0,1 (8,16)	0,5 (8,27)	0,3 (8,69)
Мин., макс.	-28, 30	-28, 29	-31, 30

Таблица 67. Изменение частоты сердечных сокращений по субпопуляциям от исходного на неделе 12

Частота сердечных сокращений (ударов/минуту)	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Гипертензивный в исходной точке ^a n в исходной точке	56	44	47
n через 12 недель Изменение через 12 недель (95%CI)	54 +1,7 (-0,7, +4,0)	40 +2,2 (-0,4, +4,8)	47 +1,5 (-1,4, +4,4)

Нормотензивный в исходной точке ^a n в исходной точке	484	501	383
n через 12 недель Изменение через 12 недель (95%CI)	439 -0,3 (-1,1, +0,4)	463 +0,4 (-0,4, +1,1)	346 +0,2 (-0,7, +1,1)

^aОпределенное как среднее систолическое ВР ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое ВР ≥ 90 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах.

Таблица 68. Категориальные изменения частоты сердечных сокращений от исходного на неделе 12

Категориальные изменения частоты сердечных сокращений от исходного	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
≥ 5 уд./мин	7,2%	8,6%	6,5%
≥ 10 уд./мин	1,5%	1,8%	2,1%
≥ 15 уд./мин	0,4%	0,4%	0,5%

уд./мин=ударов/минуту

Категориальные изменения основаны на 3 последовательных осмотрах после исходной точки, и пациентов учитывают во всех применимых категориях (например, если пациент имеет увеличение на 12 единиц, тогда этого пациента учитывают в обоих столбцах ≥ 5 и ≥ 10 единиц).

Таблица 69. Изменение систолического кровяного давления от исходного на неделе 12

Систолическое ВР (мм рт.ст.)	Плацебо N=539	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
Среднее (SD) в исходной точке	123,3 (12,35)	124,2 (11,93)	124,0 (12,14)
Мин., макс.	89, 164	94, 171	87, 157
n через 12 недель Среднее изменение от исходного на неделе 12 (SD)	493 -0,9 (10,56)	503 0,2 (11,89)	388 0,1 (10,74)
Мин., макс.	-45, 36	-52, 48	-36, 62

Оценки кровяного давления получали в трех повторах и усредняли при каждом осмотре.

Таблица 70. Изменение систолического кровяного давления от исходного по субпопуляциям на неделе 12

Систолическое ВР (мм рт.ст.)	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Гипертензивный в исходной точке ^а n в исходной точке	56	44	47
n через 12 недель Изменение через 12 недель (95% CI)	54 -12,6 (-15,8, -9,3)	40 -9,1 (-13,8, -4,4)	42 -7,6 (-10,9, -4,3)
Нормотензивный в исходной точке n в исходной точке	484	501	383
n через 12 недель Изменение через 12 недель (95% CI)	439 +0,5 (-0,3, +1,4)	463 +1,0 (0, +2,0)	346 +1,0 (-0,1, +2,1)

Оценки кровяного давления получали в трех повторах и усредняли при каждом осмотре.

^аОпределенное как среднее систолическое ВР ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое ВР ≥ 90 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах

Таблица 71. Категориальные изменения систолического кровяного давления от исходного на неделе 12

Категориальные изменения систолического кровяного давления от исходного	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
≥ 5 мм рт.ст.	8,0%	11,2%	9,3%
≥ 10 мм рт.ст.	3,0%	4,2%	4,7%
≥ 15 мм рт.ст.	0,7%	1,3%	2,1%

Оценки кровяного давления получали в трех повторах и усредняли при каждом осмотре.

Категориальные изменения основаны на 3 последовательных осмотрах после исходной точки, и пациентов учитывают во всех применимых категориях (например, если пациент имеет увеличение на 12 единиц, тогда этого пациента учитывают в обоих столбцах ≥ 5 и ≥ 10 единиц).

Таблица 72. Изменение диастолического кровяного давления от исходного на неделе 12

Диастолическое ВР (мм рт.ст.)	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
Среднее (SD) в исходной точке	75,7 (8,15)	76,0 (7,81)	76,2 (7,89)
Мин., макс.	53, 98	53, 104	41, 98
n через 12 недель Среднее изменение от исходного на неделе 12 (SD)	493 -0,6 (7,47)	503 0,2 (7,43)	388 0,3 (7,11)
Мин., макс.	-23, 30	-22, 26	-22, 24

Оценки кровяного давления получали в трех повторах и усредняли при каждом осмотре.

Таблица 73. Изменение диастолического кровяного давления от исходного по субпопуляциям на неделе 12

Диастолическое ВР (мм рт.ст.)	Плацебо	Вибегрон	Толтеродин
Гипертензивный в исходной точке ^a n в исходной точке	56	44	47
n через 12 недель Изменение через 12 недель (95% CI)	54 -6,1 (-8,3, -4,0)	40 -3,2 (-6,3, -0,1)	42 -1,3 (-3,8, +1,3)
Нормотензивный в исходной точке n в исходной точке	484	501	383
n через 12 недель Изменение через 12 недель (95% CI)	439 +0,1 (-0,6, +0,8)	463 +0,5 (-0,2, +1,1)	346 +0,5 (-0,2, +1,3)

Оценки кровяного давления получали в трех повторах и усредняли при каждом осмотре.

^aОпределенное как среднее систолическое ВР ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое ВР ≥ 90 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах

Таблица 74. Категориальные изменения от исходного диастолического кровяного давления на неделе 12

Категориальные изменения от исходного	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
---------------------------------------	------------------	-------------------	---------------------

диастолического кровяного давления			
≥ 5 мм рт.ст.	5,2%	7,0%	7,4%
≥ 10 мм рт.ст.	1,1%	1,3%	2,1%
≥ 15 мм рт.ст.	0	0,2%	0,7%

Оценки кровяного давления получали в трех повторах и усредняли при каждом осмотре.

Категориальные изменения основаны на 3 последовательных осмотрах после исходной точки, и пациентов учитывают во всех применимых категориях (например, если пациент имеет увеличение на 12 единиц, тогда этого пациента учитывают в обоих столбцах ≥ 5 и ≥ 10 единиц).

[0423] Данные для остаточного объема мочи после мочеиспускания (PVR) для всех субъектов и субпопуляций показаны в таблицах 75-77.

Таблица 75. Изменение остаточного объема мочи после мочеиспускания (PVR) от исходного до недели 12

PVR (мл)	Плацебо N=540	Вибегрон N=545	Толтеродин N=430
Среднее в исходной точке (SD)*	27,1 (31,05)	28,8 (32,49)	27,9 (37,94)
Среднее изменение от исходного на неделе 12 (SD)	2,1 (37,25)	0,4 (38,27)	3,1 (40,93)
Категории PVR на неделе 12			
< 100 мл	89,1%	89,9%	86,5%
≥ 100 мл - < 200 мл	3,7%	3,5%	5,8%
≥ 200 мл - < 350 мл	0,6%	0,6%	0,7%
≥ 350 мл	0	0	0

Следует отметить, что протокол требовал, чтобы PVR в исходной точке составлял ниже 150 мл

* n для каждой группы лечения в исходной точке составляли 539, 544 и 430 пациентов для плацебо, вибегрона и толтеролина, соответственно

Таблица 76. Изменение остаточного объема мочи после мочеиспускания (PVR) у женщин от исходного до недели 12

PVR (мл) у женщин	Плацебо N=459	Вибегрон N=463	Толтеродин N=364
Среднее в исходной точке (SD)*	27,0 (31,35)	27,0 (31,29)	27,2 (38,77)
Среднее изменение от исходного на неделе 12 (SD)	0,2 (35,75)	0,1 (36,19)	1,9 (40,24)
Категории PVR на неделе 12			
< <u>100 мл</u>	96,0%	96,8%	94,4%
≥ 100 мл - < 200 мл	3,5%	3,0%	5,3%
≥ 200 мл - < 350 мл	0,5%	0,2%	0,3%
≥ 350 мл	0	0	0

Следует отметить, что протокол требовал, чтобы PVR в исходной точке составлял ниже 150 мл

* n для каждой группы лечения в исходной точке составляли 459, 462 и 364 пациентов для плацебо, вибегрона и толтеродина, соответственно

Таблица 77. Изменение остаточного объема мочи после мочеиспускания (PVR) у мужчин от исходного до недели 12

PVR (мл) у мужчин	Плацебо N=81	Вибегрон N=82	Толтеродин N=66
Среднее в исходной точке (SD)*	27,8 (29,47)	38,8 (37,20)	31,5 (33,00)
Среднее изменение от исходного на неделе 12 (SD)	13,1 (43,63)	2,2 (48,45)	10,2 (44,24)
Категории PVR на неделе 12			
< <u>100 мл</u>	92,0%	89,7%	85,2%
≥ 100 мл - < 200 мл	6,7%	7,7%	11,5%
≥ 200 мл - < 350 мл	1,3%	2,6%	3,3%
≥ 350 мл	0	0	0

Следует отметить, что протокол требовал, чтобы PVR в исходной точке составлял ниже 150 мл

* n для каждой группы лечения в исходной точке составляли 80, 82 и 66 пациентов для плацебо, вибегрона и толтеродина, соответственно

Таблица 78. Изменение остаточного объема мочи после мочеиспускания (PVR) у мужчин с медицинским анамнезом ВРН от исходного до недели 12

PVR (мл) у мужчин с ВРН	Плацебо N=17	Вибегрон N=29	Толтеродин N=22
Среднее в исходной точке (SD)	27,3 (26,73)	35,3 (33,57)	41,0 (43,17)
Среднее изменение от исходного на неделе 12 (SD)	28,6 (62,36)	-3,4 (42,45)	3,7 (50,64)
Категории PVR на неделе 12			
< 100 мл	82,4%	96,6%	71,4%
≥ 100 мл - < 200 мл	11,8%	0	28,6%
≥ 200 мл - < 350 мл	5,9%	3,4%	0
≥ 350 мл	0	0	0

Следует отметить, что протокол требовал, чтобы PVR в исходной точке составлял ниже 150 мл

[0424] В общем, для вибегрона показана сильная эффективность среди всех конечных точек для ОАВ. (см. таблицу 79)

Таблица 79. изменение от исходного LS среднего на неделе 12 (с коррекцией по плацебо)

Конечная точка	Вибегрон	n	Значение р	Толтеродин	n	Значение р
Эпизоды UII¹	-0,6	383	<0,0001	-0,4	286	0,0123
Мочеиспускания¹	-0,5	492	<0,001	-0,3	378	0,0988
Эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию ²	-0,7	492	0,0020	-0,4	378	0,0648
Эпизоды тотального недержания ²	-0,7	383	<0,0001	-0,5	286	0,0074
Объем, выделяемый на мочеиспускание, (мл) ²	21,2	490	<0,0001	13,3	375	<0,001
Балл совладания по ОАВ-q ²	3,6	512	0,0038	3,1	401	0,0212

1. Совместная первичная конечная точка; 2. Вторичная конечная точка; LS=Наименьшие квадраты.

[0425] Для вибегрона 75 мг один раз в сутки показана значимо лучшая эффективность, по сравнению с плацебо, среди трех вторичных конечных точек (так же как двух совместных первичных конечных точек), указывающая на дополнительное преимущество вибегрона для пациентов с UII. Для вибегрона 75 мг показаны

статистически значимые уменьшения количества эпизодов тотального недержания к неделе 2 и сохранение этой значимости на протяжении 12-недельного периода лечения. Для вибегрона 75 мг показано явное увеличение объема, выделяемого на мочеиспускание, относительно объективный показатель увеличения емкости мочевого пузыря. Количество эпизодов тотального недержания было уменьшено наполовину в группе вибегрона против исходной точки, и почти половина подвергнутых лечению вибегроном пациентов с UII в исходной точке имела уменьшение по меньшей мере на 75% количества эпизодов UII после 12 недель терапии вибегроном. Переносимость вибегрона являлась благоприятной, с очень небольшим количеством неблагоприятных событий >2% и более, чем для плацебо.

[0426] Кроме того, для вибегрона 75 мг один раз в сутки показаны статистически значимые улучшения по шкалам OAB-q совладания, беспокойства, сна и доставляемого симптомом беспокойства, и общему показателю HRQL, по сравнению с плацебо, на неделе 12. Результаты, показанные выше, демонстрируют, что 75 мг вибегрона может улучшать симптомы OAB (учащение, неотложный позыв к мочеиспусканию, UII) и увеличивать QoL пациентов, страдающих от OAB.

Пример 7

Двойное слепое, многоцентровое 40-недельное расширенное исследование после 12-недельного первоначального исследования с контролем активного вещества, для оценки безопасности, переносимости и эффективности вибегрона 75 мг у мужчин и женщин с гиперактивным мочевым пузырем (OAB)

[0427] Двойное слепое многоцентровое исследование фазы 3, с контролем активного вещества, у мужчин и женщин с гиперактивным мочевым пузырем проводили в качестве расширения исследования, описанного в примере 6 («первоначального исследования»). Приблизительно 500 мужчинам и женщинам с гиперактивным мочевым пузырем, которые завершили 12 недель в первоначальном исследовании, разрешили регистрацию в приблизительно 110 центрах исследования в США.

[0428] Все субъекты, которых рандомизировали в первоначальном исследовании либо для вибегрона, либо для толтеролина ER 4 мг, продолжали такое же лечение. Субъектов, которых рандомизировали для плацебо в первоначальном исследовании, рандомизировали 1:1 для вибегрона или толтеролина, стратифицированных по полу и типу OAB в исходной точке.

[0429] Первичной конечной точкой являлась оценка безопасности и переносимости вибегрона в течение вплоть до 52 недель у пациентов с симптомами OAB. Вторичными конечными точками являлись оценка CFB на неделе 52 для среднего количества мочеиспусканий, эпизодов неотложного недержания мочи (UII), эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию и эпизодов тотального недержания мочи. Во всех расчетах CFB использовали значение исходной точки первоначального исследования.

[0430] В таблице 80 показаны демографические характеристики для общей группы, в то время как в таблице 81 показаны демографические характеристики для групп вибегрона и толтеролина.

Таблица 80. Демографические характеристики для общих групп

	Общее количество для вибегрона N=273	Общее количество для толтеродина N=232	Всего N=505
Средний возраст, лет (SD)	61,0 (12,91)	61,2 (12,65)	61,1 (12,78)
Субъекты ≥ 65 лет, n (%) Субъекты ≥ 75 лет, n (%)	129 (47,3) 31 (11,4)	106 (45,7) 29 (12,5)	235 (46,5) 60 (11,9)
Женщины, n (%) Мужчины, n (%)	213 (78,0) 60 (22,0)	182 (78,4) 50 (21,6)	395 (78,2) 110 (21,8)
Мокрая форма ОАВ, n (%) (с недержанием)	217 (79,5)	178 (76,7)	395 (78,2)
Сухая форма ОАВ, n (%) (без недержания)	56 (20,5)	54 (23,3)	110 (21,8)
Гипертензия в исходной точке n (%)	20 (7,3)	23 (9,9)	43 (8,5)
Предсуществующая гипертензия n (%)	137 (50,2)	103 (44,4)	240 (47,5)

Расширение выборки для анализа безопасности

Таблица 81. Демографические характеристики для групп вибегрона и толтеродина

	40 недель Вибегрон N=92	52 недели Вибегрон N=181	40 недель Толтеродин N=91	52 недели Толтеродин N=141
Средний возраст, лет (SD)	58,8 (13,69)	62,1 (12,39)	62,1 (12,14)	60,6 (12,98)
Субъекты ≥ 65 лет, n (%) Субъекты ≥ 75 лет, n (%)	36 (39,1) 8 (8,7)	93 (51,4) 23 (12,7)	43 (47,3) 13 (14,3)	63 (44,7) 16 (11,3)

Женщины, n (%) Мужчины, n (%)	73 (79,3) 19 (20,7)	140 (77,3) 41 (22,7)	70 (76,9) 21 (23,1)	112 (79,4) 29 (20,6)
Мокрая форма ОАВ, n (%) (с недержанием)	71 (77,2)	146 (80,7)	70 (76,9)	108 (76,6)
Сухая форма ОАВ, n (%) (без недержания)	21 (22,8)	35 (19,3)	21 (23,1)	33 (23,4)
Гипертензия в исходной точке n (%)	9 (9,8)	11 (6,1)	8 (8,8)	15 (10,6)
Предсуществующая гипертензия n (%)	40 (43,5)	97 (53,6)	31 (34,1)	72 (51,1)

Расширение выборки для анализа безопасности; Гипертензия в исходной точке основана на жизненно важных показателях в исходной точке. Предсуществующая гипертензия основана на жизненно важных показателях в исходной точке и предшествующем медицинском анамнезе

[0431] В таблице 82 показана группировка субъектов для общих групп, в то время как в таблице 83 показана группировка субъектов для групп вибегрона и толтеродина.

Таблица 82. Группировка субъектов для общих групп

	Общее количество для вибегрона n (%)	Общее количество для толтеродина n (%)	Всего n (%)
Рандомизированное (N)	274	232	506
Приняли по меньшей мере одну дозу (SAF-расш.)	273 (99,6)	232 (100)	505 (99,8)
Завершили исследование	235 (85,8)	195 (84,1)	430 (85,0)
Прекратили исследование	39 (14,2)	37 (15,9)	76 (15,0)
Отзыв информированного согласия	17 (6,2)	15 (6,5)	32 (6,3)

Неблагоприятное событие	4 (1,5)	8 (3,4)	12 (2,4)
Смерть	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Потери для отслеживания	10 (3,6)	5 (2,2)	15 (3,0)
Другие	4 (1,5)	5 (2,2)	9 (1,8)
Полная выборка для анализа (FAS-расш.)	266 (97,1)	219 (94,4)	485 (95,8)

Расширение рандомизированной выборки; некоторые причины прекращения (например, пациент с прекращением из-за РІ или спонсора и отклонения от протокола, отсутствия эффективности) не показаны

Таблица 83. Группировка субъектов для общих групп

	40 недель Вибегрон n (%)	52 недели Вибегрон n (%)	40 недель Толтероди н n (%)	52 недели Толтероди н n (%)
Рандомизированные (N)	92	182	91	141
Приняли по меньшей мере одну дозу (SAF-расш.)	92 (100)	182 (100)	91 (100)	141 (100)
Завершили исследование	79 (85,9)	156 (85,7)	72 (79,1)	123 (87,2)
Прекратили исследование	13 (14,1)	26 (14,3)	19 (20,9)	18 (12,8)
Отзыв информированного согласия	6 (6,5)	11 (6,0)	7 (7,7)	8 (5,7)
Неблагоприятное событие	1 (1,1)	3 (1,6)	4 (4,4)	4 (2,8)
Смерть	1 (1,1)	0	0	0

Потерины для отслеживания	4 (4,3)	6 (3,3)	3 (3,3)	2 (1,4)
Другие	1 (1,1)	3 (1,6)	4 (4,4)	1 (0,7)
Полная выборка для анализа (FAS-расш.)	90 (97,8)	176 (96,7)	83 (91,2)	136 (96,5)

Расширение рандомизированной выборки; некоторые причины прекращения (например, пациент с прекращением из-за РІ или спонсора и отклонения от протокола, отсутствия эффективности) не показаны

[0432] В таблицах 84-87 показаны неблагоприятные события, которые возникли в ходе исследования. Как показано в этих таблицах, не присутствовало значимого различия между вибегроном и толтероидом, применительно к гипертензии.

Таблица 84. Обобщение вызванных лечением неблагоприятных событий

Популяция для оценки безопасности n (%)	Общее количество для вибегрона N=273	Общее количество для толтероидина N=232
Пациенты по меньшей мере с одним вызванным лечением неблагоприятным событием	171 (62,6)	126 (54,3)
Пациенты по меньшей мере с одним вызванным лечением серьезным АЕ	9 (3,3)	10 (4,3)
SAE, приводящие к смерти (не считающиеся связанными исследователем или спонсором)	1 (0,4)	0
Госпитализация	7 (2,6)	9 (3,9)
Другие критерии серьезности	1 (0,4)	2 (0,9)
SAE, считающиеся связанными с лечением по мнению исследователя (Вибегрон: Коллагенозный колит Толтеродин: Обморок и сердечная недостаточность)	1 (0,4)	2 (0,9)

Расширение выборки для анализа безопасности

SAE=Серьезное неблагоприятное событие

TEAE=Вызванное лечением неблагоприятное событие

Таблица 85. Наиболее распространенные неблагоприятные события (группа вибегрона >2%)

Термин АЕ n (%)	Общее количество для вибегрона N=273	Общее количество для толтеролина N=232
Гипертензия	24 (8,8)	20 (8,6)
Инфекция мочевыводящих путей	18 (6,6)	17 (7,3)
Головная боль	15 (5,5)	9 (3,9)
Назофарингит	13 (4,8)	12 (5,2)
Диарея	13 (4,8)	4 (1,7)
Тошнота	10 (3,7)	7 (3,0)
Констипация	10 (3,7)	6 (2,6)
Инфекция верхних дыхательных путей	10 (3,7)	1 (0,4)
Бронхит	8 (2,9)	3 (1,3)
Увеличение остаточного объема мочи	7 (2,6)	3 (1,3)
Гипергликемия	7 (2,6)	2 (0,9)
Анемия	7 (2,6)	2 (0,9)
Боль в спине	6 (2,2)	3 (1,3)
Мышечно-скелетная боль	6 (2,2)	1 (0,4)

Расширение выборки для анализа безопасности; представляет количество пациентов

Таблица 86. Избранные неблагоприятные события

Термин АЕ n (%)	Общее количество для вибегрона N=273	Общее количество для толтеролина N=232
Гипертензия	24 (8,8)	20 (8,6)
Увеличенное кровяное давление	2 (0,7)	4 (1,7)

Тахикардия (синусовая тахикардия)	1 (0,4)	1 (0,4)
Фибрилляция предсердий	0	1 (0,4)
Гипотензия	0	0
Головокружение	4 (1,5)	2 (0,9)
Обморок	0	1 (0,4)
Инфекция мочевыводящих путей	18 (6,6)	17 (7,3)
Задержка мочеиспускания	3 (1,1)	1 (0,4)
Сухость полости рта	5 (1,8)	12 (5,2)
Констипация	10 (3,7)	6 (2,6)
Утомляемость	3 (1,1)	0

Расширение выборки для анализа; представляет количество пациентов

Таблица 87. Неблагоприятные события, приводящие к прекращению введения исследуемого лекарственного средства

Термин АЕ n (%)	Общее количество для вибегрона N=273	Общее количество для толтеродина N=232
Любое	4 (1,5)	8 (3,4)
Амнезия	1 (0,4)	0
Констипация	1 (0,4)	0
Диарея	1 (0,4)	0
Увеличенный уровень креатинина в крови	1 (0,4)	0
Увеличенный уровень мочевины в крови	1 (0,4)	0
Острая предпочечная недостаточность	0	1 (0,4)
Аортальный стеноз	0	1 (0,4)
Фибрилляция предсердий	0	1 (0,4)
Сердечная недостаточность	0	1 (0,4)
Кардиомиопатия	0	1 (0,4)

Хроническая почечная недостаточность	0	1 (0,4)
Головокружение	0	1 (0,4)
Синдром сухого глаза	0	1 (0,4)
Диспноэ	0	1 (0,4)
Гематурия	0	1 (0,4)
Головная боль	0	1 (0,4)
Дегенерация межпозвонкового диска	0	1 (0,4)
Недостаточность митрального клапана	0	1 (0,4)
Остеоартрит	0	1 (0,4)
Эмболия сосудов легких	0	1 (0,4)
Синусовая тахикардия	0	1 (0,4)
Недостаточность трехстворчатого клапана	0	1 (0,4)

Расширение выборки для анализа безопасности; представляет количество пациентов

[0433] Как показано на фигурах 15-18 и в таблицах 88-95, изменения с коррекцией по исходной точке сохранялись в течение 52 недель для всех четырех конечных точек эффективности (мочеиспускания, UUI, неотложного позыва к мочеиспусканию и тотального недержания). Кроме того, присутствовал количественно лучший эффект для вибегрона, по сравнению с толтероидом, во всех четырех категориях.

Таблица 88. Мочеиспускания на неделе 52

		40 недель Вибегрон N=90	52 недели Вибегрон N=176	40 недель Толтеродин N=83	52 недели Толтеродин N=136
Исходная точка	n Среднее (SD)	90 12,2 (3,80)	176 11,3 (3,41)	83 11,3 (3,07)	136 11,3 (3,22)
Неделя 52	n Среднее (SD)	79 9,3 (3,64)	152 8,7 (3,04)	69 8,8 (2,59)	120 9,0 (3,90)

Изменение от исходного	n Среднее (SD)	79 -3,1 (3,67)	152 -2,5 (2,71)	69 -2,6 (3,01)	120 -2,3 (3,29)
------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------------------	--------------------

Расширение полной выборки для анализа SD=стандартное отклонение

Таблица 89. Уменьшение количества мочеиспусканий на неделе 52

Мочеиспускания	52 недели Вибегрон N=176	52 недели Толтеродин N=136
n Среднее (SD) в исходной точке	176 11,32 (3,415)	136 11,33 (3,218)
n Изменение от исходного LS среднего (SE)	152 -2,4 (0,24)	120 -2,0 (0,26)
95% CI	-2,9 - -2,0	-2,5 - -1,5

Расширение полной выборки для анализа, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего на неделе 52. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, лечение по номеру осмотра в исследовании, исходную точку, тип ОАВ и пол

Таблица 90. Эпизоды UII на неделе 52

		40 недель Вибегрон N=69	52 недели Вибегрон N=143	40 недель Толтеродин N=64	52 недели Толтеродин N=106
Исходная точка	n Среднее (SD)	69 3,5 (2,92)	143 3,2 (2,84)	64 2,8 (2,40)	106 3,0 (2,04)

Неделя 52	n Среднее (SD)	61 1,2 (2,68)	125 1,0 (1,55)	55 1,1 (1,85)	91 1,4 (2,17)
Изменение от исходного	n Среднее (SD)	61 -2,3 (3,25)	125 -2,2 (2,40)	55 -1,5 (2,33)	91 -1,7 (2,09)

Расширение полной выборки для анализа

SD=стандартное отклонение

Таблица 91. Уменьшение количества эпизодов UUI на неделе 52

Эпизоды UUI	52 недели Вибегрон N=143	52 недели Толтеродин N=106
n Среднее (SD) в исходной точке	143 3,18 (2,837)	106 3,00 (2,038)
n Изменение от исходного LS среднего (SE)	125 -2,2 (0,15)	91 -1,7 (0,17)
95% CI	-2,5 - -1,9	-2,0 - -1,3

Расширение полной выборки для анализа для недержания, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего на неделе 52. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку и пол

Таблица 92. Эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию на неделе 52

		40 недель Вибегрон N=90	52 недели Вибегрон N=176	40 недель Толтеродин N=83	52 недели Толтеродин N=136

Исходная точка	n Среднее (SD)	90 8,6 (4,93)	176 8,0 (4,59)	83 7,6 (3,82)	136 8,0 (3,71)
Неделя 52	n Среднее (SD)	79 4,7 (5,04)	152 4,5 (4,38)	69 3,9 (3,74)	120 4,7 (4,74)
Изменение от исходного	n Среднее (SD)	79 -4,0 (4,13)	152 -3,4 (4,37)	69 -3,5 (4,07)	120 -3,5 (4,30)

Расширение полной выборки для анализа.

SD=стандартное отклонение

Таблица 93. Уменьшение количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию на неделе 52

Неотложный позыв к мочеиспусканию	52 недели Вибегрон N=176	52 недели Толтеродин N=136
n Среднее (SD) в исходной точке	176 8,00 (4,586)	136 8,03 (3,706)
n Изменение от исходного LS среднее (SE)	152 -3,4 (0,34)	120 -3,2 (0,37)
95% CI	-4,0 - -2,7	-4,0 - -2,5

Расширение полной выборки для анализа, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего на неделе 52. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании,

лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку, тип ОАВ и пол

Таблица 94: Эпизоды тотального недержания мочи на неделе 52

		40 недель Вибегрон N=69	52 недели Вибегрон N=143	40 недель Толтеродин N=64	52 недели Толтеродин N=106
Исходная точка	n Среднее (SD)	69 4,2 (3,79)	143 3,7 (3,23)	64 3,3 (2,96)	106 3,6 (2,52)
Неделя 52	n Среднее (SD)	61 1,8 (3,34)	125 1,2 (1,77)	55 1,2 (1,86)	91 1,7 (2,40)
Изменение от исходного	n Среднее (SD)	61 -2,5 (3,76)	125 -2,5 (2,72)	55 -1,9 (2,73)	91 -2,0 (2,31)

Расширение полной выборки для анализа. SD=стандартное отклонение

Таблица 95. Уменьшение эпизодов тотального недержания мочи на неделе 52

Тотальное недержание мочи	52 недели Вибегрон N=143	52 недели Толтеродин N=106
n Среднее (SD) в исходной точке	143 3,17 (3,225)	106 3,56 (2,524)
n Изменение от исходного LS среднее (SE)	125 -2,5 (0,17)	91 -1,9 (0,19)

95% CI	-2,8 - -2,2	-2,3 - -1,6
--------	-------------	-------------

Расширение полной выборки для анализа для недержания, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего на неделе 52. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку и пол

[0434] В таблице 96 показаны конечные точки отвечающих для неотложного позыва к мочеиспусканию и UUI на неделе 52.

Таблица 96. Конечные точки отвечающих для неотложного позыва к мочеиспусканию и UUI на неделе 52

Конечная точка		40 недель Вибегрон	52 недели Вибегрон	40 недель Толтеродин	52 недели Толтеродин
Эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию, 50% отвечающих	N Процент 95% CI	90 51,4 40,6-62,1	176 49,4 41,8-57,0	83 50,1 39,0-61,1	136 51,0 42,2-59,9
Эпизоды UUI, 75% отвечающих	N Процент 95% CI	69 58,7 46,7-70,8	143 61,0 52,6-69,4	64 54,0 41,2-66,7	106 54,4 44,5-64,3
Эпизоды UUI, 100% отвечающих	N Процент 95% CI	69 42,1 30,2-54,0	143 40,8 32,4-49,2	64 37,8 25,6-50,0	106 34,2 24,7-43,8

Полная выборка для анализа - расширение, расширение полной выборки для анализа для недержания, множественная подстановка отсутствующих значений

[0435] Как показано в таблице 97, для вибегрона показана сильная эффективность против всех конечных точек ОАВ на неделе 52.

Таблица 97. Конечные точки ОАВ на неделе 52

Конечная точка	52 неделя Вибегрон	n	95% CI	52 неделя Толтеродин	n	95% CI
----------------	-----------------------	---	--------	-------------------------	---	--------

CFB рассчитанных способом наименьших квадратов средних						
Эпизоды UII	-2,2	125	-2,5, -1,9	-1,7	91	-2,0, -1,3
Мочеиспускания	-2,4	152	-2,9, -2,0	-2,0	120	-2,5, -1,5
Эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию (UE)	-3,4	152	-4,0, -2,7	-3,2	120	-4,0, -2,5
Эпизоды тотального недержания	-2,5	125	-2,8, -2,2	-1,9	91	-2,3, -1,6
Объем, выделяемый на мочеиспускание, (мл) ¹	26 мл	145	-23, 71	9 мл	114	-26, 39
% отвечающих						
50% уменьшения UE	49%	176	42%, 57%	51%	136	42%, 60%
75% уменьшения UII	61%	143	53%, 69%	54%	106	45%, 64%
100% уменьшения UII	41%	143	32%, 49%	34%	106	25%, 44%
50% уменьшения тотального недержания	71%	143	63%, 79%	62%	106	52%, 72%

1. Q1, Q3 представлены для 95% CI

Конечные точки с UII основаны на расширении полной выборки для анализа для недержания, другие конечные точки основаны на полной выборке для анализа. Изменение от исходного LS среднего показано для UII, неотложных позывов к мочеиспусканию и тотального недержания,

Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку, тип OAB (за исключением UII) и пол. Среднее изменение от исходного показано для объема, выделяемого на мочеиспускание

[0436] В таблице 98 показан балл подшкалы совладания из длинной формы опросника качества жизни (OABq-LF) на неделе 52.

Таблица 98. Подшкала совладания OAB-q LF на неделе 52

		40 недель Вибегрон N=90	52 недели Вибегрон N=176	40 недель Толтеродин N=83	52 недели Толтеродин N=136
Исходная точка	n Средн ее (SD)	89 58,5 (29,59)	174 56,4 (30,86)	82 58,0 (28,06)	136 59,7 (27,41)

Неделя 52	n Средн ее (SD)	83 86,3 (18,76)	166 83,6 (21,25)	75 82,5 (18,60)	134 81,8 (22,16)
изменение от исходного	n Средн ее (SD)	83 28,3 (27,52)	164 27,1 (26,56)	74 24,7 (27,20)	134 22,1 (28,24)

Расширение полной выборки для анализа; Значение исходной точки происходит из первоначального исследования

SD=стандартное отклонение

Пример 8

Двойное слепое исследование фазы 1, с контролем плацебо для оценки эффекта вибегрона на кровяное давление и частоту сердечных сокращений у субъектов с гиперактивным мочевым пузырем (OAB)

[0437] Проводили двойное слепое многоцентровое исследование фазы 1, с контролем плацебо у мужчин и женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Всего 214 пациентов рандомизировали среди приблизительно 10 центров исследования в одну из двух групп исследования (108, которым вводили плацебо, и 106, которым вводили 75 мг вибегрона) в течение 28-суточного периода лечения.

[0438] Исследование оценивало эффект вибегрона на кровяное давление и частоту сердечных сокращений. Цели и конечные точки являлись такими, как описано ниже. «Средние дневные» конечные точки АВРМ рассчитывают как среднее из всех применимых считываний АВРМ во время бодрствования субъекта в течение 24-часовой сессии мониторингирования. «Средние 24-часовые» конечные точки АВРМ рассчитывают как среднее из всех применимых считываний АВРМ в течение 24-часовой сессии мониторингирования. «Максимальные среднее» конечные точки АВРМ рассчитывают как максимум часовых средних в течение окна Тмакс (0,5-6,5 часов после надевания манжеты в исходной точке и через 0,5-6,5 часов после суток 28).

Цели	Конечные точки
Первичные	
Определение и сравнение изменений от исходного до суток 29 среднего дневного амбулаторного систолического кровяного давления (ВР) между вибегроном и плацебо	Изменение от исходного до суток 29 среднего дневного амбулаторного систолического ВР
Вторичные	

Определение связи между вибегроном и измерениями ВР и частоты сердечных сокращений	Изменение от исходного до суток 29 средних дневных амбулаторных: • диастолического ВР • частоты сердечных сокращений Изменение от исходного до суток 29 средних 24-часовых амбулаторных: • систолического ВР • диастолического ВР • частоты сердечных сокращений <u>Поисковые</u> изменение от исходного до суток 29 Максимальных средних амбулаторных: • систолического ВР через 0,5-6,5 часов после дозирования на сутки 28 • диастолического ВР через 0,5-6,5 часов после дозирования на сутки 28 • частоты сердечных сокращений через 0,5-6,5 часов после дозирования на сутки 28 [Примечание: окно t_{макс} вибегрона составляет 0,5-6,5 часов] Максимальное изменение от исходного до суток 29 средних амбулаторных: • систолического ВР через 0,5-6,5 часов после дозирования
Другие Определение фармакокинетики, безопасности и переносимости повторяющейся дозы вибегрона 75 мг	фармакокинетика вибегрона на сутки 15 Безопасность Параметры безопасности и переносимости, включающие неблагоприятные события (АЕ), изменение сопутствующих лекарственных средств, оценки клинических лабораторных и жизненно важных показателей, собранные при

8.1 Критерии включения

[0439] Чтобы являться подходящим для участия в этом исследовании, пациент должен соответствовать всем из следующих критериев включения, и ни одному из следующих критериев исключения, до регистрации.

8.1.1 Критерии включения

[0440] 1. Способность дать письменное информированное согласие, что включает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме согласия.

[0441] 2. Мужчины или женщины в возрасте между 40 и 75 лет, включительно, при скрининге (осмотр 1). ПРИМЕЧАНИЕ: Вплоть до 30% субъектов могут являться мужчинами.

[0442] 3. Субъекты с ОАВ в анамнезе. Примечание: ОАВ определяют как неотложный позыв к мочеиспусканию, в присутствии или в отсутствие неотложного недержания мочи (UII), обычно ассоциированный с учащением и ноктурией.

[0443] 4. Остаточный объем мочи после мочеиспускания (PVR) должен составлять 100 мл или ниже при скрининге (осмотр 1) на основании сканирования мочевого пузыря или ультразвукового исследования.

[0444] 5. Субъект женского пола является подходящей для участия, если она:

- Не имеет репродуктивного потенциала, что определено как женщины до менопаузы с документированной двусторонней перевязкой маточных труб, двусторонней оофорэктомией (удалением яичников) или гистерэктомией; гистероскопической стерилизацией, или после менопаузы, определенной как 12 месяцев спонтанной аменореи. Документированный словесный анамнез от субъекта является приемлемым.

- Имеет репродуктивный потенциал и согласна использовать один из способов контрацепции, перечисленных в разделе 5.6.1, в течение соответствующего периода времени (как определено посредством этикетки продукта или исследователем) до начала дозирования, чтобы в достаточной степени минимизировать риск беременности в этой точке. Субъекты женского пола должны являться согласными использовать контрацепцию до последнего осмотра для отслеживания.

[0445] 6. Для женщин с репродуктивным потенциалом: Согласие не становится донором женских половых клеток (яйцеклеток) по меньшей мере до 1 месяца после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[0446] 7. Масса тела ≥ 50 кг для мужчин и ≥ 45 кг для женщин и индекс массы тела в диапазоне 18,5-35,0 кг/м² (включительно) при скрининге (осмотр 1).

[0447] 8. Окружность средней трети плеча должна составлять ≤ 45 см, чтобы соответствовать максимальному размеру манжеты для АВРМ.

8.1.2 Критерии исключения

[0448] 1. Субъект имеет положительный результат скрининга на наличие запрещенных препаратов при скрининге (осмотр 1), за исключением того, когда лекарственное средство назначено субъекту и не является запрещенным лекарственным средством.

[0449] 2. Имеет уровень ALT (аланинаминотрансферазы) или AST (аспартатаминотрансферазы) в $> 2,0$ раз больше верхнего предела нормы (ULN), или билирубина (общего билирубина) $> 1,5 \times \text{ULN}$ (или $> 2,0 \times \text{ULN}$, если это вторично по отношению к синдрому Жильбера или паттерну, соответствующему синдрому Жильбера) при скрининге (осмотр 1).

[0450] 3. Имеет оцененную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) < 30 мл/мин/1,73 м² с использованием уравнения из исследования модификации диеты при почечной недостаточности (MDRD) при скрининге (осмотр 1).

[0451] 4. Регулярное потребление алкоголя в пределах 6 месяцев от скрининга (осмотр 1) в анамнезе, определенное как:

[0452] • Среднее еженедельное потребление >14 порций спиртного/неделю для мужчин или >7 порций спиртного/неделю для женщин. Одна порция спиртного является эквивалентной (12 г спирта) = 5 унций (150 мл) вина или 12 унций (360 мл) пива, или 1,5 унций (45 мл) 40-градусного дистиллированного спирта.

[0453] 5. Субъекту вводили исследуемые продукт или устройство (включая плацебо) в пределах следующего периода времени до первых суток текущего исследования: 30 суток, 5 периодов времени полужизни или двойная длительность биологического эффекта исследуемого продукта (в зависимости от того, что дольше).

[0454] 6. В настоящее время участвует или участвовал в исследовании с использованием вибегрона.

[0455] 7. Использование любых следующих запрещенных лекарственных средств (представлены также подходящие периоды вымывания этих лекарственных средств): антихолинергетики; релаксанты гладких мышц; бета-2 адренергические агонисты для лечения стрессового недержания мочи; бета-2 адренергические агонисты; синтетический антидиуретический гормон; бета-3 адренергические агонисты; инъекции ботулотоксина в сжиматель; стимуляторы ЦНС; препараты конопли; альфа-1-агонисты (перорально); NSAID; растительные добавки.

[0456] 8. Изменял дозу конкретных лекарственных средств (например, трициклических антидепрессантов или комбинаций; ингибиторов повторного поглощения серотонина и/или норадреналина; ингаляционных антихолинергетиков; антигипертензивных средств, не перечисленных как запрещенные; альфа-1-антагонистов; ингибиторов 5-альфа-редуктазы; ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5) в пределах 4 недель до скрининга (осмотр 1) или планирует начинать или изменять дозирование любого из этих лекарственных средств в ходе исследования.

[0457] 9. Чувствительность к любому из исследуемых лекарственных средств или наполнителей, или компонентов в анамнезе, или аллергия на лекарственное средство, или другая аллергия в анамнезе, которая, по мнению исследователя, служит противопоказанием к их участию.

[0458] 10. Если гепарин используют в ходе отбора РК образцов (для субъектов, давших согласие на отбор РК образцов), субъектов с чувствительностью к гепарину или индуцированной гепарином тромбоцитопенией в анамнезе не следует регистрировать.

[0459] 11. Беременные женщины, как определено посредством положительного теста хорионического гонадотропина человека в сыворотке (осмотр при скрининге 1) или моче (сутки -1) при скрининге или до дозирования.

[0460] 12. Кормящие женщины, активно осуществляющие грудное вскармливание.

[0461] 13. Субъекты с неконтролируемой гипертензией (систолическое кровяное давление > 160 мм рт.ст. и/или диастолическое кровяное давление > 95 мм рт.ст.) или имеющие частоту сердечных сокращений в покое (по пульсу) > 100 ударов в минуту при скрининге (осмотр 1).

[0462] 14. Субъекты с предсуществующим состоянием, препятствующим нормальной анатомии, функции или моторике желудочно-кишечного тракта (включая обходной желудочный анастомоз), функции печени и/или почек, что может препятствовать абсорбции, метаболизму и/или выведению исследуемых лекарственных средств.

[0463] 15. Субъекты с активной инфекцией мочевыводящих путей на сутки -1 (осмотр 2)

[0464] 16. Значительные психиатрические или неврологические заболевания в анамнезе.

[0465] 17. Астма или хроническое обструктивное заболевание легких, требующие использования ингаляционных бета-2 агонистов в анамнезе.

[0466] 18. Неконтролируемый сахарный диабет ($HbA1c > 9\%$) в анамнезе при скрининге (осмотр 1).

[0467] 19. Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, вмешательства в коронарную артерию (например, обходное шунтирование коронарной артерии или чрескожное вмешательство на коронарных сосудах [например, ангиопластика, имплантация стента]), или нейроваскулярные вмешательства (например, стентирование сонной артерии) в анамнезе в пределах 6 месяцев до осмотра при скрининге. Субъекты с этими состояниями должны подвергаться стабильной медицинской терапии в течение по меньшей мере 3 месяцев до осмотра при скрининге.

[0468] 20. Субъекты, чья профессия или занятия в свободное время включают подъем тяжестей, и не желающие воздерживаться от участия в этих активностях на сутки исследования, когда собирают измерения АВРМ.

[0469] 21. Субъекты, чья профессия (т.е., рабочие ночной смены) или занятия в свободное время включают сон в течение по меньшей мере 8 непрерывных часов между 0700 и 2300 на постоянной основе.

[0470] 22. Критерии исключения для ЭКГ при скрининге (допустим один повтор для определения пригодности):

QTcF	> 450 мс для мужчин
------	-----------------------

	>470 мс для женщин
--	--------------------

- Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта [если не проведено излечивающее лечение абляцией] или фибрилляция предсердий

- Прекращения активности синусового узла > 3 секунд

[0471] 23. Остаточный объем мочи после мочеиспускания (PVR) > 100 мл при скрининге (осмотр 1)

[0472] 24. Субъекты, не прошедшие тестирование с использованием устройства АВРМ на основании критериев успешного/неуспешного прохождения, размещенных в справочном руководстве по проведению исследования

[0473] 25. Имеет в анамнезе хроническую боль или хроническое использование нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) для лечения боли; за исключением терапии аспирином в низкой дозе, которая допустима. Хроническую боль определяют как ежедневную боль, которая нарушает повседневную активность и требует специфического ежедневного лечения (например, ежедневных лекарственных средств против боли, или регулярного лечения иглоукалыванием, электростимуляцией и т.д.) против боли.

[0474] 26. Любое другое состояние, терапия, лабораторная аномалия или другие условия, которые могут, по мнению исследователя, препятствовать способности субъекта соблюдать процедуры в исследовании или делают участие в исследовании не наиболее соответствующим интересам субъекта.

8.2 Оценки и процедуры в исследовании

8.2.1. Исследуемый продукт и другое исследуемое лечение

[0475] Термин «исследуемое лечение» использован на протяжении протокола для описания однократной дозы вибегрона или плацебо.

	Исследуемое лечение	
	Вибегрон	Плацебо
<i>Наименование продукта:</i>	Вибегрон	Плацебо
<i>Физическое описание:</i>	Светло-зеленая овальная покрытая пленкой таблетка с 901, выбитым на одной стороне	Светло-зеленая овальная покрытая пленкой таблетка с 901, выбитым на одной стороне
<i>Лекарственная форма:</i>	Таблетка	Таблетка
<i>Единичная дозировка(дозировки)/Уровень (уровни) дозирования:</i>	75 мг/1 таблетка на дозу	Таблетка плацебо/1 таблетка на дозу
<i>Способ введения/Длительность</i>	Перорально/28 суток	Перорально/28 суток
<i>Инструкции по дозированию:а</i>	Вводить с 240 мл воды утром вне зависимости от приема пищи.	Вводить с 240 мл воды утром вне зависимости от приема пищи.

а. Применимо только для дозирования под контролем медицинского работника в клинике

8.2.2. Рандомизация/назначение лечения

[0476] Субъектов рандомизировали для введения одного из двух лекарственных средств в соотношении 1:1:

- Вибегрон 75 мг
- Плацебо для соответствия вибегрону 75 мг

[0477] Рандомизацию стратифицировали на основании возраста (≤ 55 или > 55 лет), пола (мужчины или женщины) и предсуществующей гипертензии (да или нет).

[0478] Регистрацию заполняли с использованием следующих пределов:

- Вплоть до 30% зарегистрированных субъектов могут являться мужчинами
- Может быть заполнена при вплоть до 55% субъектов с предсуществующей гипертензией в анамнезе и/или гипертензией в исходной точке

8.2.3. Таблица времени и событий

[0479] На фигуре 11 показана таблица времени и событий для исследования.

8.4 Соображения безопасности

[0480] Безопасность оценивали посредством оценки клинических лабораторных тестов, физических обследований и измерений жизненно важных показателей по осмотрам в офисе в различных временных точках в ходе исследования, и по документации АЕ.

8.5 Статистические анализы

[0481] Первичная гипотеза представляла собой тестирование, составляет ли изменение от исходного (CFB) среднего дневного амбулаторного систолического давления ВР до суток 29 для группы вибегрона менее, чем 3,5 мм рт.ст. CFB до суток 29 для группы плацебо. Нулевая и альтернативная статистические гипотезы представляли собой:

$$\begin{aligned} \square_0: \square_v - \square_p &\geq 3,5 \\ : \square_v - \square_p &< 3,5 \end{aligned}$$

[0482] где $\square_v$ =среднее дневное CFB до суток 29 для группы вибегрона, и $\square_p$ =среднее дневное CFB до суток 29 для группы плацебо.

8.6 Популяции для анализа

[0483] *Выборка для анализа безопасности (SAF)*: Все субъекты, которым вводили по меньшей мере одну дозу лекарственного средства из двойного слепого исследования, включены в SAF. Субъектов включали в группу лечения, соответствующую исследуемому лечению, которое было фактически получено. Это представляло собой популяцию, используемую для обобщения анализов безопасности, собранных в ходе клинических осмотров и переписки с персоналом центра; обобщение исходной точки/демографических характеристик также представлены для SAF.

[0484] *Полная выборка для анализа (FAS)*: Все субъекты, подвергнутые рандомизации, принявшие по меньшей мере одну дозу лекарственного средства из двойного слепого исследования, и имевшие применимое измерение мониторингирования амбулаторного кровяного давления (ABPM) в исходной точке и применимое измерение

ABPM на сутки 29, подлежат включению в FAS. В соответствии с принципом назначенного исследуемого лечения, субъектов включали в группу лечения, в которую их рандомизировали, независимо от того, какое лечение было фактически получено. Эту популяцию использовали для всех анализов измерений ABPM. Если FAS отличалась от SAF, тогда исходная точка/демографические характеристики были также представлены для FAS.

[0485] *Фармакокинетическая популяция:* РК популяция включает всех субъектов, подвергнутых отбору РК образцов плазмы и имеющих поддающиеся оценке данные зависимости концентрации от времени для анализа.

8.7 Конечный анализ

[0486] *Конечный анализ* проводили после завершения исследования и авторизации конечных баз данных.

[0487] Данные вносили в списки и обобщали. Лечение приписывали на основании расписания дозирования и включали в списки данных. Списки сортировали по субъекту, суткам и времени; обобщения представляли по лечению, суткам и времени.

[0488] Систему SAS версии 9.2 или более высокой использовали для анализа данных, так же как для получения таблиц, фигур и списков.

8.71 Анализы ABPM

[0489] Для анализа конечных точек ABPM (CFB до суток 29 систолического и диастолического кровяного давления, и частоты сердечных сокращений), использовали обобщенную линейную модель (GLM). FAS использовали для анализа этих конечных точек; по определению, FAS не имеет никаких отсутствующих данных, таким образом, подстановки отсутствующих данных не требуется. Модель анализа для каждой конечной точки эффективности включала термины для лечения, группы возраста (≤ 55 против > 55 лет), пола (мужчины против женщин) и предсуществующей гипертензии (да против нет) и показателя в исходной точке.

[0490] Первичные заключения выводили из различий для лечения для CFB на сутки 29 по GLM. Оцененное различие для лечения отображали в обобщении статистического анализа вместе с двусторонним 90% доверительным интервалом и ассоциированным значением p . Для тестирования первичной гипотезы в разделе 85, верхний предел двустороннего 90% доверительного интервала сравнивали с 3,5, и нулевую гипотезу отвергали, если верхний предел был строго менее чем 3,5.

[0491] 24-часовая средняя амбулаторная исходная точка для систолического и диастолического кровяного давления, и частоты сердечных сокращений представляла собой арифметическое среднее всех применимых измерений между временем надевания манжеты на сутки -1 и снятием манжеты на сутки 1. 24-часовое среднее на сутки 29 представляло собой арифметическое среднее всех применимых измерений между временем надевания манжеты на сутки 28 и снятием манжеты на сутки 29.

[0492] Максимум SBP, DBP и HR в окне tmax в исходной точке представлял собой максимум часовых средних применимых измерений от 0,5 до 6,5 часов после времени

надевания манжеты на сутки -1. На сутки 28, максимум SBP, DBP и HR в окне tmax представлял собой максимум часовых средних применимых измерений от 0,5 до 6,5 часов после дозы.

[0493] Средняя дневная амбулаторная исходная точка для систолического и диастолического кровяного давления, и частоты сердечных сокращений представляла собой арифметическое среднее всех измерений, полученных в ходе интервала времени, в течение которого субъект бодрствовал. Такое же определение являлось применимым для измерений на сутки 29.

8.8 Данные и результаты клинических исследований

[0494] Демографические характеристики пациентов в этом исследовании показаны в таблице 99, и группировка субъектов показана в таблице 100.

Таблица 99. Демографические характеристики пациентов

	Статистика	Плацебо (N=101)	Вибегрон (N=96)
Женщины	n (%)	74 (73,3)	73 (76,0)
Мужчины	n (%)	27 (26,7)	23 (24,0)
Возраст (лет)	Среднее (sd)	59,2 (8,21)	59,4 (8,56)
Возраст > 55 лет	n (%)	66 (65,3)	66 (68,8)
Возраст > 65 лет	n (%)	33 (32,7)	31 (32,3)
Предсуществующая гипертензия[1]	n (%)	26 (25,7)	31 (32,3)
SBP (мм рт.ст.)	Среднее (sd)	121,5 (13,45)	119,8 (15,45)
DBP (мм рт.ст.)	Среднее (sd)	76,3 (8,20)	75,0 (8,67)
HR (уд./мин)	Среднее (sd)	70,3 (8,94)	71,7 (9,73)
[1] Из медицинского анамнеза Популяция: FAS			

SBP: систолическое кровяное давление, DBP: Диастолическое кровяное давление
HR: частота сердечных сокращений

Таблица 100. Группировка субъектов

Группировка пациентов	Плацебо n (%)	Вибегрон n (%)
Рандомизированные (N)	108	106
Приняли по меньшей мере одну дозу (SAF)	108 (100)	106 (100)
Завершили исследование (4 нед.)	105 (97,2)	103 (97,2)
Прекратили исследование	3 (2,8)	3 (2,8)
Неблагоприятное Событие*	0	2 (1,9)
Потери для отслеживания	1 (0,9)	1 (0,9)
Несоблюдение режима введения исследуемого лекарственного средства	1 (0,9)	0
Отзыв информированного согласия субъектом	1 (0,9)	0
Полная выборка для анализа (FAS)	101 (93,5)	96 (90,6)
Популяция: Рандомизированная		

[0495] Для вибегрона достигнута первичная конечная точка: среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, по сравнению с значением для субъектов, которым вводят плацебо, составляло менее чем приблизительно 1 мм рт.ст. с верхней границей 90% доверительного интервала менее чем 3,5 мм рт.ст. Результаты показаны в таблицах 101 (полная выборка для анализа) и 102 (выборка без нарушений протокола).

Таблица 101. Изменение от исходного до суток 28 среднего дневного SBP (мм рт.ст.) по ABPM - FAS

Плацебо (N=101)	Вибегрон (N=96)	Различие для лечения
------------------------	------------------------	-----------------------------

<u>LS среднее</u>	<u>LS среднее</u>	<u>Вибегрон-Плацебо</u>	<u>90% CI</u>
0,01	0,82	0,81	-0,88, 2,49

ABPM=Мониторирование амбулаторного кровяного давления посредством Spacelabs 90207, SBP=Систолическое кровяное давление, LS среднее=Рассчитанное способом наименьших квадратов среднее, CI=Доверительный интервал, FAS=Полная выборка для анализа

Таблица 102. Изменение от исходного до суток 28 среднего дневного SBP (мм рт.ст.) по ABPM - PPS

Плацебо (N=98)	Вибегрон (N=93)	Различие для лечения	
<u>LS среднее</u>	<u>LS среднее</u>	<u>Вибегрон-Плацебо</u>	<u>90% CI</u>
-0,22	0,19	0,41	-1,18, 2,00

ABPM=Мониторирование амбулаторного кровяного давления посредством Spacelabs 90207, SBP=Систолическое кровяное давление, LS среднее=Рассчитанное способом наименьших квадратов среднее, CI=Доверительный интервал, PPS=Выборка без нарушений протокола

[0496] Вторичные конечные точки для полной выборки для анализа и выборки без нарушений протокола, описывающие изменения кровяного давления и частоты сердечных сокращений, показаны в таблицах 103 и 104. На фигуре 12 показан 90% доверительный интервал для различия для лечения, для изменения от исходного на сутки 28 систолического кровяного давления по ABPM. На фигуре 13 показан 90% доверительный интервал для различия для лечения, для изменения от исходного на сутки 28 диастолического кровяного давления по ABPM. На фигуре 14 показан 90% доверительный интервал для различия для лечения, для изменения от исходного на сутки 28 частоты сердечных сокращений по ABPM.

Таблица 103. Вторичные конечные точки ABPM: изменение от исходного до суток 28

	Плацебо (N=101)	Вибегрон (N=96)	Различие для лечения	
	<u>LS среднее</u>	<u>LS среднее</u>	<u>Вибегрон- Плацебо</u>	<u>90% CI</u>
Среднее дневное DBP (мм рт.ст.)	0,55	0,50	-0,04	-1,20, 1,11
Среднее дневное HR (уд./мин)	0,19	1,08	0,88	-0,26, 2,03

Среднее 24-час SBP (мм рт.ст.)	0,03	0,60	0,57	-0,97, 2,10
Среднее 24-час DBP (мм рт.ст.)	0,70	0,51	-0,19	-1,25, 0,87
Средняя 24-час HR (уд./мин)	-0,15	0,80	0,96	-0,10, 2,01
Макс. (0,5-6,5 час) SBP (мм рт.ст.)	0,29	1,96	1,67	-0,83, 4,18
Макс. (0,5-6,5 час) DBP (мм рт.ст.)	-0,53	0,63	1,16	-0,43, 2,75
Макс. (0,5-6,5 час) HR (уд./мин)	0,28	1,76	1,48	-1,07, 4,04
Популяция: FAS				

ABPM=Мониторирование амбулаторного кровяного давления, DBP=Диастолическое кровяное давление, HR=Частота сердечных сокращений, SBP=Систолическое кровяное давление, LS среднее=Рассчитанное способом наименьших квадратов среднее, CI=Доверительный интервал, FAS=Полная выборка для анализа

Таблица 104. изменение от исходного до суток 28 для максимума (0,5-6,5 час) ABPM SBP (мм рт.ст.)- PPS

Плацебо (N=95)	Вибегрон (N=90)	Различие для лечения	
<u>LS среднее</u>	<u>LS среднее</u>	<u>Вибегрон-плацебо</u>	<u>90% CI</u>
-0,04	1,0	1,05	-1,30, 3,40

ABPM=Мониторирование амбулаторного кровяного давления посредством Spacelabs 90207, SBP=Систолическое кровяное давление, LS среднее=Рассчитанное способом наименьших квадратов среднее, CI=Доверительный интервал, PPS=Выборка без нарушений протокола

[0497] Категориальное обобщение изменения от исходного на сутки 28 для конечных точек исследования показано в таблице 105.

Таблица 105. Конечные точки ABPM: Категориальное обобщение изменения от исходного на сутки 28

Параметр	Критерии	Конечная точка	Плацебо (N=101) n (%)	Вибегрон (N=96) n (%)
----------	----------	----------------	--------------------------	--------------------------

SBP (мм рт.ст.)	≥ 15 мм рт.ст.	Среднее дневное	2 (2,0)	2 (2,1)
		Среднее 24-часовое	0	2 (2,1)
		Максимум (0,5-6,5 час)	4 (4,2)	6 (6,5)
DBP (мм рт.ст.)	≥ 10 мм рт.ст.	Среднее дневное	2 (2,0)	2 (2,1)
		Среднее 24-часовое	0	1 (1,0)
		Максимум (0,5-6,5 час)	5 (5,2)	9 (9,8)
HR (уд./мин)	≥ 10 уд./мин	Среднее дневное	4 (4,0)	3 (3,1)
		Среднее 24-часовое	3 (3,0)	3 (3,1)
		Максимум (0,5-6,5 час)	17 (17,7)	20 (21,7)
Популяция: FAS				

ABPM=Мониторирование амбулаторного кровяного давления, SBP=Систолическое кровяное давление, DBP=Диастолическое кровяное давление, HR=Частота сердечных сокращений, FAS=Полная выборка для анализа

[0498] В таблицах 106, 107 и 108 показаны изменения клинических измерений систолического кровяного давления, диастолического кровяного давления и частоты сердечных сокращений на протяжении периода лечения.

Таблица 106. Клинические жизненно важные показатели: Категориальное обобщение изменения от исходного до суток 28

Параметр	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
SBP (мм рт.ст.)	Плацебо	108	105	27 (25,7)	18 (17,1)	11 (10,5)
	Вибегрон	106	103	33 (32,0)	22 (21,4)	10 (9,7)
DBP (мм рт.ст.)	Плацебо	108	105	21 (20,0)	7 (6,7)	3 (2,9)

	Вибегрон	106	103	24 (23,3)	9 (8,7)	2 (1,9)
HR (уд./мин)	Плацебо	108	105	21 (20,0)	7 (6,7)	3 (2,9)
	Вибегрон	106	103	24 (23,3)	8 (7,8)	3 (2,9)
Популяция: SAF						

* n=количество субъектов с определением жизненно важных показателей в исходной точке и на сутки 28 SBP=Систолическое кровяное давление DBP=Диастолическое кровяное давление, HR=Частота сердечных сокращений, CFB=изменение от исходного, sd=стандартное отклонение, SAF=Выборка для анализа безопасности

Таблица 107. Клинические жизненно важные показатели: Категориальное обобщение изменения от исходного до конца лечения

Параметр	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
SBP (мм рт.ст.)	Плацебо	108	107	38 (35,5)	14 (13,1)	10 (9,3)
	Вибегрон	106	105	36 (34,3)	22 (21,0)	13 (12,4)
DBP (мм рт.ст.)	Плацебо	108	107	21 (19,6)	7 (6,5)	1 (0,9)
	Вибегрон	106	105	31 (29,5)	12 (11,4)	7 (6,7)
HR (уд./мин)	Плацебо	108	107	22 (20,6)	10 (9,3)	5 (4,7)
	Вибегрон	106	105	37 (35,2)	12 (11,4)	4 (3,8)
Популяция: SAF						

* n=количество субъектов с оценками в исходной точке и в конце лечения, SBP=Систолическое кровяное давление DBP=Диастолическое кровяное давление, HR=Частота сердечных сокращений, CFB=изменение от исходного, sd=стандартное отклонение, SAF=Выборка для анализа безопасности

Таблица 108. Клинические жизненно важные показатели: Категориальное обобщение изменения от исходного в течение 28 суток при 3 последовательных осмотрах

Параметр	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
----------	---------	---	----	-----------	------------	------------

SBP (мм рт.ст.)	Плацебо	108	103	10 (9,7)	5 (4,9)	2 (1,9)
	Вибегрон	106	98	14 (14,3)	6 (6,1)	0
DBP (мм рт.ст.)	Плацебо	108	103	6 (5,8)	3 (2,9)	0
	Вибегрон	106	98	5 (5,1)	3 (3,1)	0
HR (уд./мин)	Плацебо	108	103	9 (8,7)	2 (1,9)	2 (1,9)
	Вибегрон	106	98	6 (6,1)	3 (3,1)	0
Популяция: SAF						

* n=количество субъектов с оценками в исходной точке и в конце лечения, SBP=Систолическое кровяное давление DBP=Диастолическое кровяное давление, HR=Частота сердечных сокращений, CFB=изменение от исходного, sd=стандартное отклонение, SAF=Выборка для анализа безопасности

[0499] Изменения клинических жизненно важных показателей по подгруппам показаны в таблицах 109-114. Для субъектов с массой тела по меньшей мере приблизительно 65,4 кг, не присутствовало различий между лечением и плацебо в количестве субъектов с увеличением систолического кровяного давления ≥ 5 , ≥ 10 или ≥ 15 мм рт.ст. То же самое было справедливо для субъектов в возрасте более 66 лет.

Таблица 109 Клинические жизненно важные показатели: категориальное обобщение изменения от исходного до суток 28 SBP по подгруппам

Подгруппа	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
Масса тела ≤ 25 -го процентиля	Плацебо	24	23	3 (13,0)	3 (13,0)	2 (8,7)
	Вибегрон	31	28	9 (32,1)	6 (21,4)	2 (7,1)
Масса тела > 25 -го процентиля	Плацебо	84	82	24 (29,3)	15 (18,3)	9 (11,0)
	Вибегрон	75	75	24 (32,0)	16 (21,3)	8 (10,7)

eGFR ≤ 25-го перцентиля	Плацебо	26	26	7 (26,9)	5 (19,2)	3 (11,5)
	Вибегрон	30	30	7 (23,3)	4 (13,3)	1 (3,3)
eGFR > 25-го перцентиля	Плацебо	82	79	20 (25,3)	13 (16,5)	8 (10,1)
	Вибегрон	76	73	26 (35,6)	18 (24,7)	9 (12,3)
Популяция: SAF						

n=количество субъектов с определением жизненно важных показателей в исходной точке и на сутки 28, SBP=Систолическое кровяное давление, SAF=Выборка для анализа безопасности, 25^й перцентиль eGFR=72 мл/мин/1,73 м², 25^й перцентиль BW=65,4 кг

Таблица 110. Клинические жизненно важные показатели: категориальное обобщение изменения от исходного до суток 28 SBP по подгруппам

Подгруппа	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
Возраст ≤ 75-го перцентиля	Плацебо	81	78	16 (20,5)	11 (14,1)	7 (9,0)
	Вибегрон	84	81	28 (34,6)	18 (22,2)	9 (11,1)
Возраст > 75-го перцентиля	Плацебо	27	27	11 (40,7)	7 (25,9)	4 (14,8)
	Вибегрон	22	22	5 (22,7)	4 (18,2)	1 (4,5)
Предсуществующая гипертензия: ДА	Плацебо	36	35	9 (25,7)	8 (22,9)	4 (11,4)
	Вибегрон	39	39	13 (33,3)	9 (23,1)	4 (10,3)
Предсуществующая гипертензия: НЕТ	Плацебо	72	70	18 (25,7)	10 (14,3)	7 (10,0)

	Вибегро н	67	64	20 (31,3)	13 (20,3)	6 (9,4)
Популяция: SAF						

n=количество субъектов с определением жизненно важных показателей в исходной точке и на сутки 28, SBP=Систолическое кровяное давление, SAF=Выборка для анализа безопасности, 75й процентиль возраста 66 лет

Таблица 111. Клинические жизненно важные показатели: категориальное обобщение изменения от исходного в течение 28 суток при 3 последовательных осмотрах

Подгруппа	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
Масса тела < = 25-го процентиля	Плацебо	24	22	2 (9,1)	0	0
	Вибегрон	31	26	6 (23,1)	2 (7,7)	0
Масса тела > 25-го процентиля	Плацебо	84	81	8 (9,9)	5 (6,2)	2 (2,5)
	Вибегрон	75	72	8 (11,1)	4 (5,6)	0
eGFR < = 25- го процентиля	Плацебо	26	25	3 (12,0)	3 (12,0)	2 (8,0)
	Вибегрон	30	28	3 (10,7)	1 (3,6)	0
eGFR > 25- го процентиля	Плацебо	82	78	7 (9,0)	2 (2,6)	0
	Вибегрон	76	70	11 (15,7)	5 (7,1)	0
Популяция: SAF						

n=количество субъектов с осмотром в исходной точке и 3 осмотрами после исходной точки, SAF=Выборка для анализа безопасности, eGFR 25й процентиль=72 мл/мин/1,73 м², 25й процентиль BW=65,4 кг

Таблица 112. Клинические жизненно важные показатели: категориальное обобщение изменения от исходного в течение 28 суток при 3 последовательных осмотрах

Подгруппа	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
Возраст ≤ 75-го перцентиля	Плацебо	81	77	6 (7,8)	3 (3,9)	2 (2,6)
	Вибегрон	84	78	13 (16,7)	5 (6,4)	0
Возраст > 75-го перцентиля	Плацебо	27	26	4 (15,4)	2 (7,7)	0
	Вибегрон	22	20	1 (5,0)	1 (5,0)	0
Предсуществующая гипертензия: ДА	Плацебо	36	34	5 (14,7)	5 (14,7)	2 (5,9)
	Вибегрон	39	37	6 (16,2)	3 (8,1)	0
Предсуществующая гипертензия: НЕТ	Плацебо	72	69	5 (7,2)	0	0
	Вибегрон	67	61	8 (13,1)	3 (4,9)	0
Популяция: SAF						

n=количество субъектов с осмотром в исходной точке и 3 осмотрами после исходной точки, SAF=Выборка для анализа безопасности, 75й перцентиль возраста 66 лет

Таблица 113. клинические жизненно важные показатели (sbp): категориальное обобщение сдвигов изменения от исходного до конца лечения

Параметр	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
≤ 25-го перцентиля BW	Плацебо	24	24	8 (33,3)	3 (12,5)	2 (8,3)
	Вибегрон	31	30	13 (43,3)	9 (30,0)	5 (16,7)

>25-го процентиля BW	Плацебо	84	83	30 (36,1)	11 (13,3)	8 (9,6)
	Вибегрон	75	75	23 (30,7)	13 (17,3)	8 (10,7)
eGFR ≤ 25-го процентиля	Плацебо	26	26	10 (38,5)	7 (26,9)	5 (19,2)
	Вибегрон	30	30	13 (43,3)	9 (30,0)	6 (20,0)
eGFR >25-го процентиля	Плацебо	82	81	28 (34,6)	7 (8,6)	5 (6,2)
	Вибегрон	76	75	23 (30,7)	13 (17,3)	7 (9,3)
Популяция: SAF						

*n=количество субъектов с осмотром в исходной точке и любым количеством осмотров после исходной точки, SAF=Выборка для анализа безопасности SBP=Систолическое кровяное давление eGFR, 25^й процентиль=72 мл/мин/1,73 м², 25^й процентиль BW=65,4 кг

Таблица 114. Клинические жизненно важные показатели (SBP) категориальное обобщение сдвигов изменения от исходного до конца лечения

Параметр	Лечение	N	n*	≥ 5 n (%)	≥ 10 n (%)	≥ 15 n (%)
Возраст ≤ 75-го процентиля	Плацебо	81	80	28 (35,0)	9 (11,3)	6 (7,5)
	Вибегрон	84	83	29 (34,9)	18 (21,7)	10 (12,0)
Возраст > 75-го процентиля	Плацебо	27	27	10 (37,0)	5 (18,5)	4 (14,8)
	Вибегрон	22	22	7 (31,8)	4 (18,2)	3 (13,6)

Предсуществующая гипертензия: ДА	Плацебо	36	36	12 (33,3)	7 (19,4)	6 (16,7)
	Вибегрон	39	39	14 (35,9)	8 (20,5)	4 (10,3)
Предсуществующая гипертензия: НЕТ	Плацебо	72	71	26 (36,6)	7 (9,9)	4 (5,6)
	Вибегрон	67	66	22 (33,3)	14 (21,2)	9 (13,6)
Популяция: SAF						

*n=количество субъектов с осмотром в исходной точке и 3 осмотрами после исходной точки, SAF=Выборка для анализа безопасности SBP=Систолическое кровяное давление, 75^й перцентиль возраста 66 лет

[0500] Обобщения неблагоприятных событий показаны в таблицах 115, 116 и 117.

Таблица 115. Обобщение вызванных лечением неблагоприятных событий

	Плацебо N=108 n (%)	Вибегрон N=106 n (%)
Неблагоприятное событие (AE)	27 (25,0)	49 (46,2)
Серьезное неблагоприятное событие (SAE)	1 (0,9)	1 (0,9)
Летальное неблагоприятное событие	0	0
Связанное с лечением SAE, по мнению исследователя	0	0
АЕ, приводящие к прекращению лечения [1]	1 (0,9)	3 (2,8)
АЕСІ	4 (3,7)	8 (7,5)
Связанные с лечением АЕСІ	3 (2,8)	3 (2,8)
Популяция: для анализа безопасности		

[1] Плацебо: увеличение кровяного давления, вибегрон: 1.) тошнота, рвота головокружение 2.) боль в спине 3.) чувство жара и тревожность

Таблица 116. Наиболее распространенные неблагоприятные события: вибегрон >2% и >плацебо

Предпочтительный термин	Плацебо N=108 n (%)	Вибегрон N=106 n (%)
Гипертензия	4 (3,7)	5 (4,7)
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (0,9)	5 (4,7)
Головная боль	2 (1,9)	4 (3,8)
Диарея	1 (0,9)	3 (2,8)
Сухость полости рта	1 (0,9)	3 (2,8)
Утомляемость	0	3 (2,8)
Гематурия	0	3 (2,8)
Назофарингит	3 (2,8)	3 (2,8)
Тошнота	1 (0,9)	3 (2,8)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (0,9)	3 (2,8)
Популяция: для анализа безопасности		

Таблица 117. Избранные неблагоприятные события

Предпочтительный термин	Плацебо N=108 n (%)	Вибегрон N=106 n (%)
Гипертензия	4 (3,7)	5 (4,7)
Увеличенное кровяное давление	1 (0,9)	0
Тахикардия	0	0
Гипотензия	0	1 (0,9)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (0,9)	3 (2,8)
Увеличенный остаточный объем мочи	0	0
Задержка мочеиспускания	0	1 (0,9)

Констипация	1 (0,9)	2 (1,9)
Диарея	1 (0,9)	3 (2,8)
Популяция: для анализа безопасности		

[0501] В таблице 118 показано сравнение исследования QTс между мирабегроном и вибегроном.

Таблица 118. сравнение исследования QTс - мирабегрон и вибегрон: данные ВР и HR у здоровых субъектов

	Вибегрон (из исследования QT)	Мирабегрон (из исследования QT/метка 4/2018)
Дозы	200, 400 мг (однократная доза)	50, 100, 200 мг (повторяющаяся доза)
SBP	При Смакс, +2,2, +3,97 мм рт.ст. (200, 400 мг)* 24-часовое среднее: +0,7, 1,3 мм рт.ст. (200, 400 мг) <u>Оценка для 75 мг</u> При Смакс: 0,4 мм рт.ст. 24-часовое среднее: 0,1 мм рт.ст.	Максимальное среднее +4,0 мм рт.ст. (50 мг) 24-часовое среднее: +3,0, +5,5, +9,7 мм рт.ст. (50, 100, 200 мг)
HR	При Смакс, 4,1 и 11,2 ВРМ (200, 400 мг)	Максимальное среднее 6,7, 11, 17 уд./мин
* Доза вибегрона 200 и 400 мг=3,3х и 9х воздействия 75 мг Все данные представлены как коррекция по плацебо		

[0502] Профиль безопасности являлся согласованным с исследованием фазы 3, описанным в примере 6, с на 1 АЕ гипертензии больше в группе вибегрона, по сравнению с плацебо. Это исследование в общем подтверждает профиль безопасности вибегрона с отсутствием клинически значимых эффектов на кровяное давление.

[0503] Ниже приведены примеры конкретных вариантов осуществления изобретения:

[0504] Вариант осуществления 1: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) - (5) от исходного на протяжении периода лечения:

(1) изменение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа на от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5;

(2) изменение среднего количества эпизодов UII за 24 часа на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ;

(3) изменение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа на от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,5;

(4) изменение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа на от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,7; и

(5) изменение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, на от приблизительно 18 мл до приблизительно 30 мл.

[0505] Вариант осуществления 2: Способ из варианта осуществления 1, где лечение обеспечивает по меньшей мере два из изменений (1) - (5) от исходного на протяжении периода лечения.

[0506] Вариант осуществления 3: Способ из варианта осуществления 2, где лечение обеспечивает изменения (1) и (2) от исходного на протяжении периода лечения.

[0507] Вариант осуществления 4: Способ из любого из вариантов осуществления 1-3, где изменение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа составляет от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,1, или предпочтительно, от приблизительно -1,6 до приблизительно -2,0.

[0508] Вариант осуществления 5: Способ из любого из вариантов осуществления 1-4, где изменение среднего количества эпизодов UII за 24 часа составляет от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,3, или предпочтительно, от приблизительно -1,8 до приблизительно -2,2.

[0509] Вариант осуществления 6: Способ из любого из вариантов осуществления 1-5, где изменение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа составляет от приблизительно -2,4 до приблизительно -3,0, или предпочтительно, от приблизительно -2,5 до -2,9.

[0510] Вариант осуществления 7: Способ из любого из вариантов осуществления 1-6, где изменение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа составляет от приблизительно -1,9 до приблизительно -2,5, или предпочтительно, от приблизительно -2,0 до -2,4.

[0511] Вариант осуществления 8: Способ из любого из вариантов осуществления 1-7, где изменение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, составляет от приблизительно 20 мл до приблизительно 28 мл, или предпочтительно, от приблизительно 22 мл до приблизительно 26 мл.

[0512] Вариант осуществления 9: Способ из любого из вариантов осуществления 1-8, где субъект имеет симптом, выбранный из группы, состоящей из неотложного недержания мочи, неотложного позыва к мочеиспусканию, учащенного мочеиспускания или их комбинации.

[0513] Вариант осуществления 10: Способ из варианта осуществления 9, где субъект имеет симптомы неотложного недержания мочи, неотложного позыва к мочеиспусканию и учащенного мочеиспускания.

[0514] Вариант осуществления 11: Способ уменьшения среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0515] Вариант осуществления 12: Способ уменьшения среднего количества эпизодов UUI за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0516] Вариант осуществления 13: Способ уменьшения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0517] Вариант осуществления 14: Способ уменьшения среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0518] Вариант осуществления 15: Способ увеличения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0519] Вариант осуществления 16: Способ из любого из вариантов осуществления 1-15, где субъект представляет собой человека.

[0520] Вариант осуществления 17: Способ из варианта осуществления 16, где человек представляет собой женщину.

[0521] Вариант осуществления 18: Способ из варианта осуществления 16, где человек представляет собой мужчину.

[0522] Вариант осуществления 19: Способ из любого из вариантов осуществления 16-18, где возраст человека составляет или превышает 65 лет.

[0523] Вариант осуществления 20: Способ из любого из вариантов осуществления 16-18, где человек имеет возраст выше 75 лет.

[0524] Вариант осуществления 21: Способ из любого из вариантов осуществления 1-20, где субъект страдает тяжелой почечной недостаточностью.

[0525] Вариант осуществления 22: Способ из любого из вариантов осуществления 1-20, где субъект страдает умеренной почечной недостаточностью.

[0526] Вариант осуществления 23: Способ из любого из вариантов осуществления 1-22, где субъекту одновременно вводят ингибитор СYP3A/P-гликопротеина.

[0527] Вариант осуществления 24: Способ из любого из вариантов осуществления 1-23, где субъекту одновременно вводят субстрат CYP2D6.

[0528] Вариант осуществления 25: Способ из любого из вариантов осуществления 1-24, где субъекту вводили антихолинергическое средство вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона.

[0529] Вариант осуществления 26: Способ из любого из вариантов осуществления 1-25, где субъекту вводили бета-3-агонист, отличный от вибегрона, вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона.

[0530] Вариант осуществления 27: Способ из любого из вариантов осуществления 1-26, где вибегрон вводят один раз в сутки.

[0531] Вариант осуществления 28: Способ из любого из вариантов осуществления 1-27, где вибегрон вводят в форме свободного основания.

[0532] Вариант осуществления 29: Способ из любого из вариантов осуществления 1-28, где вибегрон вводят в форме его фармацевтически приемлемой соли.

[0533] Вариант осуществления 30: Способ из любого из вариантов осуществления 1-29, где субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, где среднее максимальное изменение составляет менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0534] Вариант осуществления 31: Способ из любого из вариантов осуществления 1-29, где субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем 8 мм рт.ст.

[0535] Вариант осуществления 32: Способ из любого из вариантов осуществления 1-29, где субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, где среднее максимальное изменение составляет менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0536] Вариант осуществления 33: Способ из любого из вариантов осуществления 1-29, где субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем 5 мм рт.ст.

[0537] Вариант осуществления 34: Способ из любого из вариантов осуществления 1-33, где период лечения выбран из группы, состоящей из 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 и 52 недель.

[0538] Вариант осуществления 35: Способ из любого из вариантов осуществления 1-33, где достигают начало действия вибегрона через приблизительно 4 недели, приблизительно 3 недели или приблизительно 2 недели.

[0539] Вариант осуществления 36: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где лечение обеспечивает по меньшей мере одно из изменений (1) - (5) в течение 12-недельного периода лечения:

(1) уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг;

(2) уменьшение среднего количества эпизодов UUI за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина ER 4 мг, когда субъект представляет собой пациента с мокрой формой ОАВ;

(3) уменьшение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина ER 4 мг;

(4) уменьшение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа, превышающее или эквивалентное уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина ER 4 мг; и

(5) увеличение среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, превышающее или эквивалентное увеличению, достигаемому с использованием толтеролина ER 4 мг.

[0540] Вариант осуществления 37: Способ из варианта осуществления 36, где лечение обеспечивает изменение, превышающее достигаемое с использованием толтеролина ER 4 мг.

[0541] Вариант осуществления 38: Способ из варианта осуществления 36, где лечение обеспечивает по меньшей мере два из изменений (1) - (5) от исходного на протяжении периода лечения.

[0542] Вариант осуществления 39: Способ из варианта осуществления 37, где лечение обеспечивает изменения (2) и (4) от исходного на протяжении периода лечения.

[0543] Вариант осуществления 40: Способ из любого из вариантов осуществления 36-39, где субъект имеет симптом, выбранный из группы, состоящей из неотложного недержания мочи, неотложного позыва к мочеиспусканию, учащенного мочеиспускания или их комбинации.

[0544] Вариант осуществления 41: Способ из варианта осуществления 40, где субъект имеет симптомы неотложного недержания мочи, неотложного позыва к мочеиспусканию и учащенного мочеиспускания.

[0545] Вариант осуществления 42: Способ уменьшения среднего количества мочеиспусканий за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0546] Вариант осуществления 43: Способ из варианта осуществления 42, где субъект представляет собой человека.

[0547] Вариант осуществления 44: Способ из варианта осуществления 43, где возраст человека составляет или превышает 65 лет.

[0548] Вариант осуществления 45: Способ из варианта осуществления 44, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо.

[0549] Вариант осуществления 46: Способ из варианта осуществления 44, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,5 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0550] Вариант осуществления 47: Способ из варианта осуществления 43, где субъекту вводили антихолинергическое средство вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона.

[0551] Вариант осуществления 48: Способ из варианта осуществления 47, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,5 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо.

[0552] Вариант осуществления 49: Способ из варианта осуществления 47, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,5 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0553] Вариант осуществления 50: Способ из варианта осуществления 43, где субъекту вводили бета-3-агонист, отличный от вибегрона, вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона.

[0554] Вариант осуществления 51: Способ из варианта осуществления 50, где среднее количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет на между приблизительно 1 и приблизительно 4 менее, чем среднее количество мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо.

[0555] Вариант осуществления 52: Способ из варианта осуществления 50, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период составляет в между приблизительно 2,0 и приблизительно 2,5 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0556] Вариант осуществления 53: Способ уменьшения среднего количества эпизодов UUI за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0557] Вариант осуществления 54: Способ из варианта осуществления 53, где субъект представляет собой человека.

[0558] Вариант осуществления 55: Способ из варианта осуществления 54, где возраст человека составляет или превышает 65 лет.

[0559] Вариант осуществления 56: Способ из варианта осуществления 55, где уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,25 и приблизительно 1,75 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо.

[0560] Вариант осуществления 57: Способ из варианта осуществления 55, где субъекту вводили антихолинергическое средство вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона.

[0561] Вариант осуществления 58: Способ из варианта осуществления 57, где уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,50 и приблизительно 2,0 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо.

[0562] Вариант осуществления 59: Способ из варианта осуществления 57, где уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,25 и приблизительно 1,75 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0563] Вариант осуществления 60: Способ из варианта осуществления 55, где субъекту вводили бета-3-агонист, отличный от вибегрона, вплоть до 12 месяцев до введения вибегрона.

[0564] Вариант осуществления 61: Способ из варианта осуществления 60, где уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 4 и приблизительно 6 раз более, чем достигаемое с использованием плацебо.

[0565] Вариант осуществления 62: Способ из варианта осуществления 60, где уменьшение среднего количества эпизодов UII за 24-часовой период составляет в между приблизительно 1,5 и приблизительно 3 раз более, чем достигаемое с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0566] Вариант осуществления 63: Способ уменьшения среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0567] Вариант осуществления 64: Способ уменьшения среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где уменьшение превышает или является эквивалентным уменьшению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0568] Вариант осуществления 65: Способ увеличения среднего объема, выделяемого на мочеиспускание, у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым

пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки в течение 12-недельного периода лечения, где увеличение является большим или эквивалентным увеличению, достигаемому с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0569] Вариант осуществления 66: Способ из любого из вариантов осуществления 63-65, где субъект представляет собой человека.

[0570] Вариант осуществления 67: Способ из варианта осуществления 66, где человек представляет собой женщину.

[0571] Вариант осуществления 68: Способ из варианта осуществления 66, где человек представляет собой мужчину.

[0572] Вариант осуществления 69: Способ из любого из вариантов осуществления 63-68, где возраст человека составляет или превышает 65 лет.

[0573] Вариант осуществления 70: Способ из любого из вариантов осуществления 63-68, где человек имеет возраст выше 75 лет.

[0574] Вариант осуществления 71: Способ из любого из вариантов осуществления 36-70, где субъект страдает тяжелой почечной недостаточностью.

[0575] Вариант осуществления 72: Способ из любого из вариантов осуществления 36-70, где субъект страдает умеренной почечной недостаточностью.

[0576] Вариант осуществления 73: Способ из любого из вариантов осуществления 36-72, где субъекту одновременно вводят ингибитор CYP3A/P-гликопротеина.

[0577] Вариант осуществления 74: Способ из любого из вариантов осуществления 36-73, где субъекту одновременно вводят субстрат CYP2D6.

[0578] Вариант осуществления 75: Способ из любого из вариантов осуществления 36-74, где вибегрон вводят один раз в сутки.

[0579] Вариант осуществления 76: Способ из любого из вариантов осуществления 36-75, где вибегрон вводят в форме свободного основания.

[0580] Вариант осуществления 77: Способ из любого из вариантов осуществления 36-76, где вибегрон вводят в форме его фармацевтически приемлемой соли.

[0581] Вариант осуществления 78: Способ из любого из вариантов осуществления 36-77, где субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, где среднее максимальное изменение составляет менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0582] Вариант осуществления 79: Способ из любого из вариантов осуществления 36-77, где субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем 8 мм рт.ст.

[0583] Вариант осуществления 80: Способ из любого из вариантов осуществления 36-77, где субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, где среднее

максимальное изменение составляет менее чем 1 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0584] Вариант осуществления 81: Способ из любого из вариантов 36-77, где субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем 5 мм рт.ст.

[0585] Вариант осуществления 82: Способ из любого из вариантов осуществления 1-81, где достигают начало действия вибегрона через приблизительно 4 недели, приблизительно 3 недели или приблизительно 2 недели.

[0586] Вариант осуществления 83: Способ улучшения от исходного совладания у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0587] Вариант осуществления 84: Способ из варианта осуществления 83, где улучшение совладания превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеродина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0588] Вариант осуществления 85: Способ улучшения от исходного сна у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0589] Вариант осуществления 86: Способ из варианта осуществления 85, где улучшение сна превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеродина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0590] Вариант осуществления 87: Способ улучшения от исходного связанного с состоянием здоровья качества жизни (HRQL) у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0591] Вариант осуществления 88: Способ из варианта осуществления 87, где улучшение HRQL превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеродина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0592] Вариант осуществления 89: Способ из варианта осуществления 87 или 88, где HRQL включает один или несколько подклассов, выбранных из совладания, беспокойства, сна или социального взаимодействия.

[0593] Вариант осуществления 90: Способ уменьшения от исходного доставляемого симптомом беспокойства у субъекта, страдающего гиперактивным мочевым пузырем, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения.

[0594] Вариант осуществления 91: Способ из варианта осуществления 90, где уменьшение доставляемого симптомом беспокойства превышает улучшение, достигаемое с использованием толтеродина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0595] Вариант осуществления 92: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0596] Вариант осуществления 93: Способ из варианта осуществления 92, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, имеет верхнюю границу 90% доверительного интервала менее чем приблизительно 3,5 мм рт.ст.

[0597] Вариант осуществления 94: Способ из варианта осуществления 93, где верхняя граница 90% доверительного интервала составляет менее чем приблизительно 2,5 мм рт.ст.

[0598] Вариант осуществления 95: Способ по п.93, где верхняя граница 90% доверительного интервала составляет приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0599] Вариант осуществления 96: Способ из варианта осуществления 92, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, и где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0600] Вариант осуществления 97: Способ из варианта осуществления 96, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 0,5 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0601] Вариант осуществления 98: Способ из варианта осуществления 92, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст.

[0602] Вариант осуществления 99: Способ из варианта осуществления 98, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 0,25 мм рт.ст.

[0603] Вариант осуществления 100: Способ из варианта осуществления 92, где субъект не испытывает среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения большее, чем значение для субъекта, которому вводят плацебо.

[0604] Вариант осуществления 101: Способ из варианта осуществления 100, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

[0605] Вариант осуществления 102: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной

частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,25 уд./мин.

[0606] Вариант осуществления 103: Способ из варианта осуществления 102, где субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

[0607] Вариант осуществления 104: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0608] Вариант осуществления 105: Способ из варианта осуществления 104, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

[0609] Вариант осуществления 106: Способ из варианта осуществления 104, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

[0610] Вариант осуществления 107: Способ из варианта осуществления 104, где субъект не испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения большее, чем значение для субъекта, которому вводят плацебо.

[0611] Вариант осуществления 108: Способ из варианта осуществления 104, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения менее чем 0,75 мм рт.ст.

[0612] Вариант осуществления 109: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает среднее изменение 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений от исходного на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

[0613] Вариант осуществления 110: Способ из варианта осуществления 109, где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

[0614] Вариант осуществления 111: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает среднее изменение систолического кровяного давления при С_{макс} менее чем приблизительно 0,50 мм рт.ст.

[0615] Вариант осуществления 112: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового систолического кровяного давления менее чем приблизительно 0,50 мм рт.ст.

[0616] Вариант осуществления 113: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает максимум среднего изменения кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0617] Вариант осуществления 114: Способ из варианта осуществления 113, где субъект испытывает максимум среднего изменения систолического кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования, и где максимум среднего изменения составляет менее чем приблизительно 1,75 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0618] Вариант осуществления 115: Способ из варианта осуществления 113, где субъект испытывает максимум среднего изменения систолического кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0619] Вариант осуществления 116: Способ из варианта осуществления 113, где субъект испытывает максимум среднего изменения диастолического кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования, и где максимум среднего изменения составляет менее чем приблизительно 1,25 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0620] Вариант осуществления 117: Способ из варианта осуществления 113, где субъект испытывает максимум среднего изменения диастолического кровяного давления от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем 0,75 мм рт.ст.

[0621] Вариант осуществления 118: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает максимум среднего изменения частоты сердечных сокращений от исходного в течение от 0,5 часов до 6,5 часов после дозирования менее чем приблизительно 2,0 уд./мин.

[0622] Вариант осуществления 119: Способ из варианта осуществления 118, где максимум среднего изменения составляет менее чем приблизительно 1,50 уд./мин от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0623] Вариант осуществления 120: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества от приблизительно 75 мг до приблизительно 400 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает меньший максимум среднего изменения систолического кровяного давления, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0624] Вариант осуществления 121: Способ из варианта осуществления 120, где субъект, которому вводят вибегрон, испытывает увеличение максимума среднего изменения систолического кровяного давления на от приблизительно 1,5 мм рт.ст. до приблизительно 4,0 мм рт.ст. меньшее, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0625] Вариант осуществления 122: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества от приблизительно 75 мг до приблизительно 400 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает меньшее среднее 24-часовое изменение систолического кровяного давления, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0626] Вариант осуществления 123: Способ из варианта осуществления 122, где субъект, которому вводят вибегрон, испытывает увеличение среднего 24-часового изменения систолического кровяного давления на от приблизительно 1,0 мм рт.ст. до приблизительно 10,0 мм рт.ст. меньшее, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0627] Вариант осуществления 124: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества от приблизительно 75 мг до приблизительно 400 мг вибегрона в сутки, где субъект испытывает меньший максимум среднего увеличения частоты сердечных сокращений, чем субъект, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0628] Вариант осуществления 125: Способ из варианта осуществления 124, где субъект, которому вводят вибегрон, испытывает увеличение максимума среднего увеличения частоты сердечных сокращений, которое составляет на от приблизительно 2 уд./мин до приблизительно 14 уд./мин меньше, чем для субъекта, которому вводят терапевтически эффективное количество мирабегрона.

[0629] Вариант осуществления 126: Способ из любого из вариантов осуществления 120-125, где терапевтически эффективное количество мирабегрона составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг.

[0630] Вариант осуществления 127: Способ из любого из вариантов осуществления 92-126, где субъект представляет собой человека.

[0631] Вариант осуществления 128: Способ из варианта осуществления 127, где человек представляет собой мужчину.

[0632] Вариант осуществления 129: Способ из варианта осуществления 127, где человек представляет собой женщину.

[0633] Вариант осуществления 130: Способ из любого из вариантов осуществления 127-129, где человек имеет массу тела более чем приблизительно 65 кг.

[0634] Вариант осуществления 131: Способ из любого из вариантов осуществления 127-129, где человек имеет массу тела менее чем приблизительно 65 кг.

[0635] Вариант осуществления 132: Способ из любого из вариантов осуществления 127-129, где возраст человека составляет или превышает приблизительно 67 лет.

[0636] Вариант осуществления 133: Способ из варианта осуществления 132, где возраст человека составляет от приблизительно 67 лет до приблизительно 75 лет.

[0637] Вариант осуществления 134: Способ из любого из вариантов осуществления 127-129, где возраст человека составляет менее приблизительно 67 лет.

[0638] Вариант осуществления 135: Способ из любого из вариантов осуществления 127-129, где человек является гипертензивным или подвержен риску гипертензии.

[0639] Вариант осуществления 136: Способ из любого из вариантов осуществления 127-129, где человек имеет хроническую почечную недостаточность.

[0640] Вариант осуществления 137: Способ из варианта осуществления 136, где хроническая почечная недостаточность имеет стадию 1, стадию 2, стадию 3a или стадию 3b.

[0641] Вариант осуществления 138: Способ из любого из вариантов осуществления 127-129, где человек имеет оцененную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) более чем приблизительно 30 мл/мин/1,73 м².

[0642] Вариант осуществления 139: Способ из варианта осуществления 138, где eGFR выбрана из от приблизительно 30 до приблизительно 44 мл/мин/1,73 м², от приблизительно 45 до приблизительно 59 мл/мин/1,73 м², от приблизительно 60 до приблизительно 89 мл/мин/1,73 м² или приблизительно 90, или выше мл/мин/1,73 м².

[0643] Вариант осуществления 140: Способ из варианта осуществления 138, где eGFR составляет более чем приблизительно 72 мл/мин/1,73 м².

[0644] Вариант осуществления 141: Способ из варианта осуществления 138, где eGFR составляет менее чем приблизительно 72 мл/мин/1,73 м².

[0645] Вариант осуществления 142: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где субъект имеет массу тела более чем приблизительно 65 кг, и где субъект испытывает сходное среднее изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0646] Вариант осуществления 143: Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту количества 75 мг вибегрона в сутки, где возраст субъекта составляет или превышает приблизительно 67 лет, и где субъект испытывает сходное среднее изменение систолического кровяного давления от исходного на протяжении периода лечения, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0647] Вариант осуществления 144: Способ из любого из вариантов осуществления 36-91, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 часа, уменьшение среднего количества эпизодов UUI за 24 часа, уменьшение среднего количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа, уменьшение среднего количества эпизодов тотального недержания за 24 часа и/или увеличение среднего объема,

выделяемого на мочеиспускание, на неделе 52 составляет от приблизительно 100% до приблизительно 140% от значений на неделе 12.

[0648] Вариант осуществления 145: Вибегрон для использования в способе лечения гиперактивного мочевого пузыря у испытавшего лечения субъекта, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки.

[0649] Вариант осуществления 146: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 145, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения:

а. уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта на от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 превышает уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо; или

б. среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшается с от приблизительно 1,7 до приблизительно 6-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо.

[0650] Вариант осуществления 147: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 146, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта составляет на от приблизительно 2 до приблизительно 4 более, чем уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо.

[0651] Вариант осуществления 148: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 146 или 147, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество мочеиспусканий за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5, и среднее количество эпизодов UII за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5.

[0652] Вариант осуществления 149: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 146-148, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта уменьшено на между приблизительно 1,5 и приблизительно 10, по сравнению со средним количеством мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо, и среднее количества эпизодов UII за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5.

[0653] Вариант осуществления 150: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-149, где испытавшего лечение субъекта ранее подвергали лечению с использованием ацетилхолинергического средства.

[0654] Вариант осуществления 151: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 150, где испытавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием ацетилхолинергического средства в пределах 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

[0655] Вариант осуществления 152: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 150, где испытавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием ацетилхолинергического средства более чем за 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

[0656] Вариант осуществления 153: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 150, где испытавшего лечение субъекта одновременно подвергают лечению с использованием ацетилхолинергического средства.

[0657] Вариант осуществления 154: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-149, где испытавшего лечение субъекта ранее подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона.

[0658] Вариант осуществления 155: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 154, где бета-3-агонист представляет собой мирабегрон.

[0659] Вариант осуществления 156: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 154 или 155, где испытавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона, в пределах 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

[0660] Вариант осуществления 157: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 154 или 155, где испытавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона, более чем за 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

[0661] Вариант осуществления 158: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 154 или 155, где испытавшего лечение субъекта одновременно подвергают лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона.

[0662] Вариант осуществления 159: Вибегрон для использования в способе улучшения связанного с состоянием здоровья качества жизни (HRQL) у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, и где улучшение присутствует по сравнению с HRQL субъекта, которому вводят плацебо.

[0663] Вариант осуществления 160: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 159, где HRQL включает один или несколько подклассов, выбранных из совладания, беспокойства, сна или социального взаимодействия.

[0664] Вариант осуществления 161: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 159 или 160, где улучшение HRQL составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0665] Вариант осуществления 162: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 159-161, где HRQL субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен на общий балл по меньшей мере приблизительно 3,8, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0666] Вариант осуществления 163: Вибегрон для использования в способе уменьшения совладающего поведения у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, и где совладающее поведение у субъекта уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0667] Вариант осуществления 164: Вибегрон для использования в способе улучшения балла домена совладания у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, и где улучшение присутствует по сравнению с баллом домена совладания субъекта, которому вводят плацебо.

[0668] Вариант осуществления 165: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 164, где улучшение балла домена совладания составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0669] Вариант осуществления 166: Вибегрон для использования в соответствии с вариантами осуществления 164 или 165, где балл домена совладания субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен на балл по меньшей мере приблизительно 3,2, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

[0670] Вариант осуществления 167: Вибегрон для использования в способе улучшения сна у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, и где улучшение присутствует по сравнению с сном субъекта, которому вводят плацебо.

[0671] Вариант осуществления 168: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 167, где улучшение сна составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0672] Вариант осуществления 169: Вибегрон для использования в соответствии с вариантами осуществления 167 или 168, где сон субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо, на балл по меньшей мере приблизительно 2,6.

[0673] Вариант осуществления 170: Вибегрон для использования в способе уменьшения доставляемого симптомом беспокойства у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, и где уменьшение присутствует по сравнению с доставляемым симптомом беспокойством у субъекта, которому вводят плацебо.

[0674] Вариант осуществления 171: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 170, где уменьшение доставляемого симптомом беспокойства составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

[0675] Вариант осуществления 172: Вибегрон для применения из любого из вариантов осуществления 170 или 171, где доставляемое симптомом беспокойство субъекта, которому вводят вибегрон, уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо, на балл по меньшей мере приблизительно -5,0.

[0676] Вариант осуществления 173: Вибегрон для использования в способе поддержания дневного амбулаторного кровяного давления во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, и где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0677] Вариант осуществления 174: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 173, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, имеет верхнюю границу 90% доверительного интервала менее чем приблизительно 3,5 мм рт.ст.

[0678] Вариант осуществления 175: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 174, где верхняя граница 90% доверительного интервала составляет менее чем приблизительно 2,5 мм рт.ст.

[0679] Вариант осуществления 176: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 175, где верхняя граница 90% доверительного интервала составляет приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0680] Вариант осуществления 177: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 173-176, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения, и где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0681] Вариант осуществления 178: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 177, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 0,5 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

[0682] Вариант осуществления 179: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 173-178, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст.

[0683] Вариант осуществления 180: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 179, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 0,25 мм рт.ст.

[0684] Вариант осуществления 181: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 173-180, где субъект не испытывает среднее изменение

дневного амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения большее, чем значение для субъекта, которому вводят плацебо.

[0685] Вариант осуществления 182: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 173-181, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

[0686] Вариант осуществления 183: Вибегрон для использования в способе поддержания дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и где субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,25 уд./мин.

[0687] Вариант осуществления 184: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 183, где субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

[0688] Вариант осуществления 185: Вибегрон для использования в способе поддержания 24-часового амбулаторного кровяного давления во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

[0689] Вариант осуществления 186: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 185, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

[0690] Вариант осуществления 187: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 186, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

[0691] Вариант осуществления 188: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 185-187, где субъект не испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения большее, чем значение для субъекта, которому вводят плацебо.

[0692] Вариант осуществления 189: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 185-188, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем 0,75 мм рт.ст.

[0693] Вариант осуществления 190: Вибегрон для использования в способе поддержания 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающем пероральное введение субъекту приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и где субъект испытывает среднее изменение 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

[0694] Вариант осуществления 191: Вибегрон для использования в соответствии с вариантом осуществления 190, где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

[0695] Вариант осуществления 192: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 173-191, где субъект имеет гипертензию.

[0696] Вариант осуществления 193: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-192, где вибегрон вводят один раз в сутки.

[0697] Вариант осуществления 194: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-193, где вибегрон вводят в форме свободного основания.

[0698] Вариант осуществления 195: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-193, где вибегрон вводят в форме его фармацевтически приемлемой соли.

[0699] Вариант осуществления 196: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-195, где период лечения выбран из группы, состоящей из приблизительно 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 и 52 недель.

[0700] Вариант осуществления 197: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-195, где период лечения выбран из приблизительно 2, 4, 8, 12 и 52 недель.

[0701] Вариант осуществления 198: Вибегрон для использования в соответствии с любым из вариантов осуществления 145-195, где период лечения составляет приблизительно 12 недель, или где период лечения составляет приблизительно 52 недели.

[0702] При наличии в настоящее время полностью описанного настоящего изобретения, специалисту в данной области понятно, что то же самое можно осуществлять в рамках широкого и эквивалентного диапазона условий, составов и других параметров без влияния на объем изобретения или любого варианта его осуществления.

[0703] Другие варианты осуществления изобретения станут очевидными специалисту в данной области из обсуждения описания и практического осуществления изобретения, описанного в настоящем описании. Подразумевают, что описание и примеры рассматривают только как иллюстративные, где истинный объем и содержание изобретения указаны в следующей формуле изобретения.

[0704] Полное содержание всех патентов, патентных заявок и других публикаций, процитированных в настоящем описании, приведено в настоящем описании в качестве

ССЫЛКИ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря у подвергавшегося лечению нуждающегося в этом субъекта, включающий пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения:

а. уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта на от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 превышает уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо; или

б. среднее количество эпизодов неотложного недержания мочи (UII) за 24 часа у субъекта уменьшается с от приблизительно 1,7 до приблизительно 6-кратным уменьшением, по сравнению с уменьшением у субъекта, подвергнутого лечению плацебо.

2. Способ по п.1, где уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта составляет на от приблизительно 2 до приблизительно 4 более, чем уменьшение среднего количества мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо.

3. Способ по п.1 или 2, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество мочеиспусканий за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5, и среднее количество эпизодов UII за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество мочеиспусканий за 24-часовой период у субъекта уменьшено на между приблизительно 1,5 и приблизительно 10, по сравнению с средним количеством мочеиспусканий у субъекта, которому вводят плацебо, и среднее количество эпизодов UII за 24 часа у субъекта уменьшено на от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию за 24 часа уменьшено на от приблизительно -2,2 до приблизительно -3,5.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения среднее количество эпизодов тотального недержания уменьшено на от приблизительно -1,7 до приблизительно -2,7.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где после введения вибегрона субъекту на протяжении периода лечения средний уровень объема, выделяемого на мочеиспускание, увеличен на от приблизительно 18 мл до приблизительно 30 мл.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где испытывшего лечение субъекта ранее подвергали лечению с использованием антихолинергического средства .

9. Способ по п.8, где испытывшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием антихолинергического средства в пределах 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

10. Способ по п.8, где испытавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием антихолинергического средства более чем за 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

11. Способ по п.8, где испытавшему лечению субъекту одновременно вводят антихолинергическое средство.

12. Способ по любому из пп. 1-8, где испытавшего лечение субъекта ранее подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона.

13. Способ по п.12, где бета-3-агонист представляет собой мирабегрон.

14. Способ по п.12 или 13, где испытавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона, в пределах 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

15. Способ по п.12 или 13, где испытавшего лечение субъекта подвергали лечению с использованием бета-3-агониста, отличного от вибегрона, более чем за 12 месяцев до лечения с использованием вибегрона.

16. Способ по п.12 или 13, где испытавшему лечению субъекту одновременно вводят бета-3-агонист, отличный от вибегрона.

17. Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта с улучшением в то же время связанного с состоянием здоровья качества жизни (HRQL), включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где улучшение присутствует по сравнению с HRQL субъекта, которому вводят плацебо.

18. Способ по п.17, где HRQL включает один или несколько подклассов, выбранных из совладания, беспокойства, сна или социального взаимодействия.

19. Способ по п.17 или 18, где улучшение HRQL составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

20. Способ по любому из пп. 17-19, где HRQL субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен на общий балл по меньшей мере приблизительно 3,8, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

21. Способ уменьшения совладающего поведения у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где совладающее поведение у субъекта уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

22. Способ улучшения балла домена совладания у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество

составляет приблизительно 75 мг, и где улучшение присутствует по сравнению с баллом домена совладания субъекта, которому вводят плацебо.

23. Способ по п.22, где улучшение балла домена совладания составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

24. Способ по п.22 или 23, где балл домена совладания субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен на балл по меньшей мере приблизительно 3,2, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо.

25. Способ улучшения сна у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где улучшение присутствует по сравнению с сном субъекта, которому вводят плацебо.

26. Способ по п.25, где улучшение сна составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

27. Способ по п.25 или 26, где сон субъекта, которому вводят вибегрон, улучшен, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо, на балл по меньшей мере приблизительно 2,6.

28. Способ уменьшения доставляемого симптомом беспокойства у субъекта, страдающего симптомами гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки на протяжении периода лечения, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где уменьшение присутствует по сравнению с доставляемым симптомом беспокойством субъекта, которому вводят плацебо.

29. Способ по п.28, где уменьшение доставляемого симптомом беспокойства составляет более, чем с использованием толтеролина с замедленным высвобождением (ER) 4 мг.

30. Способ по п.28 или 29, где доставляемое симптомом беспокойство субъекта, которому вводят вибегрон, уменьшено, по сравнению с субъектом, которому вводят плацебо, на балл по меньшей мере приблизительно -5,0.

31. Способ поддержания дневного амбулаторного кровяного давления во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающий пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

32. Способ по п.31, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, имеет верхнюю границу 90% доверительного интервала менее чем приблизительно 3,5 мм рт.ст.

33. Способ по п.32, где верхняя граница 90% доверительного интервала составляет менее чем приблизительно 2,5 мм рт.ст.

34. Способ по п.33, где верхняя граница 90% доверительного интервала составляет приблизительно 2,0 мм рт.ст.

35. Способ по любому из пп. 31-34, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения, и где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

36. Способ по п.35, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 0,5 мм рт.ст. от значения у субъекта, которому вводят плацебо.

37. Способ по любому из пп. 31-36, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 мм рт.ст.

38. Способ по п.37, где среднее изменение составляет менее чем приблизительно 0,25 мм рт.ст.

39. Способ по любому из пп. 31-38, где субъект не испытывает среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения большее, чем значение для субъекта, которому вводят плацебо.

40. Способ по любому из пп. 31-39, где субъект испытывает среднее изменение дневного амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

41. Способ поддержания дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающий пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,25 уд./мин.

42. Способ по п.41, где субъект испытывает среднее изменение дневной амбулаторной частоты сердечных сокращений на протяжении периода лечения, и где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

43. Способ поддержания 24-часового амбулаторного кровяного давления во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающий пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 2,0 мм рт.ст.

44. Способ по п.43, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения, и где

среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

45. Способ по п.43, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного систолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 0,75 мм рт.ст.

46. Способ по любому из пп. 43-45, где субъект не испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения большее, чем значение для субъекта, которому вводят плацебо.

47. Способ по любому из пп. 43-46, где субъект испытывает среднее изменение 24-часового амбулаторного диастолического кровяного давления на протяжении периода лечения менее, чем 0,75 мм рт.ст.

48. Способ поддержания 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений во время лечения гиперактивного мочевого пузыря у нуждающегося в этом субъекта, включающий пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества вибегрона в сутки, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 75 мг, и где субъект испытывает среднее изменение 24-часовой амбулаторной частоты сердечных сокращений на протяжении периода лечения менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

49. Способ по п.48, где среднее изменение от значения у субъекта, которому вводят плацебо, составляет менее чем приблизительно 1,0 уд./мин.

50. Способ по любому из пп. 31-49, где субъект, которому вводят вибегрон, является гипертензивным.

51. Способ по любому из пп. 1-50, где вибегрон вводят один раз в сутки.

52. Способ по любому из пп. 1-51, где вибегрон вводят в форме свободного основания.

53. Способ по любому из пп. 1-51, где вибегрон вводят в форме его фармацевтически приемлемой соли.

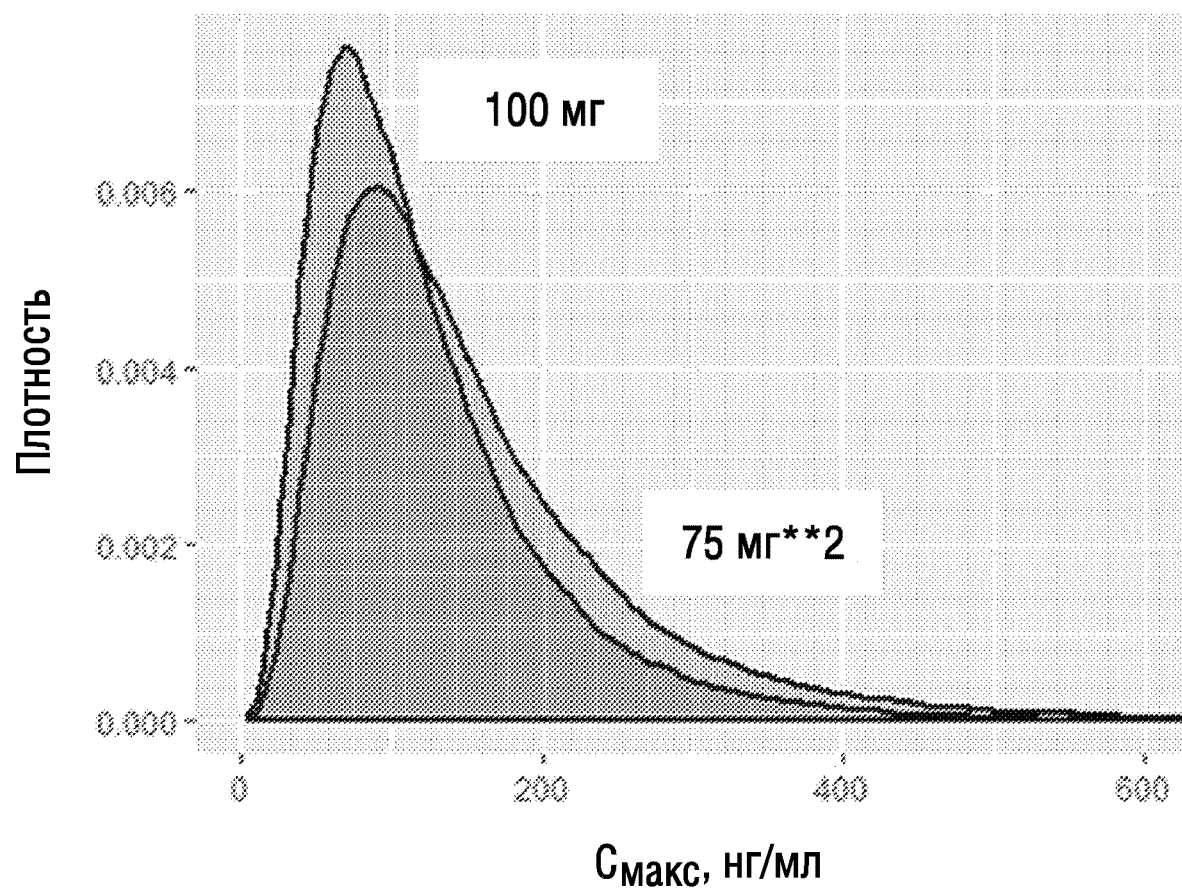
54. Способ по любому из пп. 1-53, где период лечения выбран из группы, состоящей из приблизительно 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 и 52 недель.

55. Способ по любому из пп. 1-53, где период лечения выбран из приблизительно 2, 4, 8, 12 и 52 недель.

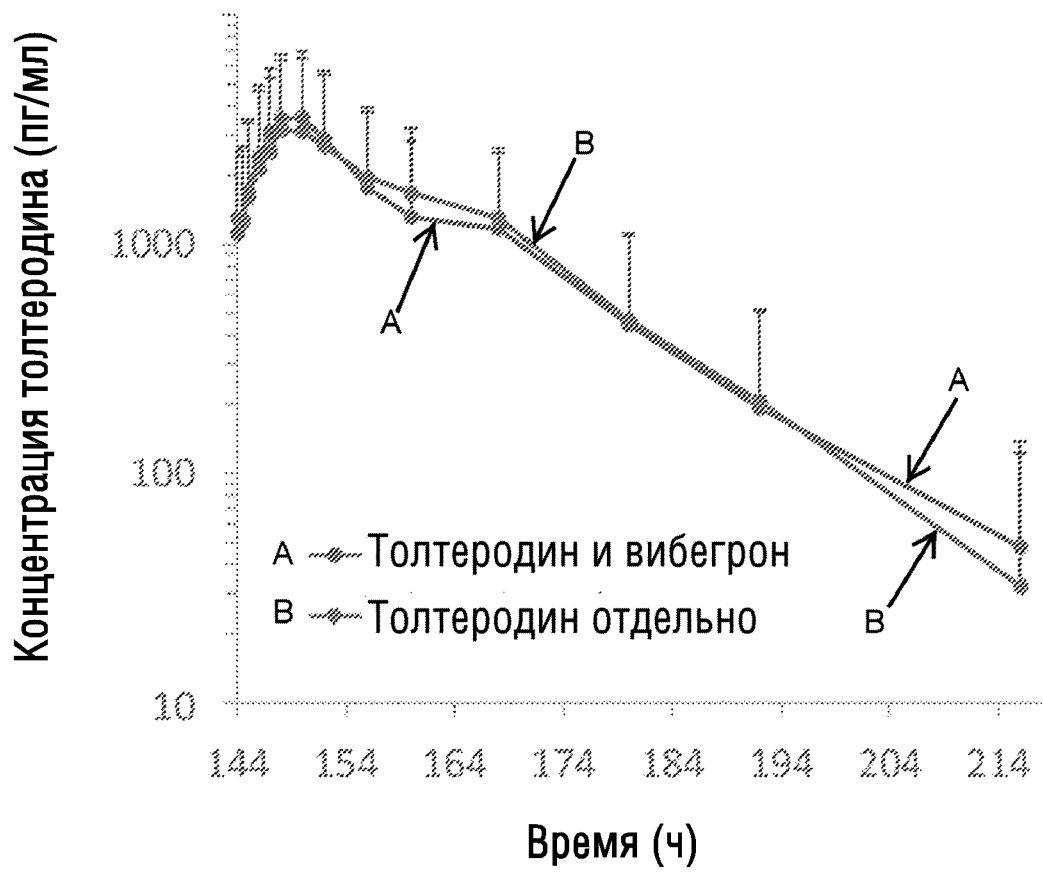
56. Способ по п.55, где период лечения составляет приблизительно 12 недель.

57. Способ по п.55, где период лечения составляет приблизительно 52 недели.

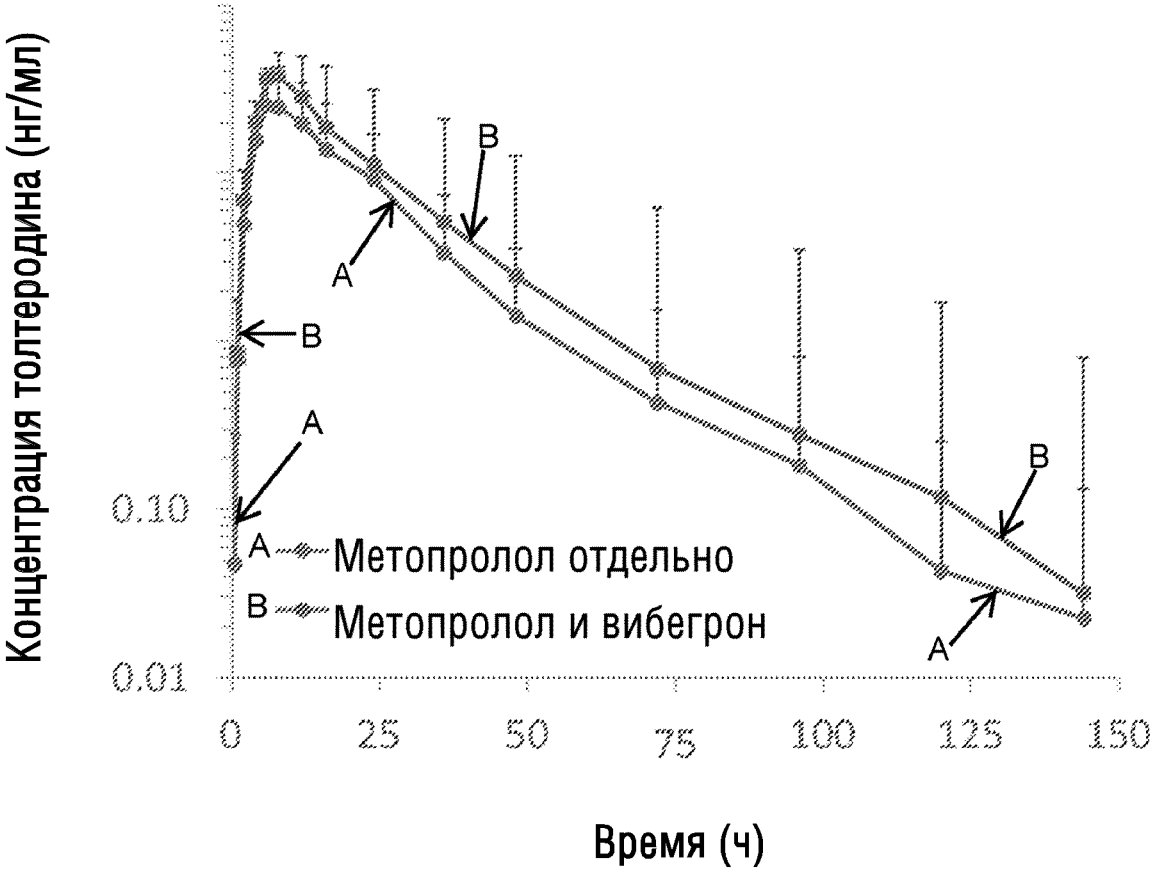
ФИГ.1



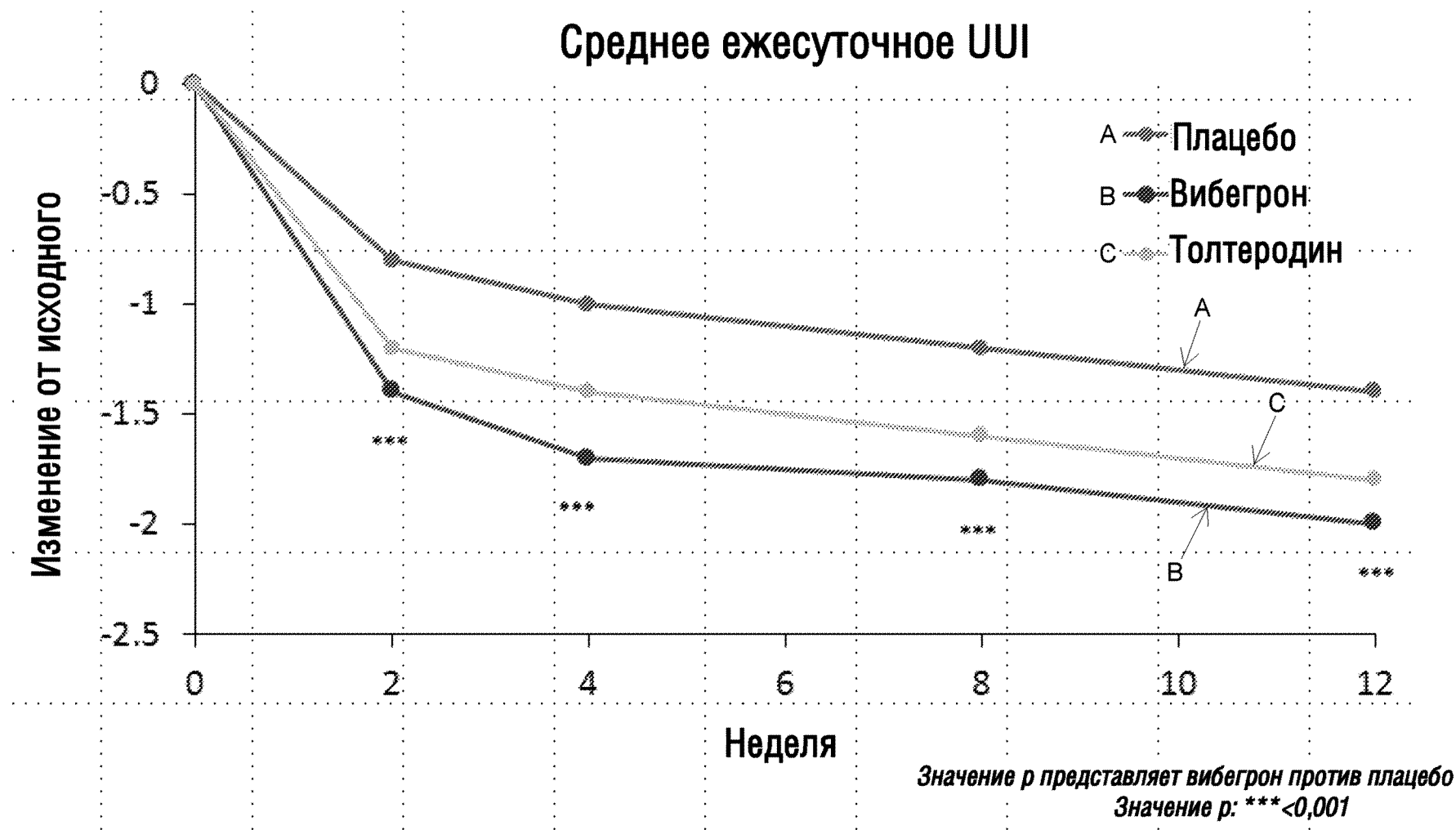
ФИГ.2



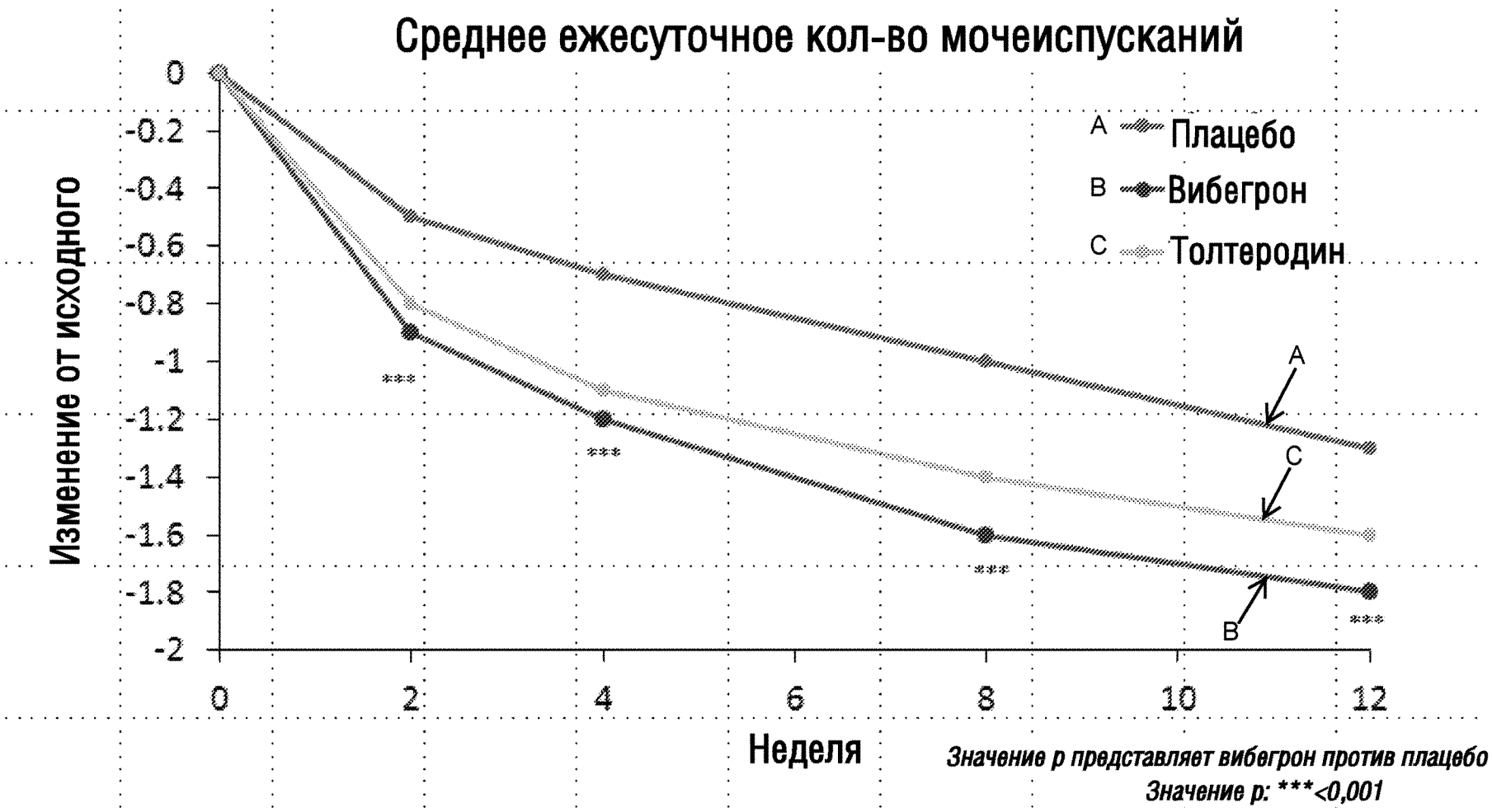
ФИГ.3



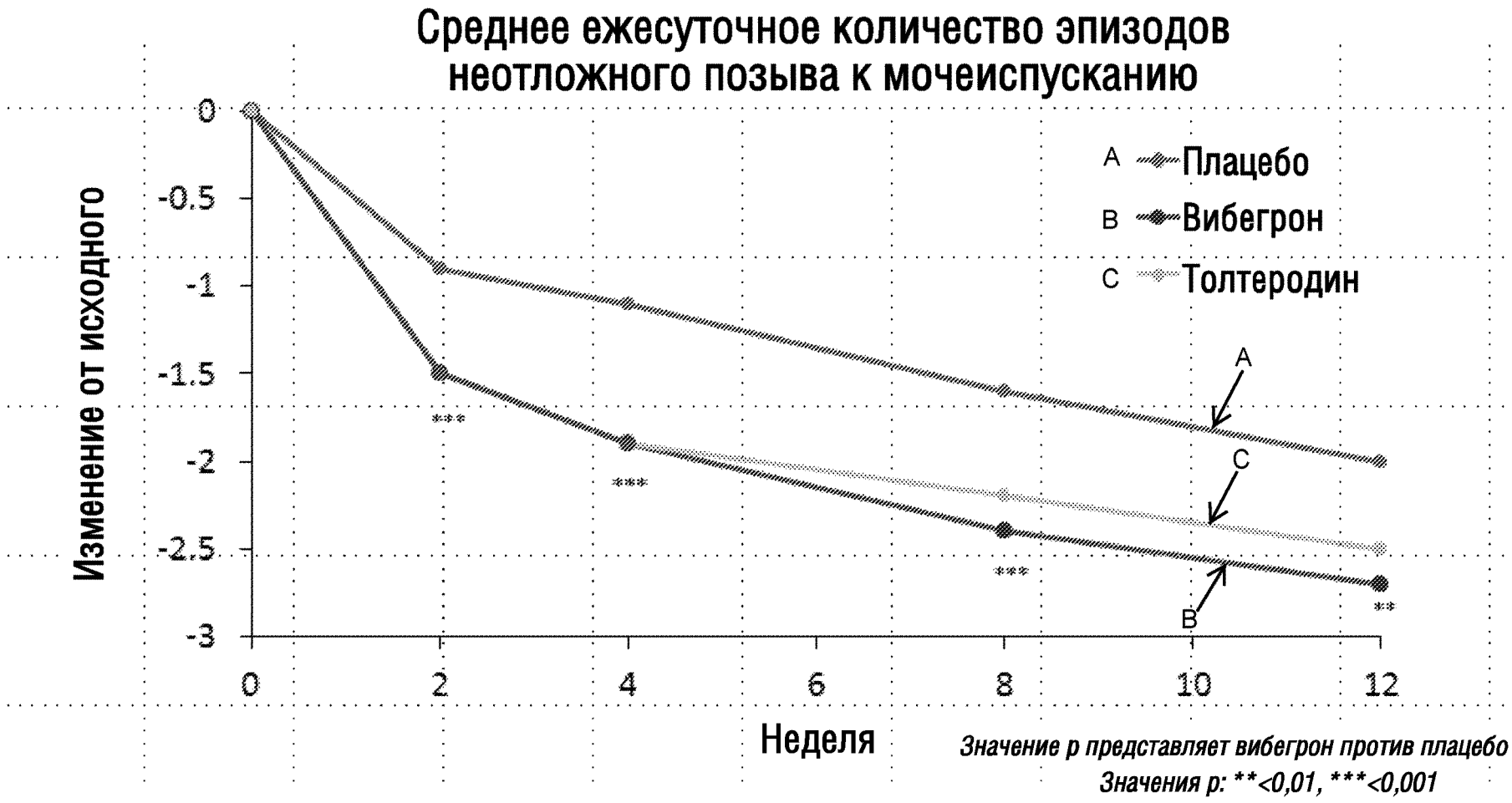
ФИГ.4



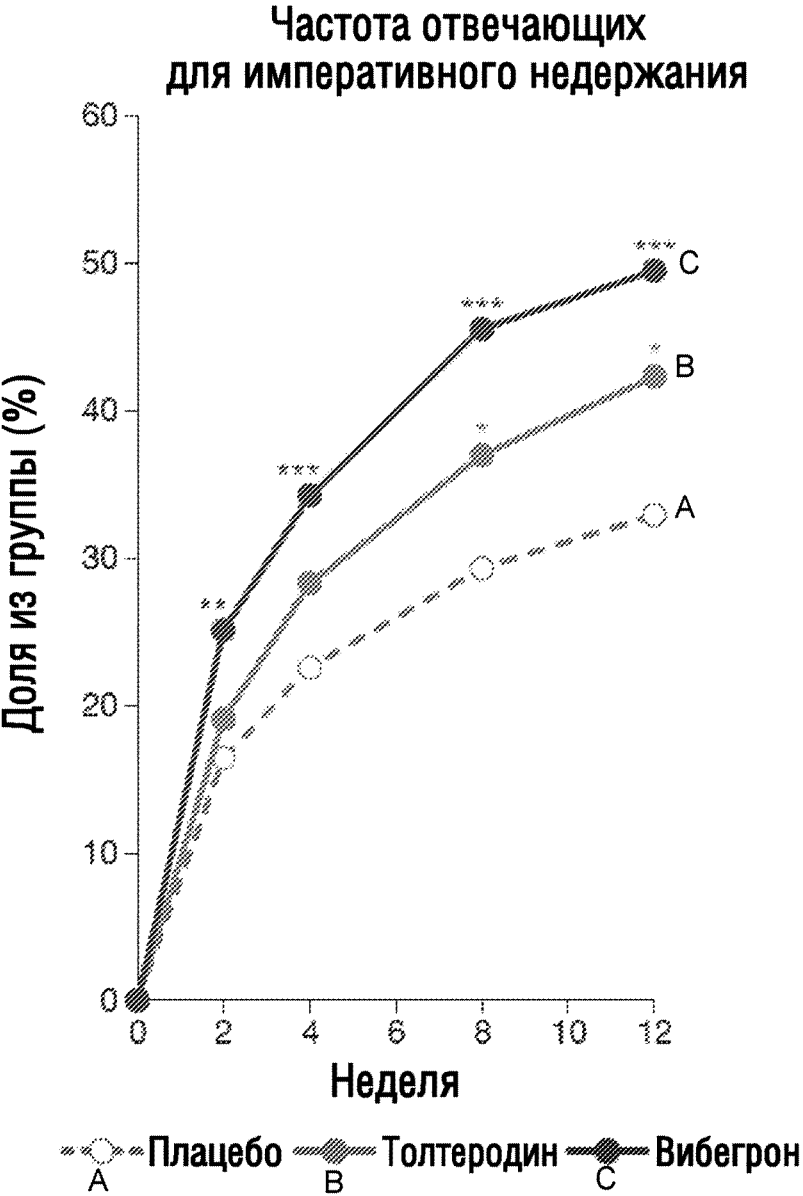
ФИГ.5



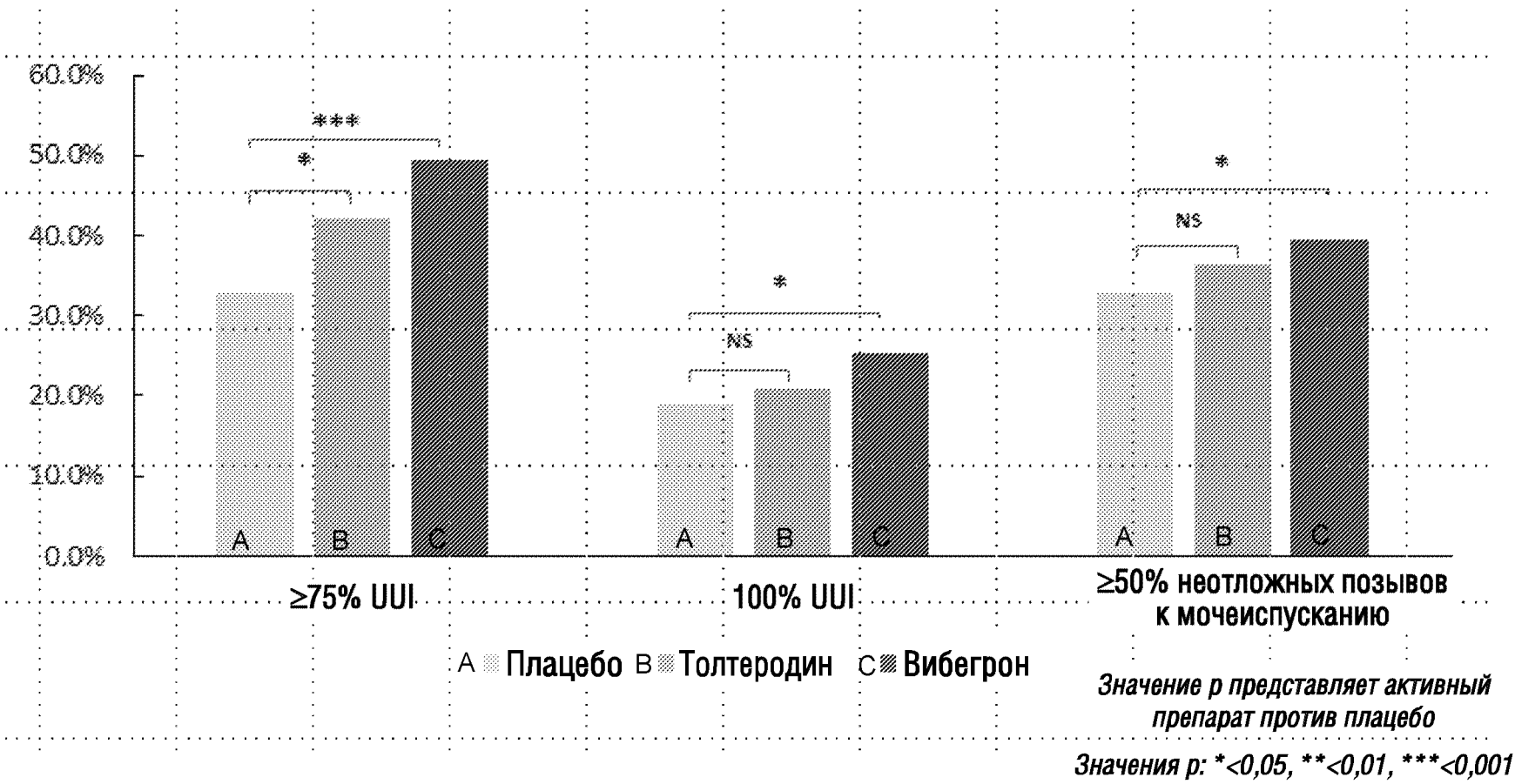
ФИГ.6



ФИГ.7

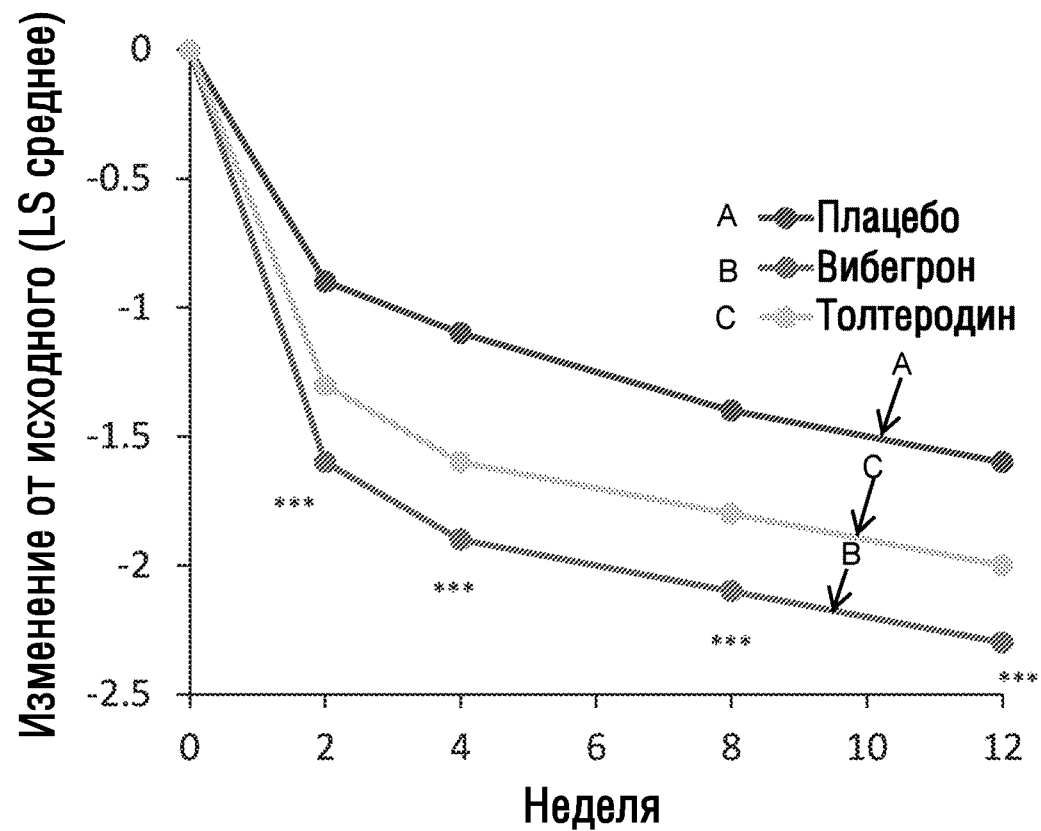


ФИГ.8



ФИГ.9

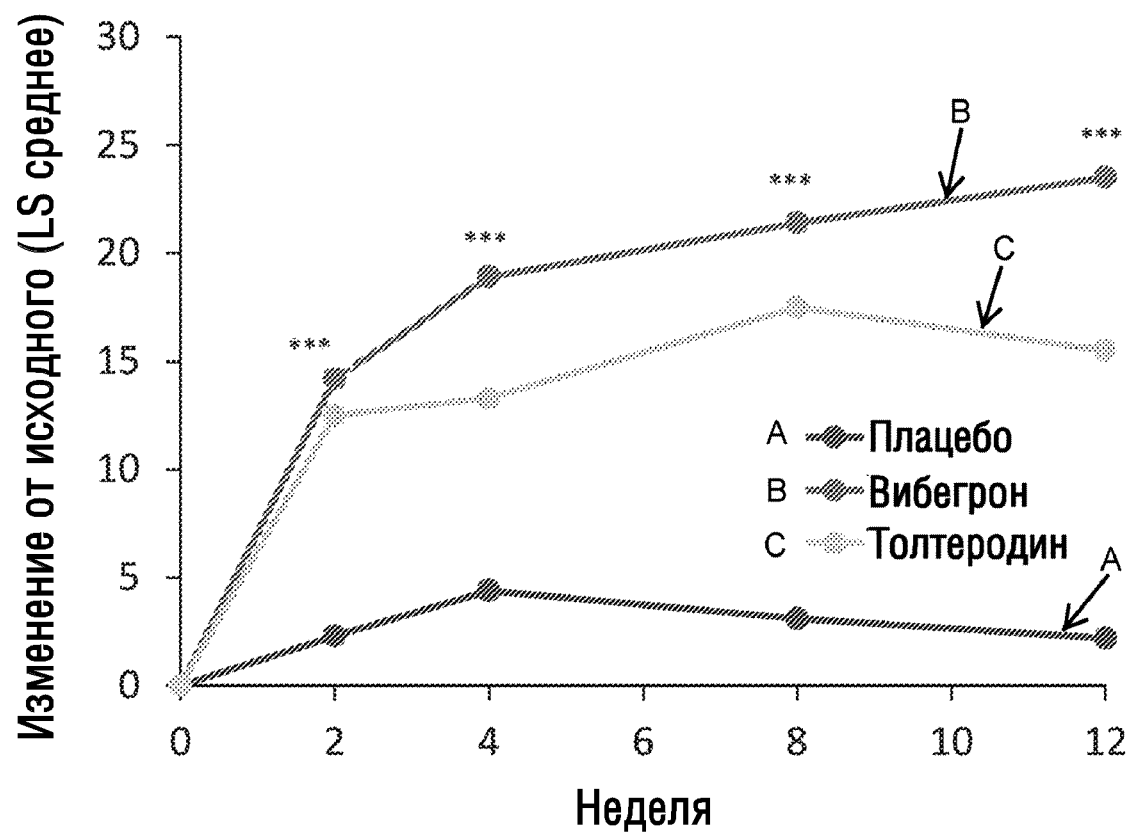
Улучшение для эпизодов тотального недержания



*** $p < 0,001$, вибегрон против плацебо
Полная выборка для анализа для недержания

ФИГ.10

Улучшение для объема, выделяемого на мочеиспускание



*** $p<0,001$, вибегрон против плацебо
Полная выборка для анализа

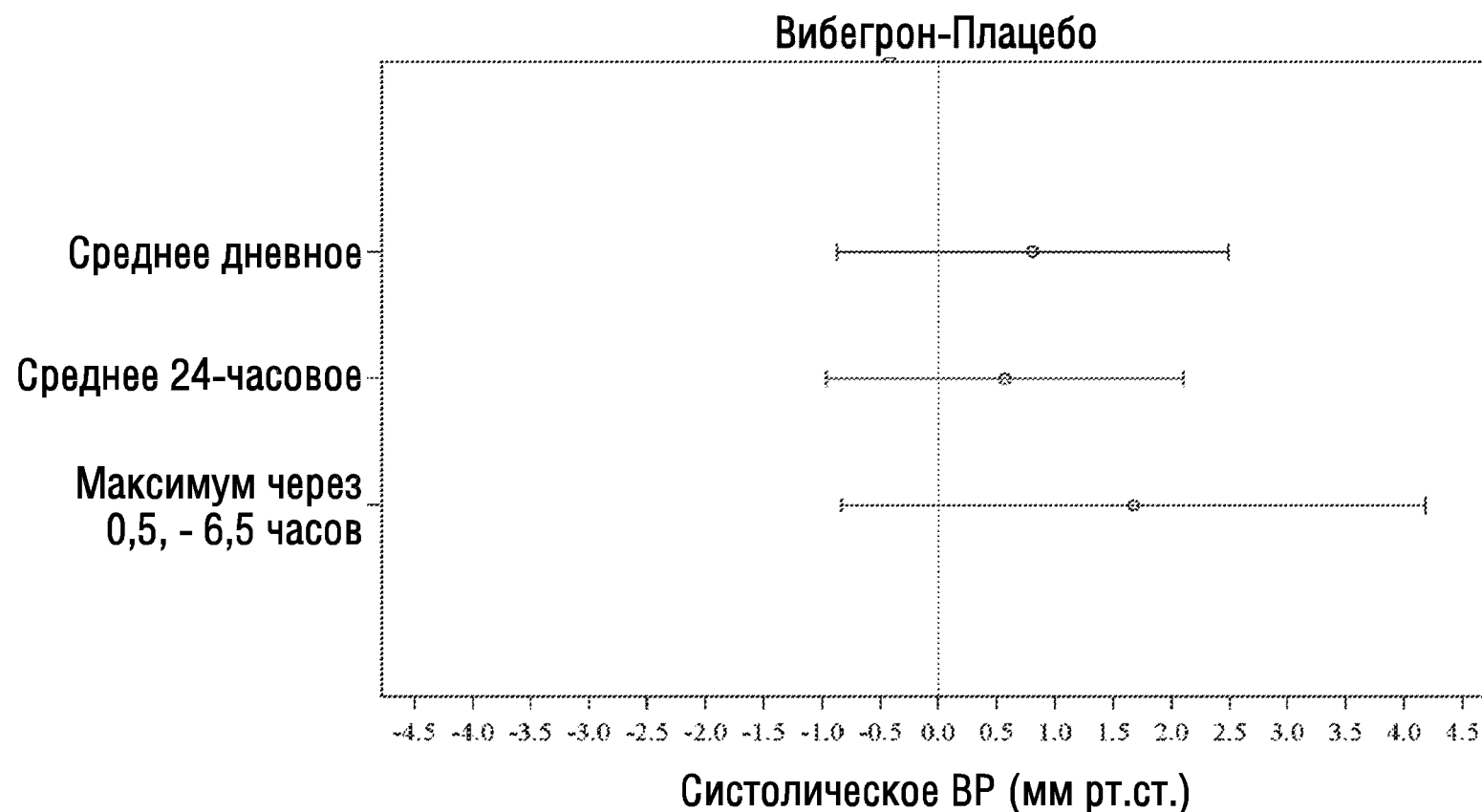
ФИГ.11

Процедура	Скрининг (вплоть до 45 суток до суток 1)	Период лечения (сутки)							Раннее прекращение	Тел. звонок для отслеж. (7-10 суток после последней дозы)
		-1	1	2-14	15	16-27	28	29		
Осмотр	Осмотр 1	Осмотр 2	Осмотр 3		Осмотр 4		Осмотр 5	Осмотр 6		
Окно осмотра		- 2 суток			± 2 суток		+ 4 суток	+ 4 суток		
Информированное согласие	X									
Осмотр в офисе	X	X	X		X		X	X	X	
Телефонный звонок ¹				X		X				
Критерии включ. и исключ.	X	X								
Демография	X									
Физическое обследование	X							X		
Медицинский анамнез	X									
Тест на беременность (моча или сыворотка) ²	X	X							X	
Скрининг мочи на наличие запрещ. преп-ов	X									
Лабораторные оценки ³	X	X			X			X	X	
Проверка лабораторных оценок при скрининге		X								
Сканирование мочевого пузыря ⁴	X									
ЭКГ в 12 отведениях	X									
Жизненно важные показатели ⁵	X	X	X		X		X	X	X	
Мониторирование АВР ⁶		X	X				X	X		
Дозирование под контролем мед. работника			X		X		X			
Дозирование в домашних условиях				X		X				
Отбор РК образцов (Только РК подгруппа) ⁷					X					
Сбор сведений о AE/SAE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Проверка сопутствующих лек. средств	X	X	X		X		X	X	X	X

1. Телефонный звонок за сутки до суток 15 и суток 28 для напоминания субъекту об осмотре в офисе.
2. Тест сыворотки на беременность при скрининге и тест мочи при других осмотрах только для женщин с репродуктивным потенциалом.
3. Все лабораторные оценки включают химические вещества печени и INR.
4. Жизненно важные показатели получают на сутки -1 до надевания устройства АВРМ, на сутки 15 до отбора РК образцов и на сутки 28 до надевания устройства АВРМ с 1 мин интервалами, по меньшей мере через 15 минут после прибытия в клинику, но до заборов крови и до дозирования (сутки 15 и сутки 28).
5. Необязательный второй осмотр в ходе скрининга для сканирования мочевого пузыря.
6. Субъекты возвращаются на сутки 1 и сутки 29 для оценки применимости данных.
7. РК образцы собирают на сутки 15 (± 2 суток) до дозирования и через 0,5, 1, 2, 3 и 4,5 часов после дозирования для оценки концентраций вибегрона (для субъектов, давших согласие на отбор РК образцов).

ФИГ.12

90% CI для различия лечения, для изменения от исходного на сутки 28
систолического кровяного давления по АВРМ

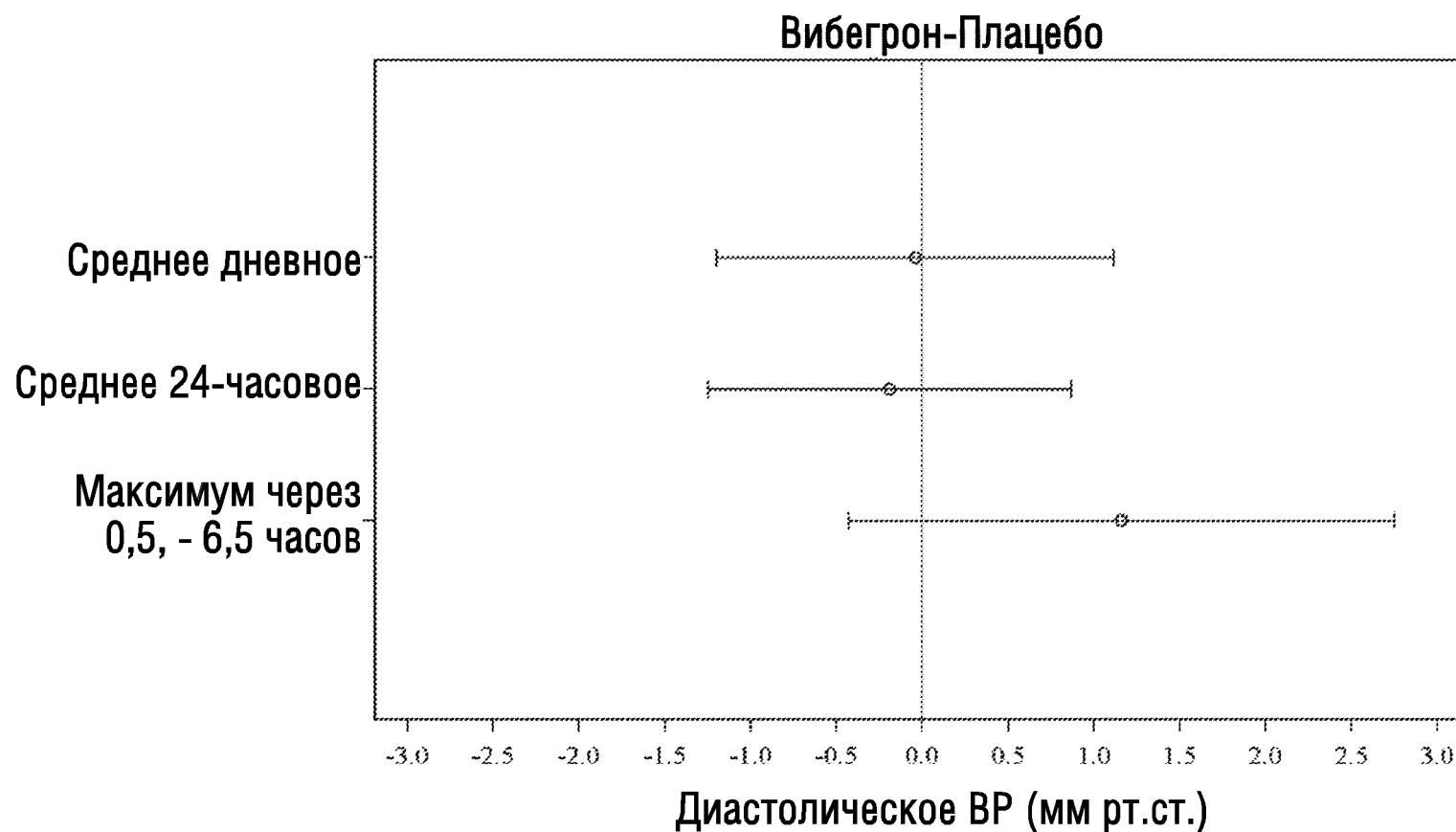


12/21

АВРМ = Мониторирование амбулаторного кровяного давления, SBP = Систолическое кровяное давление, CI = доверительный интервал

ФИГ.13

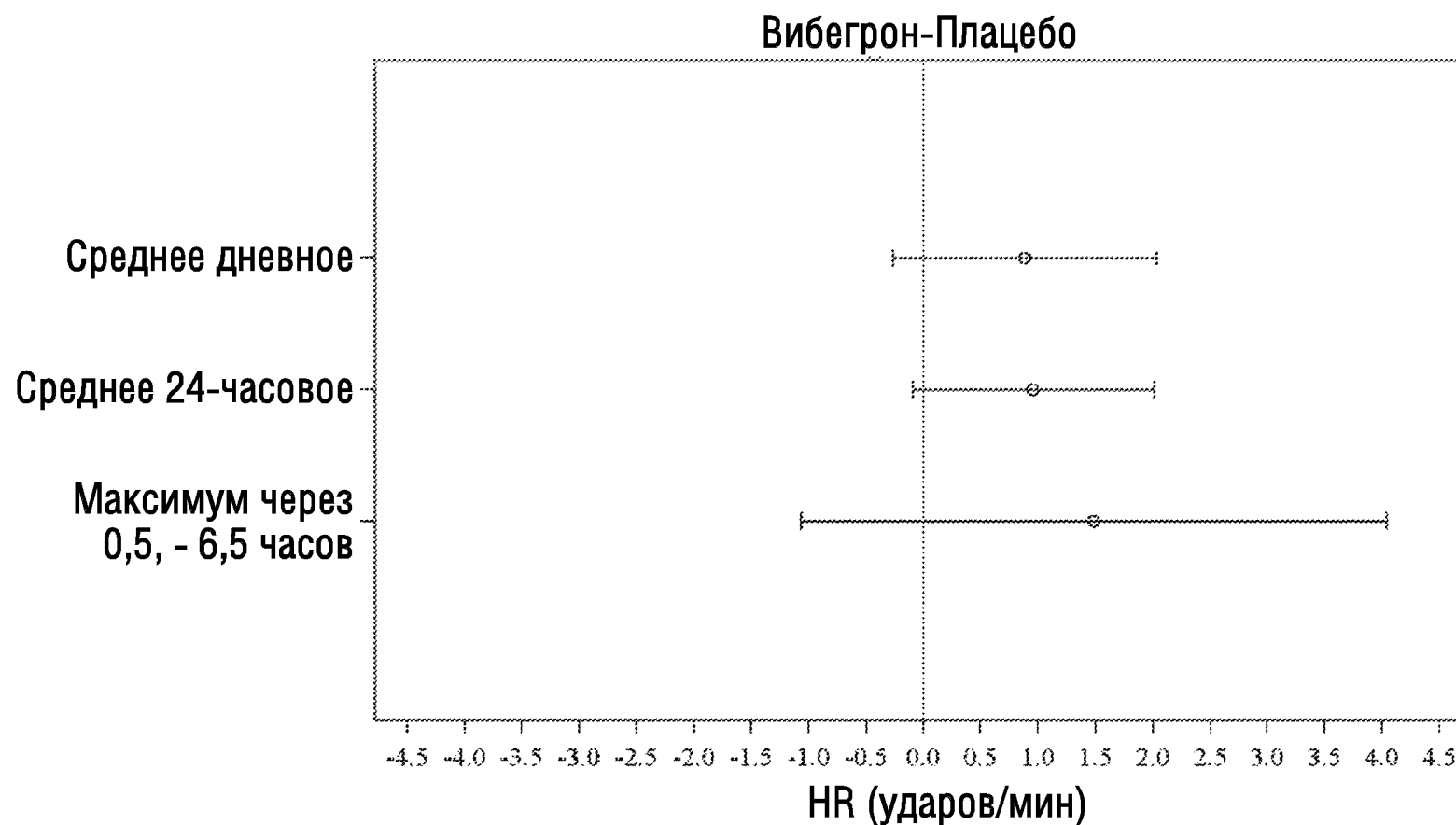
90% CI для различия лечения, для изменения от исходного на сутки 28
диастолического кровяного давления по АВРМ



АВРМ = Мониторирование амбулаторного кровяного давления, DBP = Диастолическое кровяное давление, CI = доверительный интервал

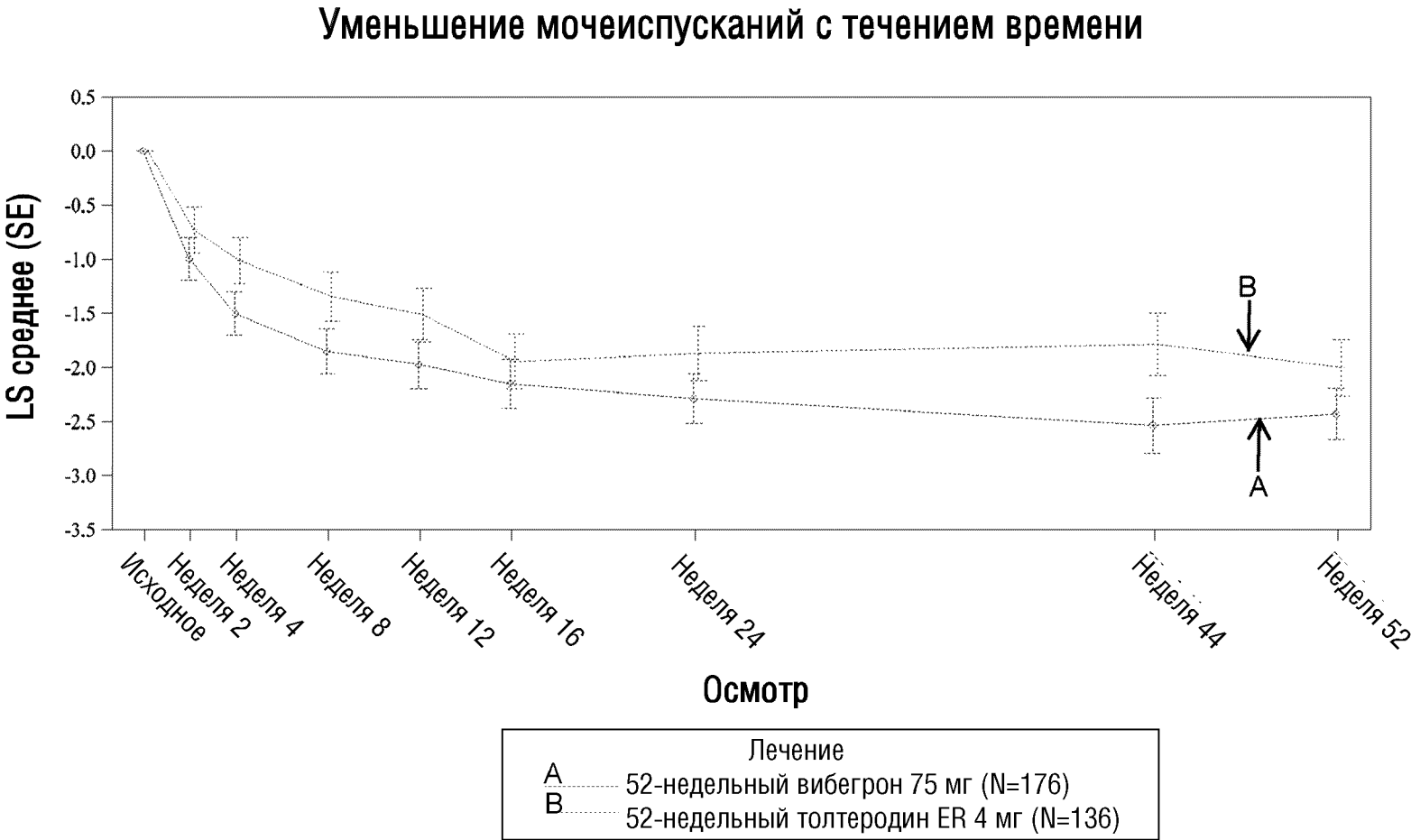
ФИГ.14

90% CI для различия лечения, для изменения от исходного
на сутки 28 частоты сердечных сокращений по АВРМ



АВРМ = Мониторирование амбулаторного кровяного давления, HR = Частота сердечных сокращений, CI = доверительный интервал

ФИГ.15

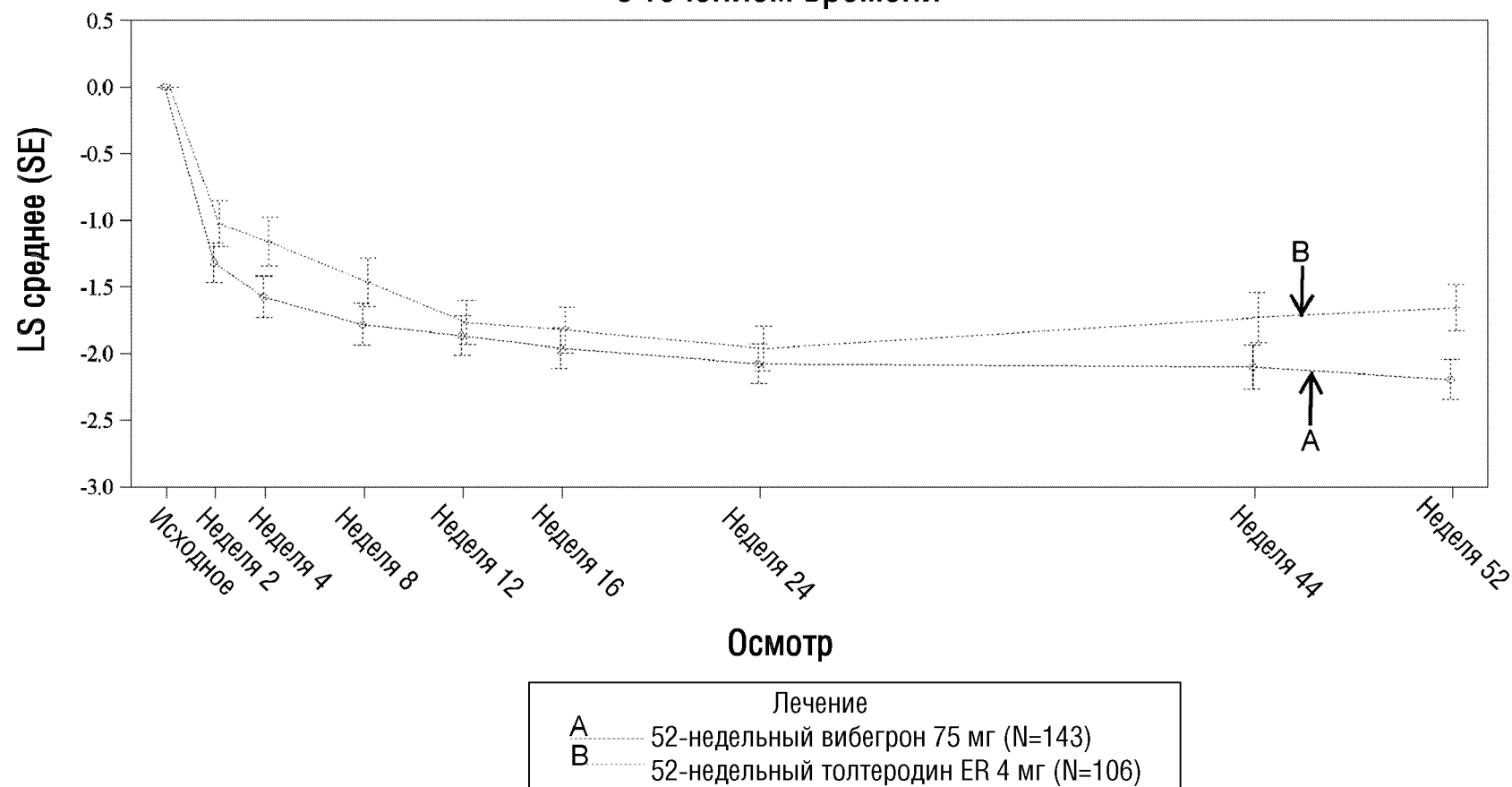


Расширение полной выборки для анализа, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего; только 52-недельные группы. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку, тип OAB и пол.

Исходное значение рассчитывают с использованием вводного дневника исходного исследования.

ФИГ.16

Уменьшение количества эпизодов императивного недержания мочи (UUI) с течением времени

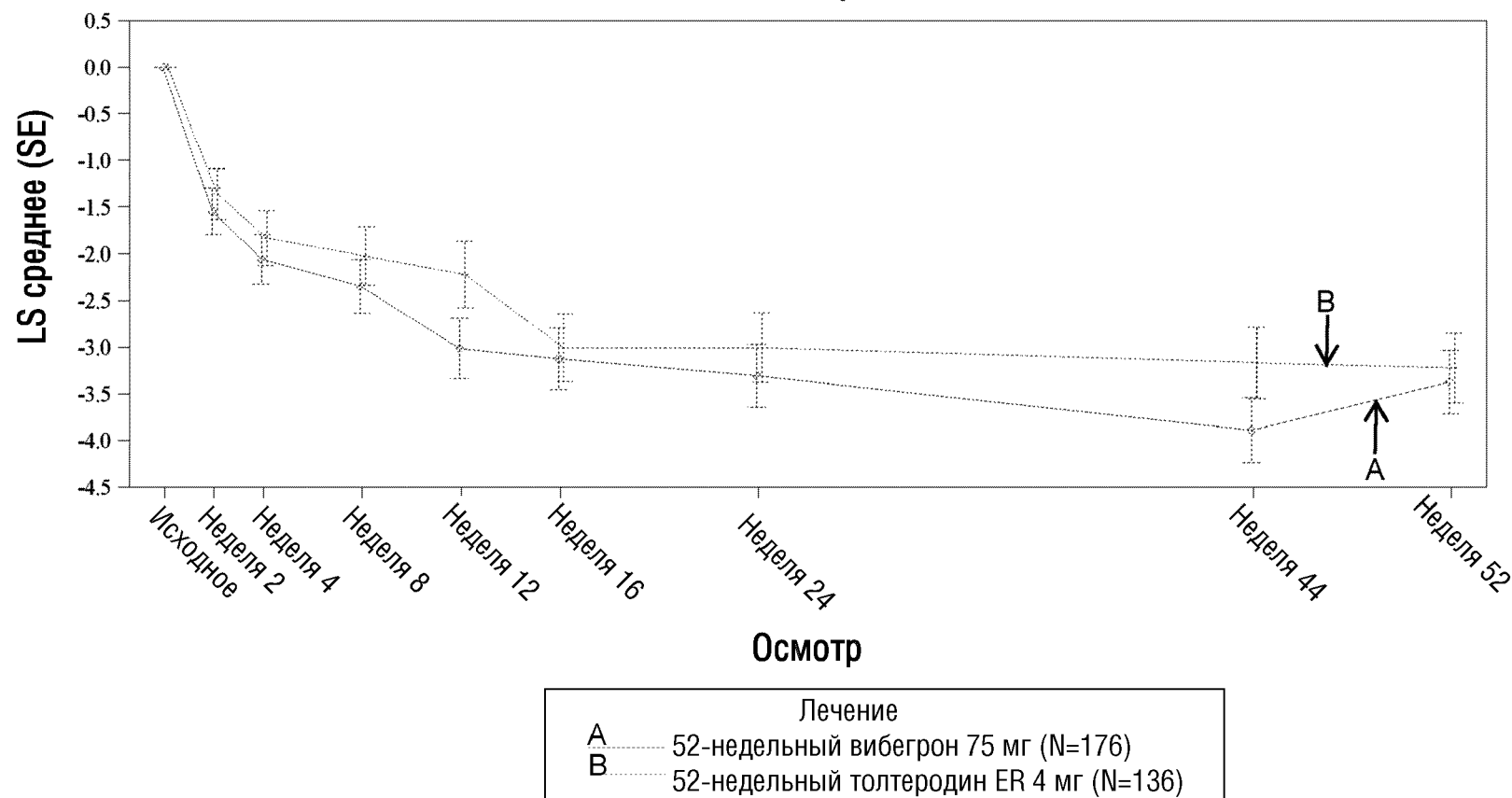


Расширение полной выборки для анализа для недержания, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего; только 52-недельные группы. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку и пол.

Исходное значение рассчитывают с использованием вводного дневника исходного исследования.

ФИГ.17

Уменьшение количества эпизодов неотложного позыва к мочеиспусканию с течением времени

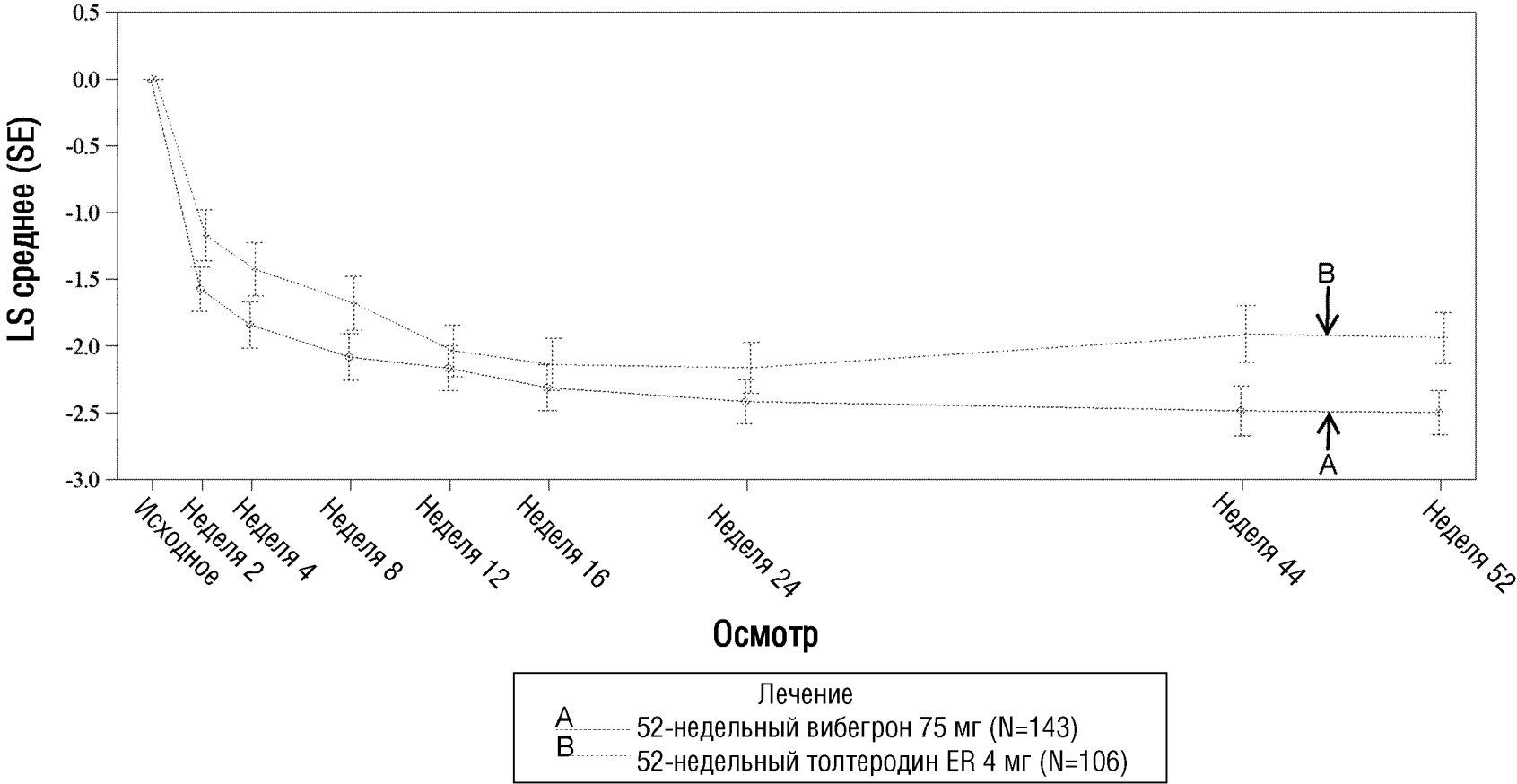


Расширение полной выборки для анализа, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего; только 52-недельные группы. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку, тип OAB и пол.

Исходное значение рассчитывают с использованием вводного дневника исходного исследования.

ФИГ.18

Уменьшение количества эпизодов тотального недержания с течением времени

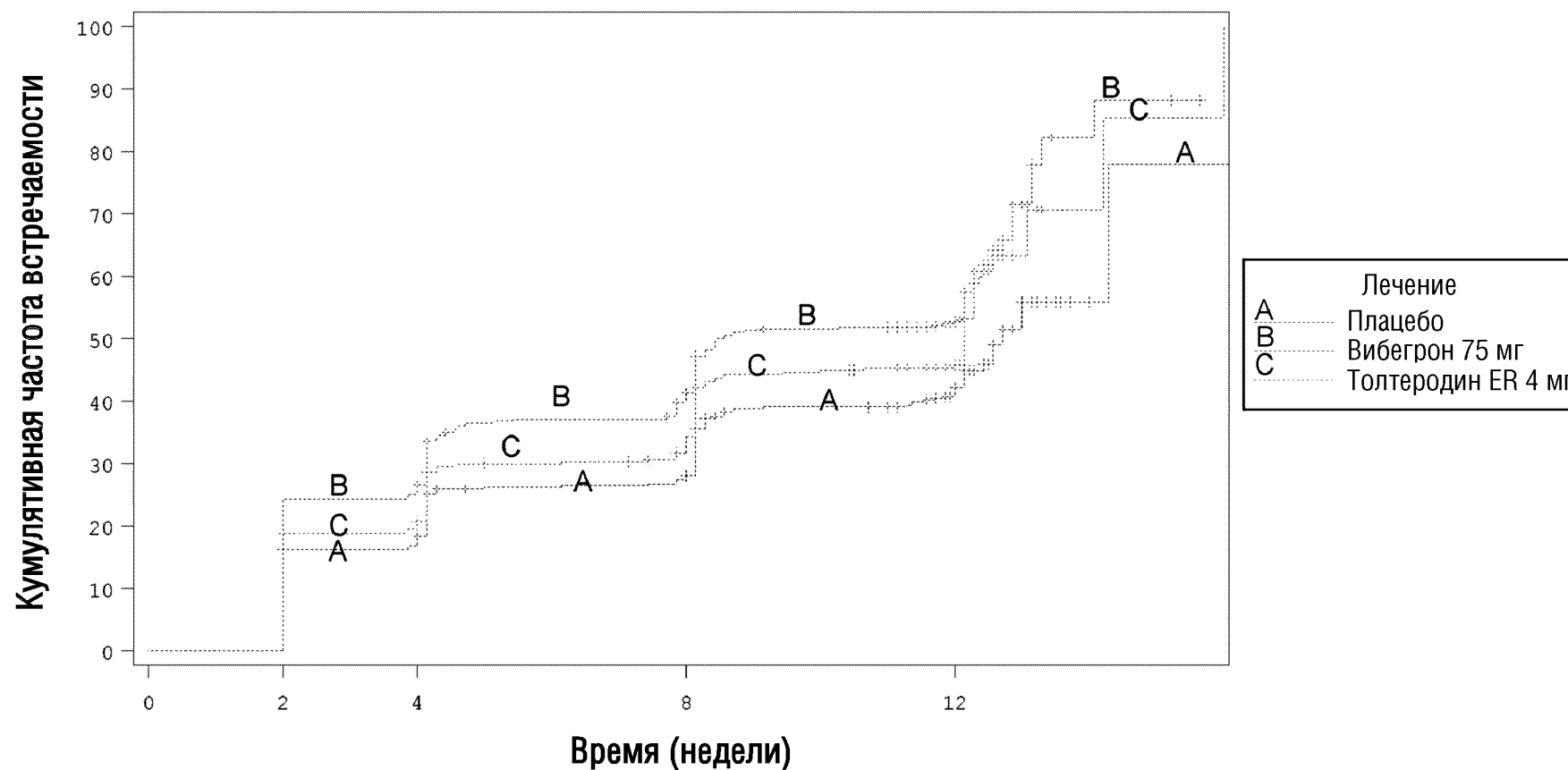


18/21

Расширение полной выборки для анализа для недержания, CFB рассчитанного способом наименьших квадратов среднего; только 52-недельные группы. Ковариации, включенные в смешанную модель для повторных измерений, представляют собой номер осмотра в исследовании, лечение, зависимость эффекта лечения от номера осмотра в исследовании, исходную точку и пол. Исходное значение рассчитывают с использованием вводного дневника исходного исследования.

ФИГ.19

График Каплана-Майера времени до 75% уменьшения императивного недержания мочи (UII)

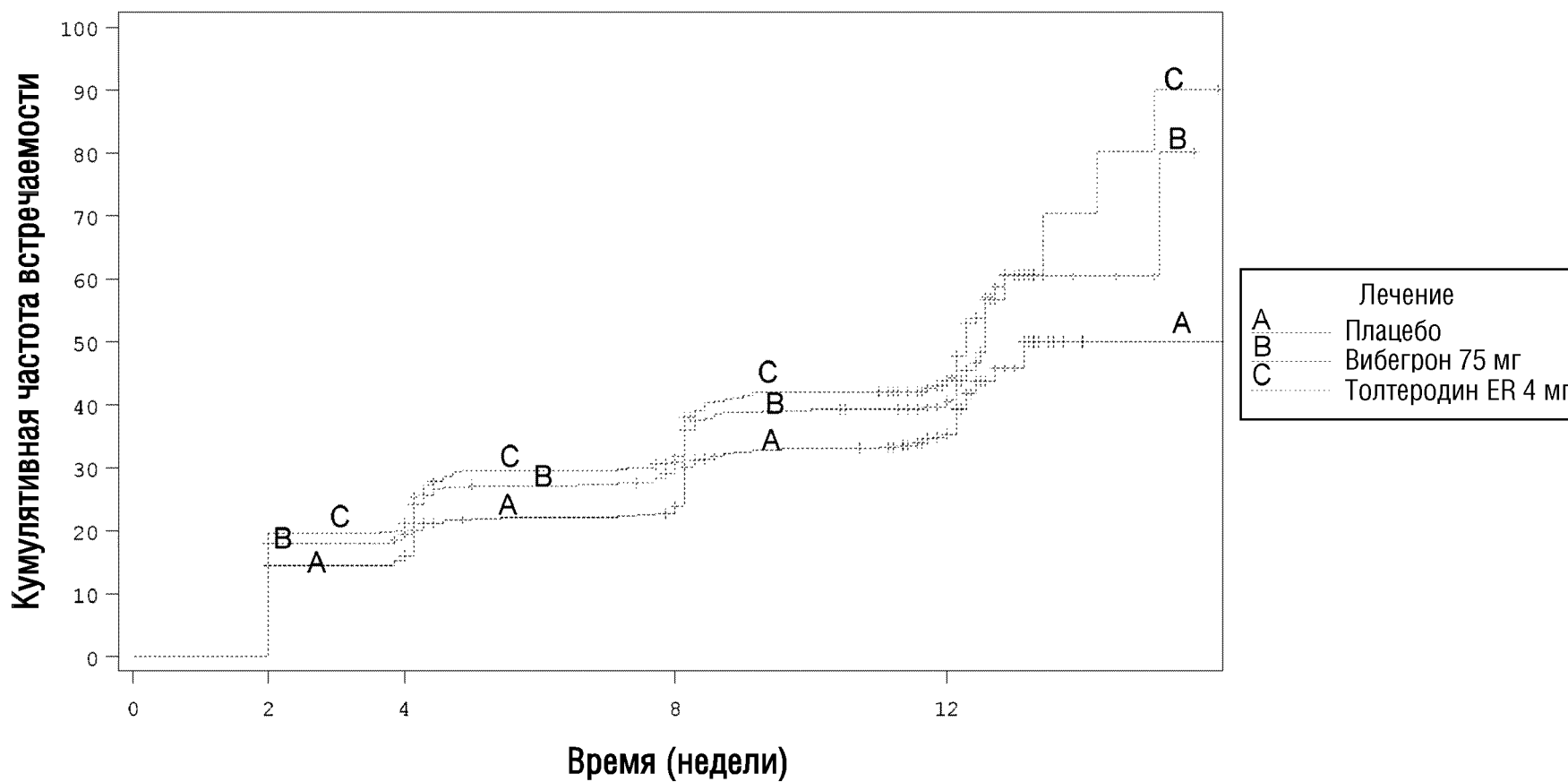


19/21

Примечание: Запланированные оценки присутствуют на неделях 2, 4, 8 и 12

ФИГ.20

График Каплана-Майера времени до 50% уменьшения неотложных позывов к мочеиспусканию



Примечание: Запланированные оценки присутствуют на неделях 2, 4, 8 и 12. Оценки К-М являются не скорректированными по ковариациям.

ФИГ.21

График LS среднего (SE) изменения от исходного неотложных позывов к мочеиспусканию в популяции с сухой формой

